

FUNDELA

Boletín Científico 42

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos científicos referentes a los últimos avances de la investigación, 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**

● **ESTUDIOS DE LOS GENES SOD1, ANG, SENATAXINA, RA, TARDBP Y FUS-TLS**

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

● **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de Asociación ELA Principado, La Caixa, Caja Navarra, Larios 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://www.fundela.info/colabora.asp?M=8>

Colaboradores voluntarios de este número:

Dr. Alberto García Redondo (Bioquímico, Unidad de ELA - Hospital 12 de octubre)

Adrián Galiana Rodríguez-Barbero (Bioquímico)

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

04 ----->

LOS EFECTOS DEL FÁRMACO DEXPRAMIPEXOL (KNS-760704) EN PACIENTES CON ELA

ANTICUERPO CONTRA LA SOD1 MUTADA

05 ----->

DILEMA: CUANDO UN FÁRMACO TRATA DOS ENFERMEDADES.

06 ----->

UNA MUTACIÓN GÉNICA IDENTIFICADA EN PACIENTES CON ELA PODRÍA ESTAR PRESENTE TAMBIÉN EN ALZHEIMER

07 ----->

UN CRIBADO FUNCIONAL EN LEVADURAS PREDICE NUEVOS GENES CANDIDATOS EN ELA.

08 ----->

INICIO VARIABLE DE CASOS DE ELA INUSUALES

09 ----->

NUEVOS RATONES TDP43 MIMETIZAN CON EXACTITUD LA ELA Y LA DFTL

10 ----->

EL GEN SMA ESTÁ ASOCIADO CON LA ELA ESPORÁDICA

11 ----->

¿ELA CAUSADA POR AGUA DEL GRIFO?

12 ----->

LA D-AMINOÁCIDO OXIDASA ESTÁ IMPLICADA EN EL CONTROL DE LA ELA-FAMILIAR.

09 ----->

FALLOS EN LA BIOENERGÉTICA Y MITOCONDIAS EN ELA

14 ----->

SE ENCUENTRA UNA POSIBLE VÍA PARA EXPLICAR LA PROPAGACIÓN DEL ALZHEIMER.

15 ----->

LA FDA APRUEBA "AMYVID"

16 ----->

INYECCIÓN DE CÉLULAS MADRE PARA TRATAR LA ELA

EL CEREBRO CONTROLA LOS MÚSCULOS PARALIZADOS: UN SISTEMA NUEVO DECODIFICA LAS SEÑALES CEREBRALES DEL CORTEX MOTOR EN MONOS Y LA TRADUCE EN MOVIMIENTOS BÁSICOS DE UN BRAZO, A PESAR DE UNA PARÁLISIS TEMPORAL.

IV JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN ELA

20 de Junio de 2012 // Sala de actos del Hospital Universitario de Bellvitge

ORGANIZAN:

• **Dra. Mònica Povedano**

Directora de las Jornadas. Coordinadora Unidad Multidisciplinar Enfermedades de Motoneurona. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Bellvitge. Jefe de Diagnóstico Electromiográfico Unidad de Neuromuscular

• **Fundación Miquel Valls**

• **FUNDELA**

OBJETIVO:

Estas Jornadas, organizadas por la Unidad Multidisciplinar de Enfermedades de Motoneurona del Hospital Universitario de Bellvitge, la Fundación Miquel Valls y FUNDELA, tienen el objetivo de acercar al público en general los últimos avances en torno a la investigación de la esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de motoneurona.

Diferentes profesionales del ámbito científico y asistencial ofrecerán su visión en torno al estado actual de la investigación científica sobre esta enfermedad a nivel nacional e internacional. También analizarán los retos sociales, sanitarios y éticos a la hora de afrontarla.

Las IV Jornadas de Actualización en la ELA constituyen una excelente oportunidad para que los investigadores, el personal sanitario, las personas afectadas y sus familias compartan conocimientos e inquietudes en torno a esta enfermedad.

PROGRAMA:

8.30 h Inauguración

Audiovisual sobre la Fundación Miquel Valls i la Unidad Multidisciplinar de Enfermedades de Motoneurona del Hospital Universitario de Bellvitge.
Presentación de las Jornadas.

9.00 h Estrés celular en la ELA: nuevas dianas en la fisiopatología de la enfermedad.

Manuel Portero.

Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad de Lérida.

9.30 h Expresión génica en músculo y linfocitos como Biomarcadores para el seguimiento de la progresión en la esclerosis lateral amiotrófica.

Alberto García-Redondo.

Lab. Enf. Raras y Neuromusc. – Unidad de ELA. MADRID.

10.00 h Genética de la demencia lobular fronto temporal: pasado, presente y futuro.

Jordi Clarimon.

Laboratorio Alzheimer. Pabellón 19 (toxicomanías). Hospital Sant Pau. BARCELONA.

10.30 h Cafés

MESA DE ASPECTOS CLÍNICOS EN LA ELA: Moderadora Dra. M Povedano

10.45 h Sospecha de ELA. Aproximación diagnóstica

Jesús Esteban Pérez.

Director Unidad de ELA. Hospital Universitario 12 de Octubre. MADRID.

11.15 h Estrategias terapéuticas futuras

Luis Varona.

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Basurto. Consulta Enf. Neuromusc. BILBAO.

11.45 h Multidisciplinary care in ALS.

Orla Hardiman.

Clinical Professor Neurology, Consultant Neurologist at the National Neuroscience Centre, Director of the National ALS Clinic & Irish ALS Research Group. Beaumont Hospital. Dublin. Ireland.

12.30 h Ventilación no invasiva precoz: futuro del tratamiento respiratorio.

Dra. Eva Farrero.

Servicio de neumología. Hospital de Bellvitge

13.00 h Posibles estrategias de suplementación nutricional en el tratamiento de la ELA

M Antonia Lizarraga

Profesora de nutrición humana y dietética. Dpto. de Ciencias fisiológicas II. Campus Bellvitge, UB

13.30 h Terapia celular en ELA - Experiencia del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia.

José M. Moraleda.

Coordinador Unidad de TPH y Terapia celular. Servicio de Hematología. H. U. Virgen de la Arrixaca. EL PALMAR. MURCIA.

14.00 h Reflexión ética sobre decisiones y límites

Marc Antoni Broggi Trias

Doctor en medicina i cirugía. Ex jefe de servicio de cirugía general Hospital trias i Pujol. Fundador y expresidente de la sociedad catalana de Bioética de Catalunya des de 1991.

LOS EFECTOS DEL FÁRMACO DEXPRAMIPEXOL (KNS-760704) EN PACIENTES CON ELA

Actualmente, solo se aplica un medicamento, el Riluzol, en pacientes con ELA. Su eficacia es muy limitada, no tiene efectos beneficiosos demostrados en la fuerza muscular o su funcionalidad y sólo alarga la esperanza de vida unos pocos meses. Sin embargo, gracias a la investigación biomédica, se van probando nuevos fármacos con resultados muy interesantes. Uno de ellos, es el modulador mitocondrial llamado dexpramipexol (KNS-760704; (6R)-4,5,6,7-tetrahidro-N6-propil-2,6-benzotiazol-diamina)).

Actualmente se está llevando a cabo en 80 centros de América, Europa y Australia un estudio en fase II doble-ciego sobre seguridad y tolerancia en pacientes con ELA, basándose en trabajos previos positivos sobre el beneficio funcional y mortalidad del dexpramipexol.

En la primera fase, los efectos del dexpramipexol (50, 150 o 300 mg/día) se contrastaron con placebo administrados durante 12 semanas. En la segunda fase, finalmente se decidió administrar el medicamento a 50 o 300 mg/día como tratamiento doble ciego activo durante 24 semanas. El dexpramipexol resultó seguro y con buena tolerancia. La tendencia mostró una atenuación dosis-dependiente traducida en un descenso de la pendiente de la ALS functional rating scale-revised (ALSFRS-R). Las conclusiones de la fase I donde las diferencias en los resultados fueron estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ($P=0,046$) referidos a la ALSFRS-R y los resultados de la fase II en cuanto a mortalidad, dan luz verde y continuidad al camino que el dexpramipexol debe seguir para poder llegar a ser un nuevo fármaco útil, disponible para los pacientes con ELA.

ANTICUERPO CONTRA LA SOD1 MUTADA

C4F6 es un anticuerpo desarrollado para reconocer e inactivar la versión mutante de la proteína SOD1, causante de ELA en el 25% de los casos familiares. Aunque dicha proteína se encuentre mutada de manera ubicua, su efecto es potencialmente agresivo en las neuronas motoras, como se demuestra en los modelos animales que la portan. La pregunta que cabe preguntarse es, ¿será C4F6 también selectivo para neurona motora, o puede que inactive SOD1m en otros tipos celulares, causando más daño que beneficio? La respuesta es que, tanto en pacientes como en

animales modelo, el anticuerpo solo actúa en algunas neuronas motoras, a pesar de la expresión ubicua de SOD1m. Investigadores del laboratorio de Jonathan Glass de la Universidad de Emory, Atlanta, Georgia, publicaron sus hallazgos el pasado 19 de marzo en la versión online de la National Academy of Sciences. Este anticuerpo podría ser útil como terapia ya que no solo une a la forma mutante SOD1-G93A sino que también se une a otras SOD1m, pero la reactividad parece específica de neuronas motoras espinales. ¿Qué es lo que hace tan especiales a estas células, que este anticuerpo solo las reconoce a ellas? C4F6 es uno de los muchos anticuerpos diseñados para unirse a la SOD1m. Para estudiarlo, los investigadores analizaron cómo se une a SOD1 en células en cultivo, roedores y humanos, y cómo se modifica esta unión en presencia de conformaciones hidrofóbicas/hidrofílicas en una gran variedad de SOD1 mutantes distintas. Finalmente, C4F6 se une a SOD1m en conformación hidrofílica, soluble: una forma única encontrada en ciertas neuronas motoras espinales. Dada la controversia en el epítipo reconocido, se especula que hay otros factores que favorecen la unión de C4F6, como modificaciones post-traduccionales. Otra posible explicación es que C4F6 reconoce el epítipo solo cuando está en alta concentración, como en la formación de pequeños oligómeros de SOD1. Lo único cierto es que la razón exacta de dicha interacción permanece sin resolverse.

La oxidación de SOD1 es una de las modificaciones post-traduccionales que mejor se ha estudiado. C4F6 también se une a SOD1 oxidada. Muchas formas de ELA, tienen una clínica bulbar en sus inicios y se ha encontrado relación con SOD1 hiperoxidadas. Se baraja la posibilidad de que C4F6 pueda beneficiar a estos pacientes en concreto de manera que la forma hiperoxidada de SOD1 reconocida por el anticuerpo sirva como biomarcador para pacientes con ELA esporádica y podrían favorecerse también de las terapias que tienen como diana este tipo de SOD1m. Estos resultados indican que C4F6 es exquisitamente selectiva en al menos un grupo de pacientes con ELA con SOD1m. Los anticuerpos cuya interacción depende altamente de la conformación de su diana tienen mucho que enseñarnos sobre los mecanismos patogénicos en las enfermedades cuya base son las malformaciones proteicas, los fallos en el plegamiento de proteínas.

Referencia:

Brotherton TE, Li Y, Cooper D, Gearing M, Julien JP, Rothstein JD, Boylan K, Glass JD. Localization

of a toxic form of superoxide dismutase 1 protein to pathologically affected tissues in familial ALS. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Mar 19. Abstract Guareschi S, Cova E, Cereda C, Ceroni M, Donetti E, Bosco DA, Trotti D, Pasinelli P. An over-oxidized form of superoxide dismutase found in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with bulbar onset shares a toxic mechanism with mutant SOD1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Mar 13. Abstract

DILEMA: CUANDO UN FÁRMACO TRATA DOS ENFERMEDADES.

El pasado 14 de Febrero una compañía biotecnológica sin ánimo de lucro anunció que se había observado un efecto positivo en el modelo de ratón de ELA utilizando un fármaco para tratar la esclerosis múltiple. Ahora los científicos se enfrentan a un dilema.

Amy Dockser Marcus debatió sobre la creciente tendencia a estudiar fármacos ya comercializados para su uso en alguna enfermedad con el fin de utilizarlos en otras enfermedades y lo difícil que es reclutar pacientes para estos fármacos en ensayos clínicos.

Actualmente, se pretende llevar a cabo un ensayo con el fármaco Gilenya, y examinar cómo funciona en personas con ELA. Los investigadores esperan llevar a cabo este ensayo clínico como muy tarde este año.

“Queremos estar seguros de que no estamos haciendo ningún daño. Queremos realizar los ensayos correcta y rápidamente” dijo Steven Perrin, presidente y director ejecutivo de un grupo del ALS Therapy Development Institute (ALS TDI) en Cambridge, Massachusetts.

El Dr. Perrin reconoce la dificultad al pedir a los pacientes con ELA que resistan, que luchan por sobrevivir, mientras se está llevando a cabo un ensayo clínico de un fármaco que podría ser potencial y fácilmente aplicado a su enfermedad, puesto que ya se comercializa. Este dilema para el investigador surge cada vez y con más frecuencia, algunos científicos y funcionarios de la salud pública recurren a medicinas ya aprobadas para tratar otras enfermedades.

Hace poco tiempo, en un artículo de la revista Science se mostraba que el fármaco bexarotene para el cáncer de piel, mejoraba las funciones de ratones que desarrollan la enfermedad de Alzheimer. A continuación de la publicación, los pacientes con Alzheimer pidieron a sus médicos que les prescribiese el fármaco no autorizado, incluso antes de que los investigadores emprendiesen algún ensayo clínico en personas.

A los médicos se les permite prescribir medicamentos no autorizados cuando ellos creen que el paciente se puede beneficiar. Pero lo cierto es que en todos los casos se debería probar la toxicidad del fármaco en diferentes condiciones.

Existen muchas razones por las que los pacientes

piden un fármaco no autorizado. El diseño de los ensayos clínicos y la obtención de la autorización de los hospitales y de la administración lleva su tiempo, los pacientes con enfermedades mortales a menudo sienten que ellos no llegan a estos resultados, que es difícil esperar. Los ensayos clínicos con frecuencia no aceptan a pacientes muy evolucionados, sin embargo estos sienten que tienen poco que perder si toman ese fármaco no autorizado. En otros casos, muchos pacientes rechazan la posibilidad de participar en un estudio, por si lo que van a recibir es placebo, que sin duda es la clave que permite a los investigadores determinar si el medicamento está funcionando realmente.

Merit Cudkowicz, una de las investigadoras principales en la dirección del ensayo de Gilenya en ELA, mencionó un intento previo para evaluar un fármaco prometedor en ELA. Estudios publicados indicaban que el uso de un antibiótico, minociclina, extensamente utilizado, parecía que disminuía la progresión de la enfermedad en ratones. Reclutar suficientes pacientes en un ensayo llevó varios años debido a que demasiada gente empezó a tomar el fármaco sin autorización, comentó la Dra. Cudkowicz. Al final, el ensayo mostró que no sólo la minociclina no funcionaba en ELA, sino que además aceleraba la enfermedad. “Si supiésemos que el fármaco funciona, no necesitaríamos realizar ningún ensayo,” dijo la Dra. Cudkowicz, profesora de neurología en el Hospital General de Massachusetts y en la Facultad de Medicina de Harvard.

Christopher Austin, director científico del National Institutes of Health Center for Translational Therapeutics, quien está dirigiendo ensayos clínicos de fármacos aprobados en diferentes enfermedades dice que a los pacientes que toman fármacos no autorizados se les pueden plantear cuestiones éticas.

Muchas compañías de seguro no quieren cubrir los costes de un fármaco no autorizado. Algunos fármacos, entre los que se incluye Gilenya son muy caros, así que sólo los pacientes con más medios económicos pueden costear el pago de los fármacos de su bolsillo. “Esto no es una situación ideal,” dijo el Dr. Austin, este hecho pone de manifiesto una cuestión de equidad. Una portavoz de Novartis (fabricante del fármaco), comentó que el coste de Gilenya supone aproximadamente 52.365 dólares anualmente.

Por otro lado, intentar aprobar fármacos con indicaciones nuevas aumenta el número de interrogantes para las compañías. Un fabricante de fármacos podría no estar interesado en continuar nuevos ensayos, pues cualquier acontecimiento grave y negativo podría reducir el interés por el fármaco y esto llevaría a reducir sus ventas. Además existen gastos, ALS TDI quería que Novartis (la empresa que ya comercializa el fármaco para EM) cubriese el coste de Gilenya en el ensayo planificado, algo que la compañía todavía no está de acuerdo en realizar.

Jamie Heywood, presidente de PatientsLikeMe, una compañía que comparte confidencialmente datos sanitarios en Cambridge, Massachusetts comentó que "es duro hacer investigación de alta calidad, y la mala investigación daña a todos".

El año pasado, los pacientes con ELA compartieron datos en el portal de la compañía sobre el uso del fármaco litio no autorizado, la compañía analizó los resultados y publicó los hallazgos en Nature Biotechnology.

Una portavoz de Novartis dijo en un comunicado escrito que la compañía esta comprometiéndose a trabajar con el instituto de ELA en un ensayo planificado de Gilenya con pacientes de ELA. "Los ensayos clínicos proporcionan información más robusta sobre la eficacia del fármaco en el área de una nueva enfermedad, y permite la monitorización con una seguridad más rigurosa". Comentó la compañía.

Para muchos pacientes, un ensayo clínico no es simplemente una opción, dijo Ted Swanson, de 52 años de edad (Walterboro, S.C.) que fue diagnosticado de ELA en 2007. El Sr. Swanson respondió las preguntas escritas (teniendo en cuenta que no tiene movilidad funcional del cuello y está conectado a un ventilador). Dijo que tomó litio de forma no autorizada después de que un pequeño estudio en Italia publicado en 2008 indicase que el fármaco podría disminuir la progresión de ELA. Envío una copia del estudio a su neurólogo, pidiéndole que le prescribiese el medicamento no autorizado. Dado que el litio era una sustancia ampliamente conocida y la dosis era baja, "Sentí que la ecuación riesgo/recompensa tomaba sentido para mí," escribió Mr. Swanson.

El neurólogo estaba de acuerdo con hacerle la receta pero insistió que debía hacerse análisis sanguíneos primero semanalmente y luego cada dos semanas. En un momento dado, el médico decidió que pararía la administración durante un mes una vez que los niveles de enzima hepática se dispararon. Con el tiempo, otros estudios revelaron que el litio no paraba la progresión de la enfermedad.

En respuesta a los médicos que piensan que el modo más seguro para evaluar un fármaco es a través de ensayos clínicos más que a través de usos no autorizados, el Sr. Swanson escribió, "Es fácil decirlo cuando tú no te enfrentas con la decisión." Y añadió, "Estoy dispuesto a asumir el riesgo si comprendo la ciencia y su riesgo."

Anexo:

Fármacos aprobados para determinadas enfermedades que están siendo analizados para otras enfermedades: Bexarotene, comercializado como Targretin, se usa para tratar pacientes con un tipo de cáncer de piel. Actualmente está siendo analizado para la enfermedad de Alzheimer.

Auranoflin, un fármaco para la artritis comercializado como Ridaura, se está probando en ensayos clínicos

para pacientes con leucemia crónica linfocítica.

Cyclodextrin, aprobado su uso como un fármaco emulsionante, lo están tomando niños con la enfermedad de Niemann-Pick Tipo C bajo un uso compasivo, aprobado por la FDA.

Rapamycin, un fármaco inmunosupresor comercializado como Sirolimus, se está estudiando en pacientes con una rara y letal enfermedad pulmonar denominada linfangioleiomatosis, o LAM.

Rituximab, aprobado en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades, se está estudiando en pacientes con síndrome de fatiga crónica.

Referencia:

Dockser Marcus, Amy. "Dilemma: When 1 drugs treats 2 diseases". The Wall Street Journal, Health & Wellness. 14 de Febrero de 2012.

UNA MUTACIÓN GÉNICA IDENTIFICADA EN PACIENTES CON ELA PODRÍA ESTAR PRESENTE TAMBIÉN EN ALZHEIMER.

El pasado Octubre, un equipo de investigadores internacionales identificó una región repetida en el gen C9ORF72 que según los datos podría encontrarse en más del 40% de los pacientes con ELA familiar de Europa y Norte América.

A pesar de que esta repetición ha sido identificada simultáneamente en pacientes con demencia frontotemporal (DFT), Bryan Traynor, portavoz del grupo, piensa que este gen interrumpido podría encontrarse en el mismo estado en pacientes con Alzheimer, la enfermedad neurodegenerativa más común.

En un estudio publicado en el New England Journal of Medicine en Enero de este año, los científicos analizaron el ADN de 342 familias con inicio tardío de Alzheimer en busca de la repetición C9ORF72, y encontraron dicha anomalía en tres familias, aproximadamente en el 1% del total. Los resultados de las autopsias de algunos de estos pacientes mostraron que la causa de la demencia debiera haber sido diagnosticada como DFT y no Alzheimer.

Traynor concluye que algunos casos de DFT son mal diagnosticados como Alzheimer. La caracterización de C9ORF72 mejoraría la exactitud en el diagnóstico de estas enfermedades clasificando correctamente a los pacientes.

Referencias:

Repeat expansion in C9ORF72 in Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2012 Jan 19;366(3):283-4. Epub 2012 Jan 4.

Majounie E, Abramzon Y, Renton AE, Perry R, Bassett SS, Pletnikova O, Troncoso JC, Hardy J, Singleton AB, Traynor BJ.

UN CRIBADO FUNCIONAL EN LEVADURAS PREDICE NUEVOS GENES CANDIDATOS EN ELA.

En el futuro, la secuenciación personalizada del genoma llegará a ser un procedimiento rutinario, permitiéndonos definir las bases genéticas de muchas enfermedades. Actualmente, sin embargo, la secuenciación completa del genoma para descubrir mutaciones patogénicas en un individuo cuesta demasiado dinero y tiempo. De esta manera, es necesario desarrollar aproximaciones más creativas para acelerar el descubrimiento de genes de enfermedades. Además, incluso cuando los genes se hayan desvelado la necesidad de aproximaciones innovadoras para aclarar la causalidad sigue siendo crítica. La ELA es mayoritariamente esporádica, pero aproximadamente el 10% de los casos es familiar. Se han relacionado mutaciones patogénicas en varios genes con ELA tanto esporádica como familiar incluyendo SOD1, TARDBP, FUS/TLS, VAPB; OPTN, VCP, y otros (Van Damme, 2009). Dos de estos genes, TARDBP (TDP-43) y FUS/TLS (FUS) son importantes porque codifican proteínas de unión a ARN que portan un dominio prion-like, existen al menos 213 proteínas que portan dominios prion-like en humanos. Además, ambas proteínas se han identificado como componentes de inclusiones patológicas en neuronas de pacientes con ELA. Efectivamente, un concepto emergente sugerido por la asociación de FUS y TDP-43 a la ELA es que el defecto en el metabolismo del ARN podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad. Estas observaciones sugieren una interesante posibilidad: ¿Podría TDP-43 y FUS ser la punta de un iceberg? En otras palabras, ¿podrían otras proteínas humanas de unión a ARN con propiedades similares a TDP-43 y FUS contribuir a la ELA?

El grupo de Couthouis publicó en Diciembre de 2011 en la revista PNAS un cribado funcional en levaduras, seguido por una predicción bioinformática de dominios prion-like, para identificar proteínas con propiedades similares a TDP-43 y FUS. Este cribado dio como resultado 38 proteínas que se comportaban como FUS y TDP-43 en levaduras (inclusiones citoplasmáticas y toxicidad), 13 de las cuales contenían el dominio prion-like predicho. Como evidencia de la utilidad de esta aproximación para definir genes con un papel en ELA, identificaron variantes missense en 5 pacientes no relacionados con ELA en el gen TAF15, el cual presenta la más alta clasificación en los análisis predictivos de dominios prion-like y toxicidad después de

FUS. Aunque la segregación familiar no pudo ser evaluada, la ausencia de esta variante en un alto número de controles sanos, las evidencias estructurales compartidas con los genes conocidos relacionados con ELA, y datos de su funcionalidad in vitro e in vivo apoyan fuertemente la idea de que estas variantes en TAF15 constituyen mutaciones patogénicas para ELA. Estas variantes de TAF15 asociados a la enfermedad de ELA dan a lugar a la formación de foci citoplasmáticos cuando se expresan en cultivos primarios de neuronas de la médula espinal in vitro. De manera similar a TDP-43 y FUS, los agregados de TAF-15 provocan neurodegeneración cuando se expresan en *Drosophila*, con un efecto severo en la esperanza de vida en comparación a la presentada por la estirpe silvestre. La realización de ensayos inmunohistoquímicos en tejido de médula espinal post-mortem de pacientes con ELA muestra un incremento en la deslocalización citoplasmática de TAF15 en neuronas motoras. La identificación de mutaciones en una proteína de unión a ARN que porta un dominio prion-like distinta a TDP-43 y FUS además destaca el papel clave de los defectos del metabolismo del ARN en ELA y sugiere que esta clase de propensión a la agregación de proteínas de unión a ARN podría contribuir en términos generales a la ELA y quizás a otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas. Se requerirán estudios futuros para determinar la contribución relativa de las variantes en TAF15 al riesgo de ELA comparado con los factores de riesgo conocidos como TDP-43, FUS, SOD1. Los análisis iniciales con TAF15 en pacientes con ELA y poblaciones control sugieren que si las mutaciones en TAF15 contribuyen a la ELA, lo harán en menor proporción que las mutaciones en FUS y TDP-43.

Por otro lado y debido a la complejidad de las enfermedades humanas debe haber factores genéticos de riesgo poco comunes. Para la ELA el grupo de Couthouis proponen que debe haber un delicado equilibrio en el procesamiento del ARN dentro de las neuronas motoras de tal manera que una ligera perturbación de cualquiera de las proteínas de unión a ARN podrían conducir a la neurodegeneración. Estos hallazgos, además, sugieren que quizás variantes en las proteínas de unión a ARN pudieran presentar sinergia contribuyendo a la ELA. Existen algunas variantes que son extremadamente perjudiciales, penetrantes y agresivas, sería el caso de las mutaciones P525 y R495 en FUS que provocan fenotipos relativamente graves y una temprana edad de inicio de la enfermedad debido,

parece ser, al efecto de su localización nuclear, mientras que la variante R521G es menos severa. Se necesitarán estudios para evaluar esta hipótesis y resolver la complejidad del panorama genético en ELA. Couthouis sugiere que los genes clasificados en la parte superior de su análisis en poblaciones con ELA, especialmente EWSR1, clasificado el tercero cerca de FUS y TAF15 de 213 proteínas analizadas. Estos candidatos deberían examinarse en otras enfermedades como puede ser la demencia frontotemporal, la enfermedad de Paget y otras enfermedades neurodegenerativas. La secuenciación génica en medicina personalizada se realizará de forma rutinaria. Mientras tanto, la lista de genes candidatos a ELA que propone Couthouis resultado de la realización de cribados funcionales en levaduras, unido al análisis predictivo de dominios de unión prion-like, proporciona un poderoso recurso que facilita el impulso en la identificación de factores genéticos de riesgo, y el desarrollo de nuevas aproximaciones diagnósticas y terapéuticas en ELA.

Referencia:

Van Damme P, Robberecht W (2009) "Recent advances in motor neuron disease". *Curr Opin Neurol* 22: 486-492.

Couthouis J, et al (2011). "A yeast functional screen predicts new candidate ALS disease genes". *PNAS* 108 (52): 20881-20890.

INICIO VARIABLE DE CASOS DE ELA INUSUALES

Como muchos estados neurodegenerativos, la ELA es una enfermedad que se manifiesta en edades avanzadas. Así, se considera inusual cuando un joven de 19 años se presenta en un centro especializado en estudiar enfermedades neurológicas para tratar de explicar las molestias que padece. El muchacho mostró en su ADN una nueva mutación en el gen relacionado con la ELA, Fused in Sarcoma (FUS). Su caso corrobora trabajos previos que sugieren que las mutaciones en FUS están asociadas a ELAS de inicio temprano, lo que subraya la extraordinaria variabilidad en la enfermedad. Guy Rouleau y Veronique Bezil de la Universidad de Montreal, Canadá, firman el estudio del caso del joven. Los síntomas de ELA suelen aparecer entre los 40 y los 50, aunque existen casos de ELA juvenil, cuyo inicio ocurre antes, incluso, de los 25 años. Además del inicio temprano, el joven del estudio fue especial por el hecho de que la debilidad y atrofia muscular afectaba con singular severidad

en su brazo derecho, hombro y cuello. En cualquier caso, mostraba debilidad muscular general, lo que llevó a Rouleau a pensar que el diagnóstico correcto era el de la ELA.

El equipo secuenció tres genes asociados a ELA: FUS, SOD1 y TDP43. Descubrieron una delección de una base cerca del final del gen FUS, lo que causaba una mutación frameshift. Este tipo de mutaciones rompen la pauta de lectura del gen, creando proteínas que nada tienen que ver con la que debería, haciéndolas inviables o perjudiciales. Estos defectos genéticos se suman a otros ya registrados previamente en el carboxilo terminal de FUS, confirmando la importancia de esa región para la función de la proteína.

La madre del joven, de 47 años, también fue estudiada en esos genes y se encontró que portaba la misma mutación que su hijo, aunque sin haber desarrollado ningún síntoma. Muchas mutaciones en FUS y otros genes relacionados con ELA se asocian a rangos muy variables de inicio de los síntomas, lo que se traduce en edades que van desde los 13 a los 72 (ver tabla).

GEN	EDAD INICIO
ALSIN	3-20
SETX	<25
UBQLN2	16-71
SIGMAR	1-2
FUS	20, 65
	17-22
	13, 21
	13-72
	20
	19

La conclusión del caso, como muchas otras veces, es que se demuestra que el inicio o causa de ELA lo conforman una serie de factores con una gran heterogeneidad, que además, no afectan a todos los individuos por igual, debido entre otras cosas a la variabilidad en la penetrancia, edad y lugar de inicio de los síntomas, co-morbilidad y tasa de progresión.

La variabilidad en el inicio, según Rouleau, puede deberse al resultado de la relación e interacción entre genética y factores ambientales. En el joven de Montreal, los investigadores secuenciaron después el gen de la Ataxina2, para descartar otra mutación asociada a ELA: las repeticiones en ese gen de colas de polyQ dando el ensayo negativo.

En su caso, el equipo sospechaba que las toxinas ambientales podrían haber afectado al genoma de

su madre, heredándolo su hijo y en extensión, a su salud por su estilo de vida, no compartido por ella. El joven trabajaba en granjas, rodeado día tras día de fertilizantes organofosfatados (compuestos que ya han sido asociados a neurodegeneración) así como con metales pesados durante el reciclado de los residuos tóxicos generados.

Referencia:

Belzil VV, Langlais JS, Daoud H, Dion PA, Brais B, Rouleau GA. Novel FUS deletion in a patient with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2012 Jan 16. [Epub ahead of print]

NUEVOS RATONES TDP43 MIMETIZAN CON EXACTITUD LA ELA Y LA DFTL.

Los investigadores en ELA siguen buscando el modelo de enfermedad perfecto. Aún no existe un ratón que reproduzca la enfermedad fielmente, pero todos los modelos existentes tienen interesantes características, indicó Amelie Gubitzi, directora del programa de investigación en ELA del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos e Ictus de Bethesda, Maryland, Estados Unidos de América. Durante el congreso anual de la Sociedad para la Neurociencia celebrado el pasado Noviembre en Arlington, Virginia, se presentaron a la comunidad científica cuatro nuevas líneas de ratón que producen varios acúmulos de la proteína TDP-43.

Las mutaciones en la proteína de unión a ARN, TDP43, causan ELA o Demencia Frontotemporal Lobar (DFTL). En estas enfermedades, TDP43 sale del núcleo celular para formar agregados citoplasmáticos. Philip Wong, de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, Maryland, y Zuoshang Xu, de la Universidad de la Escuela Médica de Massachusetts, Worcester, presentaron un nuevo modelo en ratón que reproduce el fenotipo resultante de la pérdida de función de TDP43 mediante la reducción de la expresión a la mitad o menos y mediante la eliminación total de la proteína, en todo el organismo. Wong también describió los modelos anteriores pero con la característica de expresar la proteinopatía TDP43 sólo en tejido muscular. Estos cuatro modelos son sólo una muestra de los nuevos modelos que están por llegar.

En el congreso de Arlington, los investigadores concluyeron, al contrario de lo que se creía hasta el momento, que los modelos que sobreexpresan TDP43 podrían no ser el camino a seguir. Estos ratones son demasiado artificiales. Wong indicó que los modelos en ratón de TDP43 más

extendidos y utilizados, presentan entre 2,5 y 5 veces más acumulación de la normal supuestamente esperada en los casos de ELA asociados a esta característica. Además, Xu añadió que actualmente no se tienen datos creíbles de que la expresión de TDP43 esté sobreexpresada. Lo único que la comunidad sabe a ciencia cierta es que hay casos de ELA que presentan agregados de TDP43 en el citoplasma.

El problema en los pacientes humanos, en opinión de Xu y muchos otros investigadores, es la depleción nuclear de TDP43. Por tanto, se debería pensar que el modelo más adecuado es el de ratón knockout de TDP43, pero Xu no cree que no haya absolutamente nada de TDP43 en el núcleo de las neuronas motoras de los pacientes humanos, cosa que el modelo knockout no puede reproducir. Xu piensa que, aunque de manera muy reducida, hay TDP43 en el núcleo de las neuronas motoras humanas. Con esto en mente, Xu se propuso minimizar, pero no eliminar (como se viene haciendo actualmente) la expresión de TDP43 mediante la estrategia del ARN de interferencia. Para ello, introdujo en un ratón un microARN que interfiere con el ARNm natural de TDP43. Para controlar la transcripción y por tanto la cantidad de miARN presente, Xu trabajó con un promotor ubicuo (cytomegalovirus-chicken- β -actin promoter). Así, se obtuvo un knockout donde la cantidad de ARNm de TDP43 se redujo a la mitad en la médula espinal y la cantidad de proteína se redujo un 20% tanto en el sistema nervioso central como en el tejido muscular.

Los modelos knockout TDP43 son difíciles de hacer porque TDP43 regula su propia expresión. Obtener un ratón heterocigoto con una copia buena y una mala no es efectivo porque la proteína simplemente se adapta a la situación aumentando la expresión de la copia buena de manera que TDP43 se produce a niveles normales. Usando ARN de interferencia se soluciona el problema, como comentó Virginia Lee, de la Universidad de Pennsylvania, Philadelphia. Obtener en ratón knockout homocigoto tampoco es la solución porque elimina totalmente TDP43. Los ratones desarrollados por Xu no presentaron signos de neurodegeneración al principio (como ocurre con las personas con ELA), pero comenzaron a andar con dificultad, tambaleantes, en torno a las cinco o seis semanas de edad. Empeoraron con parálisis en algunos miembros a las nueve semanas, lo que indica que hay una marcada selectividad por neurona motora en términos de degeneración, en palabras de Xu. Tarde o temprano, el 60% de las neuronas

motoras se perdieron y el ratón moría alrededor del día 100. Debido a la gran semejanza del fenotipo con el de los humanos, los resultados sugieren que una reducción de la función de TDP43 puede ser el desencadenante en ELA y DFTL. Sin embargo, Xu admite que se necesita estudiar el modelo con más detenimiento. Como Xu, los investigadores del laboratorio de Wong opinan que los animales que sobreexpresan TDP43 nos son buenos modelos. Los animales están tan enfermos que mueren demasiado pronto como para manifestar el fenotipo exacto de la enfermedad en humanos. A los animales tampoco les da tiempo para desarrollar parálisis. A pesar de esto, William Tsao, un estudiante del grupo de Wong, sigue pensando que los modelos de sobreexpresión de TDP43 arrojan información interesante y son útiles, pero que tienen que ser mejorados para reducir dicha expresión y alargar la vida de los ratones, retardando y suavizando el fenotipo. Tsao seleccionó específicamente ratones transgénicos que producían la proteína sólo un poco más de lo normal, heterocigotos portando TDP43 normal y TDP43 mutada (G298S) causante de enfermedad, bajo el promotor neural Thy1.2. El ratón enfermaba, pero Tsao tuvo que ser paciente y esperar los síntomas porque éstos no surgieron hasta pasada la madurez. De esta manera, señaló Wong, los animales reproducen lo que ocurre, en el grado y tiempo que ocurre, con la enfermedad en humanos. Al primer mes, los ratones de Tsao presentaban reflejos anormales en sus miembros traseros y al cumplir el año de vida sólo fueron capaces de caminar con ayuda. A los 18-20 meses de edad, muchos mostraban parálisis. Dicha parálisis era frecuentemente asimétrica, como se muestra la enfermedad en humanos. Aproximadamente a los dos años, los animales estaban tan débiles que tuvieron que ser sacrificados. Tsao realizó exámenes postmortem y vio que las neuronas de sus ratones contenían agregados, pero TDP43 no estaba en ellos, lo que formó en Wong la idea de que las inclusiones TDP43 no son necesarias para desarrollar la enfermedad. Especularon que los agregados podrían estar formados por mitocondrias, las cuales ya han aparecido de esta manera junto con TDP43 en otros estudios similares. Estos animales abren una buena oportunidad para probar tratamientos, más incluso que los ya clásicos knockout TDP43, debido a la semejanza en el fenotipo con la ELA humana. El único inconveniente es que la enfermedad se manifiesta muy tarde, lo que retrasa los resultados. Por el contrario éstos serán más fiables e informativos sobre la

enfermedad en humanos.

Muchos laboratorios están desarrollando ratones TDP43 así como modelos FUS, otra proteína que se ha encontrado mutada en algunos casos de ELA y DFTL. Juntos, han supuesto el relevo del modelo de ELA más usado y favorito a lo largo del tiempo: ratones que sobreexpresan la versión mutante de la SOD1 humana. Sin embargo, estos modelos clásicos tienen sus propios defectos; en particular, los tratamientos efectivos propuestos para los ratones SOD1 no han resultado satisfactorios en los ensayos en humanos. El ratón podría tener anomalías relacionadas con la sobreexpresión de SOD1 que no se encuentran en los humanos. En realidad no hay un modelo ideal y probablemente nunca lo haya, pero la comunidad científica elegirá aquellos que mimeticen mejor el fenotipo humano de enfermedad. Los modelos de Xu, Wong y Tsao, parecen estar bien posicionados para ser parte de la siguiente generación de ratones modelo de ELA

Referencia:

Congreso Anual de la Sociedad para la Neurociencia de los EEUU, Noviembre 2011
<http://www.researchals.org/page/news/8199>

EL GEN SMA ESTÁ ASOCIADO CON LA ELA ESPORÁDICA

Un número de copias extra del gen SMN1 se relaciona con un alto riesgo de padecer ELA esporádica (forma de ELA no heredable), según un equipo de científicos holandeses y británicos. El gen SMN1 (Survival Motor Neurons) está implicado también en otra enfermedad de neurona motora, AME o atrofia muscular espinal. Deleciones o mutaciones en este gen llevan a una deficiencia de proteína SMN y el desarrollo de AME. La ELA y la AME son enfermedades donde las células nerviosas que controlan la actividad del músculo, las neuronas motoras, degeneran y mueren, conduciendo a una debilidad muscular extrema y, en muchos casos, parálisis. Los investigadores describen estos hallazgos en la versión online de *Neurology* el pasado Febrero. Se precisan más esfuerzos para determinar cómo las duplicaciones aumentan el riesgo de desarrollar ELA y para desarrollar biomarcadores o terapias. Se examinó el número de copias de SMN1 y otro gen asociado a SMA, SMN2, en 847 personas diagnosticadas con ELA esporádica

y en 984 personas sin la enfermedad. Encontrándose que el riesgo de desarrollar ELA en aquellos sin duplicaciones (tres copias) de SMN1 fue aproximadamente el doble que aquellos sin las duplicaciones.

No se encontró efecto en la susceptibilidad a la enfermedad para aquellos con una sola copia de SMN1 y no hubo correlación entre el número de copias de SMN2 y el riesgo de ELA. Los investigadores también estudiaron a 814 personas del grupo inicial para determinar si el número de copias en SMN1 y SMN2 tenía un efecto en el inicio o progresión de la ELA. Los resultados mostraron que ni las deleciones ni las duplicaciones de SMN1 o SMN2 tenían efecto en la supervivencia o inicio en la ELA esporádica.

Los mecanismos mediante los cuales las duplicaciones en SMN1 incrementan el riesgo de ELA esporádica se desconocen, pero los científicos proponen:

- Los niveles altos de proteína SMN1 podrían interferir en la regulación génica.
- Las duplicaciones en SMN1 producen niveles altos de proteína que son tóxicos para las neuronas motoras.
- Las duplicaciones no aumentan el riesgo de ELA modificando los niveles de proteína SMN, pero podrían hacerlo mediante interacciones con otros genes o factores ambientales.

Son necesarios estudios más detallados para determinar en qué manera las copias extra de SMN1 aumentan el riesgo de desarrollar ELA esporádica. Mientras tanto, para el campo clínico la identificación de los factores de riesgo genéticos aportan una valiosa herramienta ya que mejoran la eficacia del diagnóstico genético, test genético de riesgo de padecer una determinada enfermedad y ayudarían a acelerar el diagnóstico. Además y desde el punto de vista de la investigación, los nuevos hallazgos proporcionan a los científicos dianas potenciales para el desarrollo de fármacos dirigidos a este tipo de dianas.

Referencia:

MDA/ALS newsmagazine (10/02/2012)

¿ELA CAUSADA POR AGUA DEL GRIFO?

Hay varios debates abiertos en la red, debido a la falta de información y titulares engañosos, que pueden llevar a la opinión pública a desestimar la opinión de los expertos frente a este tipo de artículos pseudocientíficos.

Uno de ellos, bajo el título de "¿ELA causada por agua del grifo?" habla sobre el peligro de consumir los derivados de las cianobacterias sin darnos cuenta en nuestro día a día, en el agua, pescados y otros alimentos.

<http://www.miller-mccune.com/health/was-lou-gehrigs-als-caused-by-tap-water-38804/>

Las cianobacterias, que mantienen relaciones de simbiosis con numerosos organismos, viven en el agua de mar y hábitats húmedos. Producen una gran variedad de sustancias, incluyendo neurotoxinas, hepatotoxinas y carcinógenos. Una gran cantidad de estas bacterias en ambientes determinados ha ocasionado algunos problemas ambientales puntuales. Se ha visto un aumento del número de cianobacterias en los Grandes Lagos de Norteamérica, que ha llamado la atención de los científicos, pero no supone un riesgo real e inminente. Todos son casos aislados. Los sistemas de purificación y potabilización de aguas de los que disponemos ofrecen seguridad y garantía de estar libres de riesgo, algo que debe quedar meridianamente claro. Este tipo de artículos, tratan, mediante titulares apocalípticos, crear una falsa alarma en el peor de los casos, o una atención engañosa sobre su contenido para ser leído -aunque el artículo no tenga mucho que ver con el titular- en el mejor de los casos.

Desde la comunidad científico-médica se asegura: en la inmensa mayoría de los casos, Internet no es una fuente de información científicamente fiable. Sólo deberían tomarse en consideración aquellos artículos firmados por personal cualificado que ha realizado sus estudios en centros adecuados, publicados en webs y revistas de reconocido prestigio; esto ofrece garantías y rigor. El boom en las nuevas tecnologías y el uso masivo de blogs de divulgación de pseudociencia y opinión libre, no ofrecen ninguna garantía ni rigor.

LA D-AMINOÁCIDO OXIDASA ESTÁ IMPLICADA EN EL CONTROL DE LA ELA-FAMILIAR.

Se ha demostrado la implicación de la modificación de la excitabilidad en la patogénesis de la muerte selectiva de neuronas motoras acontecida en la ELA. La D-Serina es una molécula endógena, agonista de los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA), que se ha relacionado con una mayor tasa de muerte neuronal y sus niveles están aumentados tanto en pacientes con ELA esporádica como familiar, y en el modelo de ratón G93A-SOD1 (hmSOD1). Recientemente, una mutación en el gen de la D-amino oxidasa (DAO), que codifica una enzima que degrada D-serina, ha sido relacionada con la ELA familiar. Un artículo publicado en la revista PNAS-Neuroscience a finales del 2011, muestra que la inactivación genética de DAO en ratón, reduce el número de motoneuronas con degeneración axonal, y que la supresión de la actividad en DAO en los astrocitos reactivos del tracto retículoespinal, una de las regiones más importantes para las motoneuronas inferiores, contribuyen de manera predominante al aumento de D-Serina en los ratones hmSOD1. La inactivación de DAO resultante de la reducción de su expresión, fue revertida por los inhibidores de un receptor de glutamato y MEK (implicada en la activación del citoesqueleto) pero no por estímulos inflamatorios. Estos hallazgos demuestran la evidencia de que DAO tiene un papel en la degeneración de la neurona motora a través de la regulación de D-Serina y que además supone el hallazgo de una característica común entre el fenotipo asociado a errores en la secuencia normal de DAO en el ratón hmSOD1 y los casos de ELA familiar asociados a mutaciones en DAO. Los efectos terapéuticos beneficiosos de la reducción de D-Serina o el control de la actividad de DAO en ELA, será estudio de futuros trabajos de investigación.

Referencia:

Sasabe J, Miyoshi Y, Suzuki M, Mita M, Konno R, Matsuoka M, Hamase K, Aiso S.
D-amino acid oxidase controls motoneuron degeneration through D-serine.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jan 10;109(2):627-32

FALLOS EN LA BIOENERGÉTICA Y MITOCONDRIAS EN ELA

Dos nuevos artículos publicados el 18 y 19 de Enero en el Journal of Neuroscience y el Developmental Cell online recogen nueva información sobre la teoría de que en la ELA se ven afectadas ampliamente los orgánulos asociados a la energética de la célula: las mitocondrias.

Metabolismo Neuronal fuera de Control

En el laboratorio de Robert Kalb, autor del artículo del Journal of Neuroscience se estudió la regulación energética en ELA llevado por anteriores publicaciones sobre el metabolismo defectuoso en ratones modelo de la enfermedad. Su grupo examinó el papel de la proteína quinasa activadora de AMP (AMPK), un controlador central del metabolismo celular, en el estado patológico. AMPK se activa cuando la proporción ATP/AMP baja mucho. Por ejemplo, durante el ejercicio, AMPK se activa en el tejido muscular y ayuda a la célula a quemar las reservas para obtener energía. Esta quinasa, sospecha Kalb, podría mediar la respuesta celular a las tasas anormales de ATP en la ELA.

Los investigadores cultivaron neuronas procedentes de médula espinal de embriones de rata y expresaron en ellas el gen humano mutado de la superóxido dismutasa1 (SOD1). Se sabe que la SOD1 mutante causa ELA y une la proteína antiapoptótica Bcl2 en la mitocondria de neuronas de la médula espinal y bloquea los poros mitocondriales. En los ensayos, la mutación G37R en la SOD1 desencadenó la muerte de la mayoría de las neuronas en cultivo en tres días, mientras que aquellas que expresaban la copia normal sobrevivieron. Las mitocondrias de las células mutantes mostraron además un descenso en la tasa de respiración. Como no es nada sencillo medir directamente el ratio ATP/AMP en cultivo, el equipo de Kalb registró el nivel de oxígeno demandado, notando una bajada del mismo usado por estas células, lo que lleva asociado una actividad metabólica menor de lo normal. Como sensor energético, AMPK debería responder a esta deficiencia con un cambio conformacional que la hace más susceptible de ser fosforilada por un gran número de quinasas. Los investigadores encontraron un aumento del 50% de la actividad de AMPK fosforilada en las células con SOD1 mutada respecto de las células con SOD1 normal.

En células normales, la AMPK contribuye a regular el balance energético y la ingesta calórica. La AMPK es activada por la quinasa LKB1 y puede

fosforilar una serie de enzimas involucradas en el anabolismo para prevenir el consumo de ATP y en el catabolismo para incrementar la generación de ATP. Asimismo, disminuye o incrementa la expresión de algunos genes involucrados tanto en la lipogénesis como en la biogénesis mitocondrial, entre otros. Además, regula la actividad de otras proteínas en el proceso de traducción, que requieren ATP para su funcionamiento. ¿Podría esta característica proteger a las neuronas enfermas que expresan SOD1 mutada? Para resolver la cuestión, trataron los cultivos con un antagonista de AMPK llamado Compuesto C, y con un activador, AICAR. El Compuesto C mantenía las células vivas y el AICAR no, indicando que la activación de AMPK conlleva problemas para las neuronas con SOD1 mutante y que lo contrario tiene un resultado protector. Así, el equipo trasladó el experimento in vivo en el gusano *C.elegans* con la variante mutante G85R de la SOD1 humana en sus neuronas. Los nematodos mostraron afectación en sus movimientos. Cruzaron los gusanos con otros que portaban la AMPK incompleta, defectuosa por la pérdida de una de sus subunidades. Los dobles mutantes no se movían como los gusanos normales, pero sin duda tenían más del doble de capacidad motora que los mutantes simples SOD1. De manera análoga, los resultados se reprodujeron cuando la proteína mutante a estudiar era TDP43, otra proteína cuyas mutaciones están asociadas a ELA.

A pesar de que la ruta que lleva desde la mutación de SOD1 hasta los defectos metabólicos permanece siendo desconocida, Kalb piensa que la célula siente un defecto en la bioenergética que lleva a un aumento en la concentración de AMPK para corregir dicho defecto y el resultado es, por el contrario, lo opuesto. Lo siguiente que intentará estudiar es ver qué tejidos están más afectados por la disfunción en el control de la energía y de este modo buscar dianas potenciales para fármacos. Kalb cree que las neuronas podrían verse afectadas debido a que gastan grandes cantidades de ATP en mantener sus gradientes iónicos.

Mitocondria muscular deslocalizada

Mientras que las neuronas motoras siguen copando el campo de investigación en ELA, últimamente el tejido muscular está ganando mayor atención. Sung Min Han, de la Universidad de Alabama, estudia como las neuronas motoras defectuosas afectan a la mitocondria muscular. Han se centra fundamentalmente en VAPB, otro gen asociado a ELA. Su grupo observó que VAPB

contenía un motivo llamado MSP (major sperm protein) llamado así debido a la semejanza con el factor que el esperma de gusano secreta para provocar la maduración de los oocitos. Se sospechaba que el dominio MSP de VAPB podría ser secretado también, hecho que fue confirmado posteriormente. También se ha encontrado que la mutación asociada a ELA P58S en el dominio MSP, previene la secreción del mismo.

Han es el autor del artículo publicado en el *Developmental Cell* online donde se plasma la importancia de la secreción VAPB-MSP. En primer lugar, examinaron en la mosca de la fruta *Drosophila* qué repercusión tiene la ausencia de VAPB en su organismo. Estudiando los músculos que soportan la mecánica del vuelo, encontraron que las mitocondrias se alineaban con la actina en las moscas control, pero en las que no tenían VAPB las mitocondrias se mostraron deformadas, muchas de ellas con aspecto endeble. De manera análoga, en gusanos sin VAPB, las mitocondrias musculares no mostraron su habitual organización celular en línea, al contrario, agregaron en el citoplasma. Las mitocondrias de gusano no fueron capaces de asimilar bien el marcador MitoTracker, cuya captación depende fundamentalmente de un buen estado en el potencial de membrana, lo que indica una función mitocondrial afectada.

Si la ausencia de VAPB causa problemas, entonces, la adición del mismo debería solucionarlos, lo que tendría consecuencias en el fenotipo. Cuando los investigadores proporcionaron VAPB al músculo de moscas VAPB deficientes, no se observaron mejoras; sin embargo, cuando se añadía VAPB a las neuronas, si se veía mejoría. Lo mismo ocurría en los gusanos. Según el equipo de Han, las proteínas VAP son esencialmente factores secretados por las neuronas que tienen su acción en la energética de los músculos. Partiendo de cómo la mutación ligada a ELA en VAPB-MSP anula su secreción, podría decirse que hay cierta evidencia en que la forma secretada es crucial para la patogénesis. Recientemente se ha publicado que VAPB tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la toma de calcio por la mitocondria.

Algo que aún no se ha descubierto es el mecanismo por el cual el fragmento VAP-MSP alcanza el espacio extracelular. Otra pregunta es si los vertebrados tienen el mismo mecanismo que los invertebrados estudiados, particularmente los mamíferos. Algo que resulta interesante es que VAPB, como SOD1, causa deslocalización mitocondrial; TDP43 también pierde su localización normal. Parece que en la patología de la ELA,

todo depende y falla por la deslocalización de elementos celulares.

Referencia:

Lim MA, Selak MA, Xiang Z, Krainc D, Neve RL, Kraemer BC, Watts JL, Kalb RG. *Reduced activity of AMP-activated protein kinase protects against genetic models of motor neuron disease. J Neurosci.* 2012 Jan 18;32(2):1123-41.

Han SM, Tsuda H, Yang Y, Vibbert J, Cottee P, Lee SJ, Winek J, Haueter C, Bellen HJ, Miller MA. *Secreted VAPB/ALS8 major sperm protein domains modulate mitochondrial localization and morphology via growth cone guidance receptors. Dev Cell.* 2012 Feb 14;22.

SE ENCUENTRA UNA POSIBLE VÍA PARA EXPLICAR LA PROPAGACIÓN DEL ALZHEIMER.

Se ha descubierto en dos estudios en ratón que parece que la enfermedad de Alzheimer se propaga como una infección de una neurona a otra neurona. Pero en vez de virus o bacterias, lo que se estaría extendiendo sería una variante deforme de una proteína conocida como tau. El sorprendente hallazgo responde a una vieja pregunta y tiene implicaciones inmediatas en el desarrollo de tratamientos, comentó un investigador. Sospechan que otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson podrían propagarse de una manera similar.

Los investigadores en Alzheimer sabían hace tiempo que las células agonizantes cargadas de tau surgen en una pequeña área del cerebro donde se crea y se almacena la memoria. A partir de aquí, la enfermedad progresa lentamente al exterior implicando áreas amplias del recuerdo y del razonamiento.

Durante más de un cuarto de siglo, los investigadores han sido incapaces de decidir entre dos explicaciones. Una, sería que la propagación podría suponer que la enfermedad se transmitiese de neurona a neurona, quizás a lo largo de las vías que utilizan las células nerviosas para comunicarse unas con otras. O que simplemente podría suponer que algunas áreas cerebrales fuesen más fuertes que otras y resistiesen durante más tiempo a la enfermedad.

Los nuevos estudios proporcionarían una respuesta, indicando que podría ser posible llevar a una parada súbita y temprana la enfermedad de Alzheimer previniendo la transmisión de célula a célula, quizás con un anticuerpo que bloquease tau. Los estudios desarrollados independientemente

te por investigadores de Columbia y Harvard, utilizan ratones modificados genéticamente que pueden fabricar una proteína humana tau anormal, predominantemente en el cortex entorrinal, un tejido fino detrás de los oídos, hacia la mitad del cerebro, donde las primeras células mueren en la enfermedad del Alzheimer. Como se esperaría, tau se pone de manifiesto aquí, y también como se esperaría, las células del cortex entorrinal del ratón empiezan a morir, llenándose con filamentos de tau enmarañados.

En los siguientes dos años, la muerte y destrucción celular se extendería a otras células pertenecientes a la misma red neuronal. Debido a que estas otras células en los ratones no podían fabricar tau humana, la única vía por la que podrían conseguir la proteína sería mediante transmisión desde una célula nerviosa a otra. Y esto, dijo Dr. Samuel E. Gandy, director asociado del Alzheimer's Disease Research Center en Mount Sinai School of Medicine en New York, fue muy inesperado y muy interesante.

Aunque los estudios se realizaron en ratón, los investigadores comentan que esperan que el mismo fenómeno ocurra en humanos ya que el ratón tiene un gen humano tau, y la ola progresiva de muerte celular se ajusta a lo que ellos ven en las personas con enfermedad de Alzheimer. Uno de los estudios, llevado a cabo por Karen Duff, Dr. Scott A. Small y compañeros del Taub Institute for Research on Alzheimer Disease y the Aging Brain del Columbia University Medical Center, se publicó en la revista Plos One. El otro estudio, por Bradley T. Hyman, director del Alzheimer Disease Research Center at Massachusetts General Hospital y sus compañeros será publicado en la revista Neuron.

Ambos grupos de investigadores se inspiraron en las observaciones de hacía años en las que el Alzheimer empezaba en el cortex entorrinal y se extendía. No obstante, dijo el Dr. Small, "¿qué significa que se extienda?"

Los investigadores sabían que algo se accionaba en la enfermedad del Alzheimer. El principal candidato es una proteína de nombre beta amiloide, que se acumula en el cerebro de pacientes con Alzheimer, formando fuertes placas. Pero la proteína beta amiloide es muy diferente a la proteína tau. Se secreta y forma agrupaciones fuera de las células. Aunque los investigadores han buscado, ellos nunca han encontrado evidencia alguna de que la proteína amiloide se transmitiese de una célula a otra en la red neuronal. De todos modos, la proteína amiloide podría generar un entorno perjudicial en las regiones de la memoria del cerebro. Entonces entraría tau

– algunos investigadores le llaman “la ejecutora” –, se acumularía en las células y las mataría. Que las células necesitasen más tiempo en sucumbir al entorno podría explicar la progresión de la enfermedad en el cerebro, y no habría necesidad de buscar otra explicación, como podría ser la propagación de tau de una célula a otra. “Se piensa que los estudios en humanos, no podría desvelar si la hipótesis es correcta. Implica la autopsia y estudios de imágenes del cerebro y estas son “indirectas y no concluyentes,” comentó el Dr. Small.

Investigando el cerebro de personas que murieron de la enfermedad, El Dr. Duff dijo que es como mirar un coche destrozado e intentar comprender las causas del accidente. ¿Culpa de los frenos? ¿Rotura de otra pieza?.

La pregunta de qué hipótesis es la correcta - la propagación de tau de célula a célula o la de un entorno perjudicial en el cerebro y las diferentes vulnerabilidades de la células a este ambiente – permanece sin contestar. El Dr. Hyman comentó que había intentado durante 25 años encontrar un buen camino que le condujese a ella. Una de las ideas era la de encontrar un paciente o dos que hubiesen tenido un derrame cerebral u otra lesión que hubiese dañado sólo el cortex entorrinal. Si el paciente desarrollaba Alzheimer en el cortex entorrinal – y permanecía allí contenido – el tendría alguna prueba de que la enfermedad se propaga como una infección. Pero el nunca encontró este tipo de paciente.

La solución llegó cuando los investigadores fueron capaces de desarrollar ratones modificados genéticamente que expresaban tau anormal humana, pero sólo en el cortex entorrinal. Estos ratones ofrecían la vía más limpia para conseguir una respuesta, dijo John Hardy, un investigador en Alzheimer de la Universidad College de Londres no implicado en estos estudios.

Además, existe otra ventaja, dijo Dr. Hyman. El ratón proporciona una herramienta para analizar vías de bloqueo de la propagación de tau – y, añadió, “es una de las cosas que nos entusiasman.” Sin embargo, si tau se propagase de una neurona a otra neurona, dijo Dr. Hardy, sería necesario bloquear ambas, la producción de beta amiloide, que parece que inicia la enfermedad, y la propagación de tau, que la continua, para conseguir parar el Alzheimer. Él y otros investigadores también se están preguntando si otras enfermedades degenerativas se extienden a través del cerebro debido a que las proteínas puedan pasar de una célula nerviosa a otra. El Dr. Hardy pensó que había visto evidencias que esto podría estar ocurriendo en la enferme-

dad del Parkinson. Dos pacientes con Parkinson estaban siendo tratados con implantes de células cerebrales fetales para reemplazar las neuronas muertas y agonizantes. Cuando los pacientes murieron años después, las autopsias mostraron que presentaban todavía células fetales, pero que tenían bolas de la proteína de la enfermedad del Parkinson (sinucleína) dentro. La vía más obvia por la que hubiese pasado, razonaron los investigadores, sería que la proteína tóxica se hubiese propagado de las células enfermas del paciente a las células fetales sanas. Sin embargo, ellos no pudieron descartar la hipótesis de un ambiente perjudicial.

A raíz de los estudios realizados en ratón, el Dr. Hardy comentó que, es que la explicación de un mal entorno se estaba asentando. Pero, que respecto a esta posible respuesta en la enfermedad de Alzheimer, dijo, “esto no es posible.”. “Lo que distingue este artículo de los demás,” comentó el Dr. Hardy. “No es un mal entorno, lo que se produce es un contagio de una neurona a otra.” http://www.nytimes.com/2012/02/02/health/research/alzheimers-spreads-like-a-virus-in-the-brain-studies-find.html?_r=4&hp

Referencia:

Kolata, Gina. "Path is found for the spread of Alzheimer's". *The New York Times: Health*. 1 de Febrero de 2012.

LA FDA APRUEBA "AMYVID"

La FDA, la institución estadounidense encargada del control y aprobación de nuevos fármacos, ha dado el visto bueno para el uso del fármaco Amyvid (Lilly) indicado para la detección de placas beta amiloide por imagen, asociadas a trastornos cognitivos como ocurren en Alzheimer. El Amyvid es un radioisótopo útil para el diagnóstico por imagen. Se une a las placas amiloides, presentes en enfermos de Alzheimer y se detectan mediante PET. El uso de esta nueva tecnología supone una nueva herramienta para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

Secuenciación genómica para predecir enfermedades Un grupo de investigadores de la universidad Johns Hopkins han desarrollado un modelo que pretende, mediante el estudio de la secuencia del genoma de dos gemelos idénticos, determinar si el genoma de una persona puede ser un buen elemento predictor del desarrollo de enfermedades. Asumiendo que las secuencias de los gemelos son iguales, cualquier variación en ellas se deberá únicamente a factores ambientales o

a la naturaleza aleatoria de alguna enfermedad en concreto. Sin embargo, la estrategia del estudio no es secuenciar dichos genomas por completo, sino registrar los eventos de salud y enfermedad que vayan apareciendo a lo largo de la vida. Todos los datos son analizados por ordenador y se incluyen otros registros de estudios anteriores.

Por ejemplo, en un caso de Alzheimer, dos gemelos que lo desarrollaron, no tuvieron en común otros 8 eventos patológicos y si 388 eventos en estado de salud positivo. ¿Cómo dos genomas idénticos desarrollan esta distribución? El programa asume que los genomas portan un riesgo específico de aparición de enfermedad. Se simulan determinados escenarios hipotéticos aleatorios, basados en datos estadísticos, mediante los cuales los gemelos pueden acabar sufriendo enfermedad, de manera que se puedan establecer relaciones genoma-ambiente predecibles.

Existen problemas evidentes. En primer lugar, el modelo presupone que el genoma del individuo es 100% fiel al secuenciado, pero es inevitable que haya fallos. En segundo lugar, el modelo asume que los investigadores saben todas las variaciones ligadas a una enfermedad y cómo trabajan todos los alelos para desarrollarla, pero esto no es así. Por lo tanto, muchos científicos cercanos al proyecto creen que es un modelo que debe irse mejorando conforme avancen los conocimientos, y que por tanto, su valor es cuestionable. Máxime cuando se sobreestima el valor de la genética frente al ambiente y no se tienen en cuenta de manera fiel datos tan influyentes como la dieta.

Referencia:

Roberts NJ, Vogelstein JT, Parmigiani G, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. *The predictive capacity of personal genome sequencing. Sci Transl Med.*

INYECCIÓN DE CÉLULAS MADRE PARA TRATAR LA ELA

Los primeros trabajos publicados sobre ensayos con células madre neurales indicaron que podían ser implantadas con seguridad en pacientes con ELA, lo que abrió una puerta para el estudio de esta terapia innovadora.

En un artículo online en el Journal Stem Cells, un equipo de la universidad de Michigan, patrocinado por NeuralStem Inc, publicó los resultados de un estudio con 12 pacientes con ELA que

tomaron parte en el ensayo con células madre. En él, ningún paciente mostró rechazo ni progreso acelerado de la enfermedad en los 18 meses siguientes a la implantación en la médula espinal. La FDA aprobó el ensayo, consistente en la implantación de células madre neurales en las regiones lumbar o inferior de la médula. Un grupo de pacientes también fue tratado en la zona cervical, superior, de la médula. Las células madre neurales tienen la habilidad de madurar en varios tipos celulares en el sistema nervioso, incluyendo las neuronas motoras, que se pierden específicamente en la ELA. Sin embargo, los científicos creen que el principal beneficio de este tipo de trasplante no es fabricar nuevas neuronas motoras, sino proteger a las que aún siguen siendo funcionales, lo que reduciría en gran medida el avance de la enfermedad.

Referencia:

University of Michigan Health System

EL CEREBRO CONTROLA LOS MÚSCULOS PARALIZADOS: UN SISTEMA NUEVO DECODIFICA LAS SEÑALES CEREBRALES DEL CORTEX MOTOR EN MONOS Y LA TRADUCE EN MOVIMIENTOS BÁSICOS DE UN BRAZO, A PESAR DE UNA PARÁLISIS TEMPORAL.

Científicos de la Universidad de Northwestern han desarrollado un dispositivo que permite a los monos alcanzar y agarrar una pelota, incluso cuando ellos no pueden sentir algunos de los músculos de sus brazos. Un panel de electrodos implantados en los cerebros de los monos decodifican comandos desde el cortex motor (la región que controla los movimientos), mientras que los electrodos en sus brazos estimulan directamente los músculos apropiados.

Este intermediario electrónico, conocido como estimulación eléctrica funcional (EEF), circunvala la médula espinal, y permite a los monos realizar simples tareas a pesar de unos músculos paralizados, cuyas conexiones al cerebro fueron temporalmente deshabilitadas. Sus inventores que publicaron estos hallazgos el 18 de Abril en Nature esperan que un sistema similar pueda ayudar a recobrar el control de las manos a personas con la médula espinal dañada, otorgándoles mayor independencia en sus vidas diarias.

"Es el primer paso que muestra cómo la EEF y la decodificación cerebral pueden conectarse", dijo Andrew Schwartz neurobiólogo de la Universidad

de Pittsburgh, quien no está involucrado en la investigación.

La EEF no es una idea nueva. Existen sistemas que pueden restablecer movimientos a miembros, mediante estimulación directa de los músculos. Pero todos estos controlados por partes móviles del miembro, todavía activas. Encoger el hombro, por ejemplo, podría disparar un movimiento específico pre-programado de una mano paralizada. "La diferencia fundamental es que estamos tomando las señales control desde el cerebro", dijo el neurofisiólogo Lee Miller de la Universidad de Northwestern, director del estudio presentado.

Trabajando en el laboratorio de Miller, Christian Ethier (postdoctoral) y Emily Oby (estudiante graduado) entrenaron a dos monos a recoger pelotas de goma y depositarlas en un contenedor. Mientras lo hacían, les implantaron electrodos que grababan la actividad eléctrica de sus cerebros, brazos y manos. Ethier y Oby utilizaron estas grabaciones para construir un decodificador que tradujese la actividad cerebral de los monos en movimientos musculares.

A continuación, el equipo paralizó temporalmente los músculos flexores que permiten cerrar las manos a los monos, mediante la inyección de anestésicos en los nervios de sus codos. "Este modelo es muy importante, porque podemos conectarlo y desconectarlo", comentó Miller. "Realmente no estamos interesados en dañar la médula espinal."

A pesar de su parálisis, el dispositivo implantado - que transmite directamente el mensaje del cerebro a los músculos del brazo mediante un cable, circunvalando los nervios paralizados - permitía a los monos mover la pelota en un 80-90% de sus intentos, comparado con menos de un 5% de las veces cuando el dispositivo estaba apagado. Podían controlar también cuidadosamente la fuerza del agarre. Cuando Ethier y Oby daban a los monos un videojuego sencillo donde ellos movían un cursor apretando un tubo, pudieron aplicar la cantidad justa de fuerza para mantener el cursor en la posición.

Miller dijo que su sistema presentaba ventajas sobre los dispositivos EEF existentes, que sólo permiten a la gente realizar unos pocos movimientos preprogramados mediante la realización de un gesto, como encoger sus hombros. Con su sistema, "el paciente sólo tendría que pensar en lo que están haciendo" comentó Miller. Este sistema proporciona significativamente más flexibilidad y, aunque no podamos preguntar a los monos, parece que les supone menos carga cognitiva." Sin embargo el estudio es una "demostración

muy simple," apuntó Schwart, en la que los electrodos sólo estimulan tres músculos del brazo. "En un brazo realmente paralizado", dijo, "se deberían activar muchos más músculos para conseguir comportamientos más naturales." Además, los brazos de los monos fueron paralizados durante un corto periodo de tiempo, mientras que los casos reales esta parálisis dura más tiempo. Con el tiempo, los músculos paralizados se debilitan, y a las regiones cerebrales que controlan el miembro inmóvil se le asignan otros papeles" ¿Revertirán estos cambios hacia la normalidad si un humano o un mono usasen estas prótesis?". "Estamos intentando la duración de la parálisis para permitir que los cambios a largo plazo tengan lugar y ver si podemos revertirlos."

Otro obstáculo en potencia sería el hecho de que el equipo construyó su decodificador mediante la grabación de la actividad muscular de monos que se movían libremente, cómo serían posibles estas grabaciones si los pacientes están ya paralizados, dijo Chet Moritz de la Universidad de Washington, sin implicación en el estudio. Sin embargo, Miller no ve esto como un problema importante. "Conocemos más o menos lo que los músculos estarán intentando realizar para conseguir diferentes movimientos, así que podemos fabricar un buen decodificador. "Entonces se adaptará," dijo.

Miller tampoco anticipó problemas en la transferencia del sistema a pacientes humanos. Los electrodos de estimulación muscular son similares a los presentes en los dispositivos EEF aprobados, y los implantes de grabación cerebral están en uso en experimentos en curso. "No existen dificultades técnicas significativas que nos impidan aplicar esta tecnología combinada en humanos." comentó Miller.

<http://the-scientist.com/2012/04/18/brain-controls-paralyzed-muscles/>

Referencia:

C.Ethier et al., "Restoration of grasp following paralysis through brain-controlled stimulation of muscles," Nature doi:10.1038/nature10987, 2012.

E.Yong, "Brain Controls Paralyzed Muscles A new system decodes brain signals from the motor cortex of monkeys and translates them into basic arm movements, despite temporary paralysis".

The Scientist (Magazine of the Life Sciences), News & Opinion. 18 de Abril de 2012.