

Mayo 2021

PROYECTO EUROPEO MINE:
[Más info projectmine.com](http://Masinfo.projectmine.com)

CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2021 “POR UN MUNDO SIN ELA”.

Apoyo parcial a ensayos clínicos:
Masitiniv, Ariclomol, Ravulizumab.

Marcadores electroencefalográficos
de los trastornos cognitivos.

Evaluación, asesoramiento y
aplicación de ayudas técnicas.

Día Internacional de la ELA
21 de Junio

COLABORADORES VOLUNTARIOS DE ESTE NÚMERO

Dra. M^o Teresa Solas
Bióloga, U. Complutense de
Madrid. Vicepresidenta FUNDELA

D. Carlos Donesteve
Voluntario FUNDELA

Dña. Maribel Matallanas
Voluntaria de FUNDELA

Dr. Jesús S. Mora
Neurólogo, Unidad de ELA - H.
San Rafael, Madrid

D. Gerardo Alonso
Biólogo, Unidad de Patología
Mitocondrial. Instituto de Salud
Carlos III, Madrid

Dra. Teresa Salas
Psicóloga, Unidad de ELA - H. U.
La Paz/Carlos III, Madrid

Dña. Marcela Girarlo
Edición

D. Alejandro Nieto Mochales
Edición

Índice

Editorial	4
Donaciones	5
Resumen artículos	7
Un uso temprano de Radicava parece reducir la incidencia acumulada de progresión de la ELA	7
La FDA concluye falta de datos en la revisión inicial de NurOwn	9
Exposición ambiental a pesticidas y esclerosis lateral amiotrófica en el sur de España	10
La Melatonina puede retrasar la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica: hallazgos en la base de datos de ensayos clínicos de ELA de acceso abierto de recursos combinados	11
Pruebas genéticas para la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal: impacto en el tratamiento clínico	13
La carga de la apatía para los cuidadores de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica	18
Contracción de estructuras celulares en etapas tempranas de la enfermedad	19
Corrección genética mediada por CRISPR/CAS9 para comprender la ELA	21

Mutaciones raras en el gen WWOX afectan a las mitocondrias de las células	22
Politerapia mimética basada en una chaperona de cobre para tratar la esclerosis lateral amiotrófica asociada a mutaciones en SOD1	24
Otras publicaciones de interés	25
Disecionando la contribución de la genética del huésped y el Microbioma en comportamientos complejos	25
La ley de Eutanasia se ha aprobado definitivamente este pasado jueves por el pleno del Congreso de los Diputados, convirtiendo a España en el quinto país del mundo en regular este derecho. La norma entrará en vigor dentro de tres meses.	27
El PSIB pide que se reconozca el 33% de discapacidad a las personas que sufren enfermedades neurodegenerativas	31
Alianza internacional de Asociaciones de la ELA/EMN	32
Webinar virtual: Genética en ELA	32
Planificación de futuros problemas de políticas que afectan a la comunidad de la ELA	34
Testimonios	36
Lo que la ELA me ha quitado. Lo que la ELA me deja.	36

Editorial



INTERNATIONAL ALLIANCE OF ALS/MND ASSOCIATIONS

2021

La Alianza Internacional de Asociaciones de la ELA quiere asegurarse de que las personas con Esclerosis Lateral Amiotrófica o Enfermedad de la Motoneurona (ELA/EMN) reciben lo antes posible la vacuna contra la COVID-19 y de que se trata a sus cuidadores como trabajadores sanitarios esenciales y por tanto seleccionables para su inmediata vacunación.

La Alianza es la red mundial de asociaciones de la ELA, que incluye a personas con ELA y sus cuidadores, que busca mejorar las capacidades de sus miembros y conectar con otros agentes externos.

La Enfermedad de la Motoneurona (EMN) es el nombre que se da a toda una serie de enfermedades en las que las células nerviosas (neuronas) que controlan los músculos sufren una degeneración y mueren. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la atrofia muscular progresiva (AMP), la parálisis bulbar progresiva (PBP), y la esclerosis lateral primaria (ELP) son subtipos de enfermedades de la motoneurona. Aunque en el Reino Unido, Australia y en partes de Europa tiende a utilizarse el acrónimo EMN, en Estados Unidos, Canadá, Sudamérica y España se conoce mejor como ELA.

Las personas con ELA están entre los grupos de población de mayor riesgo para contraer COVID-19 y fallecer por esta causa. El CDC o Centro de Enfermedades Infecciosas de EE.UU. web incluye a la ELA en su lista de patologías neurológicas que pueden representar un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave a raíz de la COVID-19. Las personas que padecen Esclerosis Lateral Amiotrófica

suelen tener mayores dificultades en la respiración y el funcionamiento pulmonar y por tanto presentan factores de riesgo frente a la COVID-19 con independencia de su edad. Sus cuidadores proporcionan un apoyo fundamental en todas las actividades de la vida diaria de las personas con ELA y actúan como vínculo con el personal sanitario.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), "parece que las personas con afecciones

médicas preexistentes son más susceptibles de desarrollar una enfermedad grave con el virus". Nosotros creemos que esta pandemia tiene implicaciones importantes para las personas con ELA/EMN y pedimos a los Gobiernos de todo el mundo que garanticen que las personas con Esclerosis Lateral Amiotrófica o Enfermedad de la Motoneurona (ELA/EMN) reciben lo antes posible la vacuna contra la COVID-19 y que se clasifique a sus cuidadores como trabajadores sanitarios esenciales para su inmediata vacunación. Por último, os pedimos que desarrollen los mecanismos necesarios para vacunar a las personas que no puedan desplazarse para su vacunación.

Atentamente,

Calaneet Balas, *Presidenta*
International Alliance of ALS MND Association

Donaciones

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




Project Mine
Data Browser

Proyecto europeo mine.
[+INFO](#)

97% recaudado



Convocatoria de proyectos de investigación "Por un mundo sin ELA".
[+INFO](#)




Apoyo parcial a ensayos clínicos: MASITINIV, ARICLOMOL, RAVULIZUMAB.
[+INFO](#)



Marcadores electroencefalográficos de los trastornos cognitivos.
[+INFO](#)

75% recaudado



Evaluación, asesoramiento y aplicación de ayudas técnicas.
[+INFO](#)



Boletín científico.
[+INFO](#)

Cómo donar

Donaciones a entidades beneficiarias del mecenazgo (salvo programas prioritarios): Para tener derecho a esta deducción es indispensable poder acreditar la efectividad de la donación realizada mediante certificación expedida por la

entidad donataria. Se indicará el importe de las donaciones que cumplan los requisitos recogidos en el apartado “DONACIONES A LAS ENTIDADES E INSTITUCIONES PREVISTAS EN LA LEY 49/2002”.

CUANTÍA DEDUCCIÓN POR DONACIONES REALIZADAS

Los nuevos porcentajes de deducción se aplican desde 1 de enero de 2020 a las donaciones a entidades acogidas a la Ley 49/2002, de 23 de diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos al mecenazgo.

IRPF	PERSONAS JURÍDICAS	PERSONAS FÍSICAS
Primeros 150 €	35%	80%
Resto de donaciones a partir de 150€	40%	35%
RESTO de donaciones a partir de 150€. Cuando en el ejercicio y en los dos anteriores se haya donado un importe igual o superior a la misma entidad		40%
1. Deducción en cuota íntegra con el límite del 10% de la base liquidable.		
2. Deducción en cuota íntegra con el límite del 10% de la base imponible		

Puede realizar una transferencia en la cuenta bancaria de FUNDELA en cualquiera de estas entidades colaboradoras:

Bankia: ES49 2038 1101 7060 0098 6247

Caixabank: ES09 2100 5884 0702 0001 0872

Bankinter: ES53 0128 0290 4601 0002 3087

Santander: ES46 0049 0469 1921 1069 2938

Resumen artículos

Un uso temprano de Radicava parece reducir la incidencia acumulada de progresión de la ELA

Ref.: https://alsnewstoday.com/news-posts/2021/03/23/mda2021-radicava-early-use-may-lower-cumulative-risk-als-progression-post-hoc-trial-analysis/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

El presente análisis *post hoc* de un ensayo clínico de fase 3 sugiere que el tratamiento temprano con Radicava (edaravone) reduce significativamente la incidencia acumulada de fallecimientos, la necesidad permanente de ventilación mecánica, así como la hospitalización en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Después de que un estudio haya terminado, se realizan análisis *post hoc* para profundizar en los hallazgos obtenidos sobre el efecto clínico de una determinada terapia y la incidencia acumulada hace referencia a la probabilidad que tiene un paciente de sufrir un determinado suceso a lo largo de un periodo de tiempo.

A pesar de que determinados datos clínicos, no estaban entre los objetivos a valorar en este ensayo, el análisis ha permitido obtener información relativa a estos aspectos (supervivencia, hospitalización, ventilación y traqueotomía tras un uso temprano del tratamiento).



Los resultados fueron presentados en la ponencia titulada “La intervención temprana con edaravone en el Estudio 19 se asoció con una disminución de la hospitalización, la traqueotomía, la ventilación y la muerte en pacientes con ELA” dentro del ciclo de conferencias organizadas por la Asociación de la Distrofia Muscular (MDA) entre el 15 y 18 de marzo (<https://mdaconference.org/>).

Radicava actúa reduciendo el estrés oxidativo, evento estrechamente ligado a la muerte de las células nerviosas en la ELA, caracterizado por la existencia de un desequilibrio entre la producción de radicales libres potencialmente dañinos y la capacidad de las células para eliminarlos.

La terapia fue aprobada en los EE.UU. en 2017 a la vista de los resultados obtenidos en el ensayo clínico de fase 3, llamado “Estudio 19” (NCT01492686), que evaluó su seguridad y efectividad en 137 pacientes con ELA en Japón.

Los participantes fueron asignados al azar con Radicava o placebo, ambos mediante infusiones intravenosas, durante 24 semanas. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con Radicava tuvieron un deterioro funcional significativamente más lento (33%), en comparación con los que recibieron placebo.

Un total de 123 pacientes completaron los seis meses del estudio y eligieron participar en la extensión del mismo, en la que todos recibieron Radicava durante 24 semanas adicionales. Los datos del estudio de extensión sugirieron que las personas inicialmente asignadas con Radicava continuaron experimentando una progresión más lenta de la enfermedad.

Este análisis *post hoc* ha analizado cómo un inicio temprano frente a un inicio más tardío con Radicava afecta al riesgo de morir en menos tiempo con la enfermedad, necesidad de una traqueotomía, ventilación asistida permanente y una mayor hospitalización en los pacientes con ELA del "Estudio 19".

Se registraron seis muertes al final del ensayo: dos personas (2,9%) que habían recibido Radicava desde el inicio y cuatro (5,9%) inicialmente asignadas a placebo. Las muertes ocurrieron durante la parte de extensión.

También se encontró que los pacientes que siempre tomaron Radicava tenían un 52% mayor de supervivencia.

En comparación con los que comenzaron con Radicava seis meses después, un descenso del 56% se redujo la incidencia acumulada de fallecimiento, necesidad de una traqueotomía y ventilación asistida permanente. Sin embargo, se encontró que la incidencia acumulada de los mencionados eventos sí se reducía significativamente en un 53% en aquellos pacientes con un tratamiento continuo con Radicava frente a los que recibieron placebo al inicio del ensayo.

Estas diferencias no alcanzaron significación estadística, lo que supone que los datos fueron insuficientes para proporcionar pruebas sólidas de que estas diferencias se asociaron al uso de Radicava y no se debieron al azar.

Entre las limitaciones del análisis, el equipo de científicos señaló la falta de un grupo de placebo durante todo el ensayo que sirviese como un grupo de control comparativo y el hecho de que el análisis *post hoc* no tenía poder estadístico inicial para evaluar la incidencia acumulada.

No se pueden extraer conclusiones clínicas a partir de estos resultados por sí solos sin estudios adicionales de observación clínica debidamente controlados y es necesaria la realización de más investigaciones para confirmar estos hallazgos.

En particular, otros estudios han puesto en duda la eficacia de Radicava en esta población de pacientes, hecho que respalda aún más la necesidad de ensayos clínicos adicionales que incluyan pacientes de diferentes países.

Mitsubishi Tanabe Pharma America está evaluando una presentación oral de Radicava en adultos con ELA de los EE.UU y Japón en un ensayo clínico de fase 3 (NCT04165824) y su estudio de extensión (NCT04577404), que se espera que finalice en septiembre de 2023.

La FDA concluye falta de datos en la revisión inicial de NurOwn

Ref.: https://alsnewstoday.com/news-posts/2021/02/24/nurown-trial-data-lacking-brainstorm-fda-approval-review/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

Según la primera revisión realizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA), los datos de seguridad y eficacia del ensayo clínico en fase 3 de NurOwn (terapia celular contra la esclerosis lateral amiotrófica) no son suficientes para respaldar la aprobación de la terapia

Según la agencia reguladora, los datos presentados por BrainStorm Cell Therapeutics aún no cumplen con los requisitos mínimos de evidencia clínica para la aprobación de una solicitud de licencia de productos biológicos (LPB). Sin embargo, estos hallazgos no impiden que la compañía presente dicha licencia solicitando la aprobación de NurOwn, agregó la FDA. La licencia de productos biológicos consiste en un trámite mediante el cual el Estado mantiene un control sobre los lugares físicos en que se almacenan y administran productos biológicos (medicamentos derivados de organismos vivos y sus productos, tales como sueros, vacunas, antígenos, antitoxinas...y en este caso, células)

La empresa está sopesando los mejores pasos a seguir. Primero consultará la decisión con los investigadores principales, expertos en ELA, estadísticos, asesores y grupos de defensa de pacientes con ELA para evaluar el beneficio/riesgo que supondría la presentación de una LPB antes de tomar una decisión final.

NurOwn utiliza las propias células madre mesenquimales (MSC) del paciente, que dan lugar a múltiples tipos de células, para promover la reparación de las células nerviosas.

Después de aislarse de la médula ósea de un paciente, las MSC se cultivan en el laboratorio y se convierten en células que producen una gran cantidad de factores neurotróficos, compuestos conocidos por promover el crecimiento y la supervivencia de las células nerviosas. Estas células maduras se devuelven al paciente a través de una inyección directamente en el canal espinal.

La conclusión de la FDA se basó en los datos disponibles del ensayo de fase 3 recientemente completado (NCT03280056) donde se evaluó la seguridad y eficacia de NurOwn en 189 personas con formas de ELA de progresión rápida.

Los datos de primera línea del ensayo mostraron que NurOwn no fue estadísticamente superior a un placebo a la hora de ralentizar la progresión de la ELA en la población general de pacientes, por lo que no logró el objetivo principal de efectividad del estudio.

Pero en un subconjunto de pacientes en una etapa más temprana de la enfermedad, NurOwn pudo retardar la progresión de la ELA en un porcentaje más alto de pacientes tratados que aquellos con placebo (34,6 % frente a 15,6 %). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero se consideraron clínicamente significativas.

Con estos datos, la comunidad científica se muestra optimista y espera que haya una oportunidad para una mayor evaluación de esta modalidad en la ELA.

Los datos de biomarcadores del ensayo también mostraron que los niveles de factores neurotróficos aumentaron con el tratamiento con NurOwn, de acuerdo con su mecanismo de acción, y los niveles de varios marcadores inflamatorios y neurodegenerativos fueron más bajos, cambios que no se observaron en los pacientes del grupo placebo. Un estudio más exhaustivo de los biomarcadores asociados con la respuesta ayudará a avanzar hacia una terapia ampliamente efectiva.

Brainstorm ahora planea terminar con el análisis de todos los datos del estudio, seguido de la publicación de los hallazgos del ensayo en una revista internacional revisados por pares.

Exposición ambiental a pesticidas y esclerosis lateral amiotrófica en el sur de España

Ref.: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348532100030X>

El presente estudio evaluó si el hecho de vivir en áreas geográficas de agricultura intensiva con un alto porcentaje de hectáreas de invernadero y, por tanto, con mayor exposición ambiental a plaguicidas en Andalucía se asocia con una mayor prevalencia de esclerosis lateral amiotrófica.

En los últimos años, varios estudios han apuntado la posible relación entre la exposición a plaguicidas y su implicación como factor de riesgo para la aparición de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Sin embargo, la mayoría de los estudios hasta la fecha se han centrado en el estudio de la exposición a plaguicidas; dejando de lado el papel de la exposición no laboral, como la ingesta, el contacto dérmico y la inhalación, que pueden derivarse de la aplicación de plaguicidas en los campos agrícolas, así como su volatilización después de la aplicación, hecho que depende del cambio de pesticidas específicos y las condiciones climáticas. Esto ocurre generalmente en áreas de proximidad agrícola.

Se realizó un estudio de casos y controles con regresión logística para esclarecer la relación entre la prevalencia de ELA en el área expuesta a pesticidas frente al área sin exposición.

Se incluyó un grupo de casos, con 519 individuos diagnosticados de ELA entre enero de 2016 y diciembre de 2018, sacados del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) y un grupo control con 8.384.083 individuos obtenidos de la base de datos del Instituto Nacional de Estadística. El CMBD es un registro administrativo que contiene un conjunto de variables clínicas, demográficas y administrativas que resumen lo acontecido a un usuario en un episodio de asistencia hospitalaria.

Con los datos obtenidos para los casos y tomando como referencia para los controles, la población por municipios del año 2018, se realizó la tabla de contingencia 2 x 2.

Al analizar los datos a través del programa Epidat 3.1, se identificó que la proporción de casos expuestos a plaguicidas fue del 37% mientras que la de controles expuestos 87%.

Se utilizó la Odds Ratio (OR) como medida de asociación entre casos y controles, obteniendo una OR 0,09 para el intervalo de confianza del 95%, entre 0,76 y 1,08. Este parámetro indica cuanto más probable es la ocurrencia del evento que su no ocurrencia.

A pesar de que varios estudios sugieren una posible asociación entre la exposición ambiental a pesticidas y un aumento en el riesgo de ELA, los resultados obtenidos en este estudio permiten afirmar que no existen evidencias significativas que justifiquen una relación entre la prevalencia de ELA y la exposición ambiental a plaguicidas en zonas geográficas de alta exposición de la comunidad autónoma de Andalucía.

Sin embargo, al ser una enfermedad de rápida evolución y baja incidencia, es difícil realizar un seguimiento adecuado en el tiempo para obtener resultados significativos, dejando esta línea abierta a futuras investigaciones.

La Melatonina puede retrasar la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica: hallazgos en la base de datos de ensayos clínicos de ELA de acceso abierto de recursos combinados

Ref.: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mus.27168>

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537713/>
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17014688/>
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23748038/>
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111541/>
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998479/>
6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12220335/>

Según este nuevo estudio, las personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) que usan melatonina tienen mejores resultados en cuanto a supervivencia se refiere y experimentan una progresión más lenta de la enfermedad.

A pesar de estos hallazgos tan prometedores, la estructura del análisis no permite establecer relaciones de causa y efecto, por lo que se necesitan más estudios.

La melatonina es una hormona neuroendocrina que se sintetiza principalmente en la glándula pineal de manera natural en respuesta a la oscuridad y exhibe una amplia gama de funciones biológicas, como el control del sueño, la regulación del ritmo circadiano, la mejora inmunológica, la regulación del metabolismo, efectos antioxidantes, antienvjecimiento y antitumorales, puede prevenir la muerte celular, reducir la inflamación, bloquear los canales de calcio, etc.

En lo que se refiere a su papel antioxidante, actuaría ayudando a disminuir un tipo de daño celular llamado estrés oxidativo, evento estrechamente relacionado con el desarrollo

y progresión de la ELA caracterizado por una producción excesiva de moléculas oxidativas tóxicas. Por ello parece razonable suponer que la melatonina podría ser beneficiosa para los pacientes con esta enfermedad.

Los investigadores analizaron datos de la base **PRO-ACT**, que contiene datos de 23 ensayos clínicos de ELA. Se incluyeron un total de 1622 pacientes con ELA; de estos, 18 tomaban melatonina de manera habitual.

Las personas que tomaban melatonina eran significativamente más jóvenes en promedio que los que no la consumían (52,2 años frente a 58,3 años). También tenían una capacidad vital forzada (FVC) significativamente mayor ($t = 2,94$; $P = 0,0035$) (medida de la función pulmonar) y tenían menor posibilidad de requerir ventilación. Otros factores clínicos demográficos y previos al tratamiento fueron similares entre consumidores y no consumidores.

De los 18 consumidores de melatonina, 4 (22,2 %) murieron durante los estudios. De los no consumidores fallecieron 1360 (75,1 %). Los análisis estadísticos mostraron que el riesgo de muerte fue significativamente menor, en un 76 %, entre los usuarios de melatonina (índice de riesgo, 0,241; intervalo de confianza del 95 %, 0,088-0,659; $p = 0,0056$).

La progresión de la enfermedad, medida por una escala de calificación funcional de ELA estandarizada (ALSFRS-R), fue significativamente más lenta entre los consumidores de melatonina que entre los no usuarios ($t = 2,71$; $P = 0,0069$). La disminución de la FVC también fue significativamente más lenta en los usuarios.

Hay que tener en cuenta que estos hallazgos no implican causalidad (causa y efecto) y

simplemente representan asociaciones entre el uso de melatonina y ciertos resultados positivos seleccionados de la ELA. Los resultados están destinados únicamente a generar hipótesis y no se pueden establecer asociaciones sólidas entre la melatonina y la progresión de la enfermedad de ELA.

Los investigadores señalaron que el estudio tiene limitaciones significativas, incluido el pequeño número de usuarios de melatonina y las diferencias entre usuarios y no usuarios antes del tratamiento. Además, debido a la base de datos utilizada, los investigadores no pudieron tener en cuenta algunos factores que se sabe que afectan la progresión de la enfermedad y la supervivencia en pacientes con ELA como son el apoyo de los cuidadores o la existencia de otras patologías.

Los investigadores concluyen que, dado su bajo costo y perfil de seguridad favorable, se justifica la investigación adicional de la melatonina para investigar la posible eficacia en la ELA.

Otros estudios

Existen estudios previos sobre el uso de la melatonina para tratar la ELA, no obstante, son pequeños y han arrojado resultados contradictorios.

En dos estudios con modelos de ratones transgénicos para el gen SOD1, la melatonina se asoció con un inicio tardío de la enfermedad, una disminución de la pérdida de neuronas motoras y una supervivencia prolongada (1,2). Otros estudios no mostraron ningún beneficio de los modelos de ratón transgénico tras el uso de melatonina, y uno relacionó la melatonina con una supervivencia reducida, mayor pérdida de neuronas motoras y una regulación al alza de SOD1 (3,4).

Otra revisión (5) discute el papel neuroprotector de la melatonina y pone de manifiesto los efectos beneficiosos sobre varias enfermedades neurodegenerativas. Sugiere que la melatonina regula el proceso de autofagia (destrucción de células y moléculas anormales o dañadas) a través de diferentes mecanismos. La melatonina podría ejercer sus efectos beneficiosos mediante la promoción de la autofagia y/o la inhibición de la misma, según los contextos celulares, y modelar el sistema nervioso a través de la autofagia.

Pequeños estudios de seguridad han revelado que dosis de melatonina en el muslo de hasta 300 mg/día durante 2 años parecían ser adecuadas y seguras en pacientes con ELA y redujeron los niveles de proteínas carboniladas circulantes en suero, un marcador del estrés oxidativo (2,6).

Con todo ello, parece ser que el uso de melatonina podría ser un nuevo campo para futuras investigaciones traslacionales y estudios clínicos para descubrir métodos preventivos o agentes terapéuticos para diferentes enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, debemos ser cautos y esperar a que se realicen estudios con mayor peso estadístico y clínico para llegar a conclusiones más robustas.

Pruebas genéticas para la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal: impacto en el tratamiento clínico

Ref.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718499/>

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT) son trastornos neurodegenerativos devastadores que comparten características clínicas, patológicas y genéticas importantes. Las personas y familias afectadas por estas afecciones con frecuencia se preguntan por qué desarrollaron la enfermedad, cuál será el curso de la misma, las opciones de tratamiento y la probabilidad de que otros miembros de la familia se vean afectados. Las pruebas genéticas tienen el potencial de responder a estas importantes preguntas. A pesar del progreso en el descubrimiento de genes, la oferta de pruebas genéticas aún no es un protocolo bien definido en las clínicas de ELA y DFT.

Hace diez años, las pruebas genéticas comerciales para la ELA se limitaban a la secuenciación del gen SOD1, mientras que solo la secuenciación de MAPT y GRN estaba disponible para la demencia frontotemporal. Recientemente se ha experimentado un rápido progreso en el descubrimiento de genes asociados con estas dos patologías, y una creciente apreciación del componente genético de las variantes familiares y esporádicas. Es por ello, que los laboratorios comerciales ofrecen actualmente una amplia variedad de pruebas.

La identificación de una causa genética abre ahora la puerta a una nueva era de la medicina genética. A medida que las terapias enfocadas en los genes avanzan en el proceso de ensayos clínicos, es necesario la formación de los médicos y laboratorios para facilitar el diagnóstico genético en la ELA y la DFT.

Genética de la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal

En la ELA, aproximadamente el 35% tienen problemas cognitivos de leves a moderados y del 5% al 15% cumplen los criterios para la DFT.

Los casos de ELA y DFT a menudo se clasifican como casos familiares o esporádicos, según la presencia o ausencia de antecedentes familiares positivos de una afección similar o relacionada. Sin embargo, la enfermedad esporádica o familiar no se puede distinguir por características clínicas o patológicas independientes, y la causa genética se puede encontrar en ambos.

Aproximadamente entre el 10% y el 15% de los casos de ELA y el 40% de los casos de DFT son familiares; se puede identificar una causa genética en hasta el 70% de los casos de ELA familiar y el 10% de los casos esporádicos de ELA, mientras que se puede identificar una causa genética en aproximadamente el 10% de los casos de DFT familiar y del 5 - 6% de los casos de DFT esporádicos. Se han identificado más de 30 genes que están implicados en la aparición de ELA, DFT o ambas.

Genes significativos de esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal

Se describen los genes de ELA y DFT más prevalentes, por orden de su descubrimiento:

-SOD1: En 1993, *SOD1* fue el primer gen identificado como causante de ELA familiar (ELAf), y es la segunda causa conocida más común de ELAf en las poblaciones europeas después de *C9orf72*. En particular, *SOD1* no está asociado con la DFT. La frecuencia de variantes patogénicas en *SOD1* varía entre las diferentes poblaciones etnogeográficas.

Se sabe que las distintas mutaciones de este gen se asocian con una progresión más rápida o más lenta de la enfermedad. La mayoría de las variantes patogénicas en *SOD1* se transmiten de forma autosómica dominante con penetrancia variable y dependiente de la edad. Esto significa que una persona hereda una copia normal y otra mutada del gen y, sin embargo, la copia mutada domina sobre la copia funcional, esto provoca que la persona padezca la enfermedad.

-TARDBP: Las variantes patogénicas en *TARDBP* son autosómicas dominantes y causan ELA tanto familiar como esporádica con diversos grados de déficit cognitivo. También se han observado variantes de este gen en pacientes con DFT con o sin afectación de la neurona motora (EMN).

TARDBP codifica la proteína TDP-43, una proteína de unión a ARN/ADN que se cree regula múltiples pasos del metabolismo del ARN. Las características microscópicas de la neuropatología de la ELA incluyen inclusiones citoplasmáticas de la proteína TDP-43 mal plegada (98% de los casos de ELA y casi un 50 % en la DFT).

-FUS: Las variantes patogénicas en *FUS* se presentan con mayor frecuencia como EMN y se encuentran en aproximadamente el 5% de las ELA familiares y menos del 1% de las ELA esporádicas. La transmisión es autosómica dominante. La DFT asociada a este gen es rara y solo se ha informado en unas pocas familias.

El gen *FUS* codifica una nucleoproteína implicada en la reparación del ADN y la regulación del ARN. La neuropatología microscópica de ELA es única, presentando inclusiones citoplasmáticas de las proteínas *FUS* y *TDP-43*.

-C9orf72: Las variantes de repetición de hexanucleótidos expandidos (GGGGCC o G4C2) en el gen *C9orf72* causan ELA, DFT o ELA-DFT y se transmiten de forma autosómica dominante. En las poblaciones de ascendencia europea, se han observado expansiones patogénicas en el 37% de los casos familiares y el 6% de los esporádicos de ELA, y en el 18% de los casos familiares y el 6% de los casos esporádicos de DFT.

Patológicamente, los pacientes con estas mutaciones muestran agregación de TDP-43, acompañada de pérdida de TDP-43 nuclear dentro de las neuronas.

Más del 95% de las personas neurológicamente sanas tienen 11 repeticiones *C9orf72* o menos. No se ha establecido claramente el umbral de longitud mínima de repetición para la patogenicidad. La mayoría de los laboratorios clínicos utilizan un límite arbitrario de 30 repeticiones. Sin embargo, las expansiones grandes que van desde cientos a miles de repeticiones se observan con mayor frecuencia en ELA, DFT o ELA-DFT mediadas por *C9orf72*.

-SQSTM1: Las variantes de *SQSTM1* causan ELA tanto familiar como esporádica; la transmisión es autosómica dominante. También se han identificado variantes de *SQSTM1* en pacientes que presentan DFT con o sin EMN.

El gen *SQSTM1* codifica una proteína de andamiaje que regula varios procesos celulares. Las variantes del gen *SQSTM1* probablemente interrumpen el equilibrio inmunitario, evento ligado a la neurodegeneración.

-UBQLN2: Se han informado cuatro variantes diferentes en *UBQLN2* en 4 familias no relacionadas con ELA ligada al cromosoma X y ELA-DFT ligada al cromosoma X. Todos los individuos eventualmente desarrollaron EMN. Las variantes de *UBQLN2* son una causa poco común de DFT.

El gen *UBQLN2* codifica la ubiquilina 2, que regulan la degradación de proteínas.

Las características microscópicas de neuropatología incluyen inclusiones para ubiquilina y escasamente positivas para TDP-43 en neuronas de la corteza y la médula espinal.

-TBK1: Se han informado variantes de pérdida de función en TBK1 en personas con ELA-DFT, DFT y ELA familiar; la transmisión es autosómica dominante.

TBK1 codifica una proteína implicada en la regulación vías de inflamación y eliminación de proteínas aberrantes.

-ATXN2: Los datos emergentes sugieren que las expansiones de ATXN2 (causante de ataxia espinocerebelosa tipo 2) también pueden causar ELA y pueden ser tan comunes como las variantes patogénicas en TARDBP; la transmisión es autosómica dominante. La acumulación citoplásmica de la proteína ATXN2 se puede observar en casos de ELA con o sin expansión del gen ATXN2. Se desconoce que las variantes de ATXN2 causen DFT.

Panorama de la Evaluación Genética

Los pacientes valoran la utilidad de las pruebas genéticas como parte del tratamiento clínico. Actualmente existe un consenso creciente para ofrecer pruebas genéticas a pacientes con enfermedad familiar, pero no existe un enfoque consistente para la oferta de pruebas al paciente típico, que aparentemente tiene una enfermedad esporádica.

Una encuesta reciente a médicos expertos en ELA reveló que el 74% tendría más probabilidades de ofrecer pruebas genéticas de ELA si existieran unas pautas de prueba definidas.

La importancia de la historia familiar

Aunque se puede identificar una causa genética en casos de ELA y DFT familiares o esporádicos, la información de los antecedentes familiares es, no obstante, útil para orientar el enfoque de las pruebas genéticas y proporcionar asesoramiento genético antes y después de la prueba.

Debería obtenerse información de al menos 3 generaciones que documente los casos de ELA, DFT, otras demencias, parkinsonismo, trastornos locomotores, degeneración frontotemporal o cerebelosa, trastornos psiquiátricos y suicidio. Estos antecedentes deben revisarse para evidenciar su transmisión autosómica dominante, la penetrancia incompleta, la información de antecedentes familiares inexacta o incompleta, el diagnóstico erróneo, la muerte prematura y otros factores puedan ocultar un patrón claro.

Aunque no existe una definición universal para la definición de ELA familiar o DFT, en la práctica la mayoría de los médicos consideran la presencia de un pariente de primer, segundo o tercer grado con la misma presentación de la enfermedad para representar una enfermedad familiar. Este protocolo tan simple, podría no identificar familias en las que personas afectadas tienen diferentes presentaciones de la enfermedad, como en el caso de familias con expansiones de *C9orf72*.

Las herramientas de clasificación genealógica pueden ayudar en la estratificación de los pacientes que probablemente porten una variante patogénica. Sin embargo, estas herramientas tienen un valor predictivo limitado en pacientes cuyas historias familiares no siguen una herencia autosómica dominante.

Prueba Genética

A todos los pacientes de ascendencia europea que tienen ELA, DFT o ELA-DFT, independientemente de sus antecedentes familiares, se les debería ofrecer la prueba de la expansión *C9orf72*. La frecuencia significativa de expansiones patogénicas en enfermedades esporádicas (aproximadamente 10% en ELA y 6% en DFT), las implicaciones

para la evaluación del riesgo en familiares y la disponibilidad de ensayos terapéuticos dirigidos a *C9orf72* justifican este enfoque. Limitar la oferta de la prueba de expansión *C9orf72* a pacientes con ELA con antecedentes familiares positivos de ELA significaría perder el 50% de los portadores de expansión *C9orf72*.

A los pacientes con antecedentes familiares de ELA, DFT o ELA-DFT, que resulten negativos para la expansión *C9orf72*, se les debería ofrecer una prueba de panel multigénico. Estos paneles, a menudo denominados paneles de secuenciación de próxima generación o NGS, utilizan tecnología de secuenciación masiva paralela para lograr el análisis de unos pocos a cientos de genes a la vez, de una manera rentable tanto en tiempo como en coste.

Un panel multigénico combinado para ELA-DFT debería incluir los genes más prevalentes, incluidos como mínimo *SOD1*, *FUS*, *TARDBP*, *TBK1*, *VCP*, *SQSTM1*, *UBQLN2*, *GRN* y *MAPT*, *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*.

La mayoría de los paneles comerciales contienen muchos más genes que los 12 propuestos, son las llamadas pruebas ELA-DFT "completas". Estos paneles pueden incluir genes raros con evidencia aceptable de patogenicidad, mientras que otros también incluyen genes con evidencia insuficiente de potencial patogénico. Tales paneles pueden incluir genes que albergan variantes que causan síndromes clínicos que se asemejan a la ELA, DFT o ambas, pero que presentan una neuropatología que no es completamente compatible con ellas.

Además, cada laboratorio varía en la profundidad de la cobertura proporcionada. No existe un conjunto estándar de genes en ninguna prueba de laboratorio comercial para ELA y DFT. Por lo tanto, se debe prestar especial atención al contenido de las pruebas multigénicas de ELA-DFT "completas", porque su sensibilidad y especificidad dependerán de qué genes se incluyan en el panel.

A los pacientes con ELA y DFT que presentan un inicio temprano de la enfermedad (50 años o antes), que dan negativo para la expansión *C9orf72*, también se les debería ofrecer la

prueba de panel multigénico. Aunque no se dispone de datos extensos sobre el rendimiento de las pruebas genéticas en este grupo, un estudio reciente encontró variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el 18% de los casos esporádicos de ELA de inicio temprano, y estos pacientes podrían albergar variantes patogénicas de novo (no heredadas).

Las expansiones patogénicas en *AXTN2*, se han identificado recientemente como una causa de ELA. La detección de esta expansión repetida requiere un ensayo especial, que debe ofrecerse para casos de ELA familiar y de inicio temprano en los que no se encuentra una causa genética después de la expansión repetida de *C9orf72* y la prueba de panel multigénico.

Este enfoque de prueba puede ser más aplicable a pacientes de ascendencia europea. La incidencia etnogeográfica variable de variantes patogénicas específicas (p. Ej., La expansión *C9orf72*) puede justificar enfoques de prueba específicos según la población. Por ejemplo, los estudios en poblaciones asiáticas indican que las variantes patogénicas en *SOD1* y *FUS* son causas más frecuentes de ELA que *C9orf72*.

Muchos pacientes con ELA, DFT o ELA-DFT familiar o posiblemente familiar no tendrán una causa genética identificable a pesar de las pruebas exhaustivas. En un estudio reciente que aplicó un esquema de prueba similar en una cohorte clínica de ELA, se encontró una causa genética en solo el 56 % de los casos de ELA.

Los pacientes con sospecha de enfermedad familiar pueden tener una nueva causa de un solo gen. Estos pacientes deben ser remitidos a un genetista para discutir pruebas adicionales y/o la participación en investigaciones. Un profesional en genética puede determinar si la secuenciación del exoma es una prueba apropiada como siguiente paso. La secuenciación del exoma analiza las porciones codificantes (partes que darán lugar a proteínas) de todos los genes. Sin embargo, dependiendo de la profundidad y cobertura de la secuenciación, se puede perder aproximadamente el 10% de estas regiones.

Limitaciones y Retos

Aunque se reporta una causa genética en el 70% de los casos de ELAf y en el 54% de los casos de DFTf en las cohortes de investigación, el rendimiento de las pruebas genéticas en las poblaciones clínicas puede ser menor (en particular, la incidencia de variantes patogénicas en genes distintos de C9orf72). Las posibles explicaciones de esta discrepancia incluyen las siguientes:

- (1) Los estándares usados en la interpretación de las variantes genéticas identificadas pueden diferir.
- (2) Las cohortes de investigación pueden enriquecerse para casos de ELA y DFT familiares en líneas genealógicas de "alta penetrancia".
- (3) La ascendencia geográfica de la población analizada puede diferir de la de las cohortes de investigación.

Además de los problemas con la interpretación de los resultados, también existen desafíos con los aspectos técnicos de las pruebas. Se ha cuestionado la precisión de los ensayos de C9orf72 basados en PCR, ya que el tamaño exacto de una repetición expandida es difícil de estimar.

En un estudio ciego de laboratorios comerciales que utilizan técnicas basadas en PCR, solo 5 de 14 laboratorios informaron resultados de C9orf72 en concordancia con el resultado de técnicas moleculares de detección de ADN en laboratorio, y se identificaron resultados falsos negativos y falsos positivos.

Se ha demostrado que una delección (eliminación) de 10 pares de bases adyacente a la repetición interfiere con la detección de la expansión utilizando ensayos basados en PCR.

Además, los límites para considerar una repetición como normal o intermedia varían. Actualmente no existe un límite validado que distinga entre repeticiones patológicas y no patológicas, pero la mayoría de los pacientes con expansiones patógenas tienen cientos o miles de repeticiones.

Faltan datos sobre pequeñas expansiones entre 30 y 100 repeticiones de tamaño. No hay consenso sobre las correlaciones entre el tamaño de las repeticiones, cuantificado en sangre o cerebro, y las variables clínicas.

Los informes de las pruebas de laboratorio deberían enfatizar que la patogenicidad de los tamaños de repetición entre 30 y 100 es desconocida, pero probablemente aumenta con el tamaño de la repetición.

Las variantes de significado incierto (VUS) se identifican con frecuencia en las pruebas de panel multigénico. Una encuesta reciente de laboratorios comerciales de EE.UU. encontró que las tasas de VUS en paneles multigénicos de ELA oscilaron entre el 12% y el 30%. Los resultados de VUS presentan un desafío para los médicos y pueden ser confusos para los pacientes. Aunque la carga de variantes raras puede desempeñar un papel en el riesgo de enfermedad, el número de VUS debe abordarse con precaución en el entorno clínico.

Se necesitan más datos sobre los métodos de prueba y los resultados, incluida la precisión de los ensayos actuales de C9orf72, así como orientación con la interpretación de las VUS. Los resultados falsos positivos o negativos podrían tener profundas implicaciones para los pacientes y sus familiares.

La carga de la apatía para los cuidadores de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

Ref: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2018.1497659?scroll=top&needAccess=true>

La apatía es el síntoma conductual más común en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). A pesar de su conocido impacto en el bienestar del cuidador, la apatía se considera típicamente un evento unitario que hace que la evaluación y la focalización del tratamiento sean problemáticas. El objetivo de este estudio fue explorar la relación entre la carga del cuidador y los síntomas conductuales, cognitivos y emocionales de la apatía en la ELA.

Se seleccionaron cincuenta y una parejas de pacientes con ELA-cuidador de una clínica de ELA/demencia frontotemporal y fueron evaluadas con la Escala de Evaluación de Apatía. Esta escala midió los síntomas cognitivos, conductuales, emocionales e inespecíficos de la apatía, así como el test de carga de Zarit, una medida de la sobrecarga entre los cuidadores de adultos mayores con deterioro cognitivo. La relación entre la apatía y la sobrecarga del cuidador se analizó mediante métodos univariados y multivariados.

Se identificó apatía en el 18 % de los pacientes con ELA. Los cuidadores con mayores niveles de carga estaban relacionados con aquellos pacientes que presentaban mayores síntomas conductuales ($p = 0,011$) e inespecíficos ($p = 0,010$) de apatía en comparación con cuidadores con niveles más bajos de carga.

De los síntomas cognitivos, conductuales, emocionales e inespecíficos de la apatía, solo los síntomas conductuales explicaron una cantidad significativa de variación en la carga del cuidador ($p = 0,031$).

Los investigadores concluyen que la apatía, específicamente los síntomas conductuales, se asocian con una mayor carga de atención entre los cuidadores de ELA, destacando la importancia de la evaluación multidimensional de la apatía y la provisión de apoyo para el manejo de la conducta como parte de la atención de la ELA.



Contracción de estructuras celulares en etapas tempranas de la enfermedad

Ref.: <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-021-01125-6>

<https://alsnewstoday.com/news-posts/2021/03/09/shrinkage-cell-structures-nucleolus-early-als-disease-stages/>

Según este estudio, los cambios en el nucleolo (orgánulo crítico dentro del núcleo de las células nerviosas) precedieron a la aparición de otros marcadores de enfermedad en personas con formas familiares o esporádicas de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Los hallazgos sugieren que el estrés nucleolar aparece de manera temprana en ambas formas de ELA.

Las mutaciones en el gen *C9orf72* son el defecto genético más común en la ELA familiar (ELAf), pudiendo también causar una condición neurodegenerativa conocida como demencia frontotemporal (DFT).

En ambas condiciones, las mutaciones de *C9orf72* están relacionadas con cambios y estrés en el nucleolo, una estructura dentro del núcleo que desempeña un papel fundamental en la construcción del ribosoma, la maquinaria molecular que sintetiza proteínas a partir de un mensaje genético.

Se han encontrado nucleolos más pequeños en células cerebrales aisladas de pacientes con DFT y en células inmunes, células productoras de colágeno y células nerviosas derivadas de personas con mutaciones *C9orf72* (ELA-C9).

El estrés nucleolar también se ha observado en otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

Ahora, investigadores de la Universidad de California, llevaron a cabo una serie de experimentos para determinar si se producen

cambios en el tamaño del nucleolo en las neuronas motoras de la médula espinal de pacientes con ELA-C9 y los compararon con los de casos esporádicos de ELA, surgidos sin una conexión familiar. Es de destacar que las neuronas motoras espinales, dañadas en la ELA, transmiten señales hacia y desde el cerebro para controlar el movimiento voluntario.

El objetivo era dilucidar si el estrés nucleolar es específico para la ELA-C9 o también ocurre en los casos esporádicos.

Se obtuvieron tejidos humanos de muestras post mortem, incluidas las médulas espinales de 11 pacientes con ELA-C9, 11 personas que tenían ELA esporádica y 11 controles.

Primero, el equipo aisló las neuronas motoras espinales y midió el tamaño del nucleolo, el núcleo, así como el citoplasma (el área dentro de la célula, pero fuera del núcleo).

Los tres compartimentos eran más pequeños en pacientes con ELA-C9 y ELA esporádica que en los controles, con una proporción del área nucleolar / área nuclear significativamente reducida tanto en ELA-C9 como en neuronas de pacientes con ELA esporádica. Esto indicó una mayor contracción de los nucléolos en comparación con los núcleos.

En los controles, el área del núcleo y el citoplasma fueron significativamente más grandes en los hombres que en las mujeres, pero el área nucleolar no fue significativamente diferente. Estas diferencias de sexo no se

observaron en las neuronas con ELA-C9 y no hubo correlaciones de tamaño entre el inicio o durante el curso de la enfermedad.

Dos marcadores correlacionados de la patología de la ELA son la acumulación tóxica y la agregación de la proteína TDP-43 en el citoplasma y la presencia de acúmulos (focos) de ARN alterado retenidos en el núcleo, volviéndose tóxicos para las células.

Si bien se observaron reducciones en los tres compartimentos celulares independientemente de la presencia de ARN nucleolar, la contracción nucleolar fue mayor en las neuronas sin focos de ARN nucleolar.

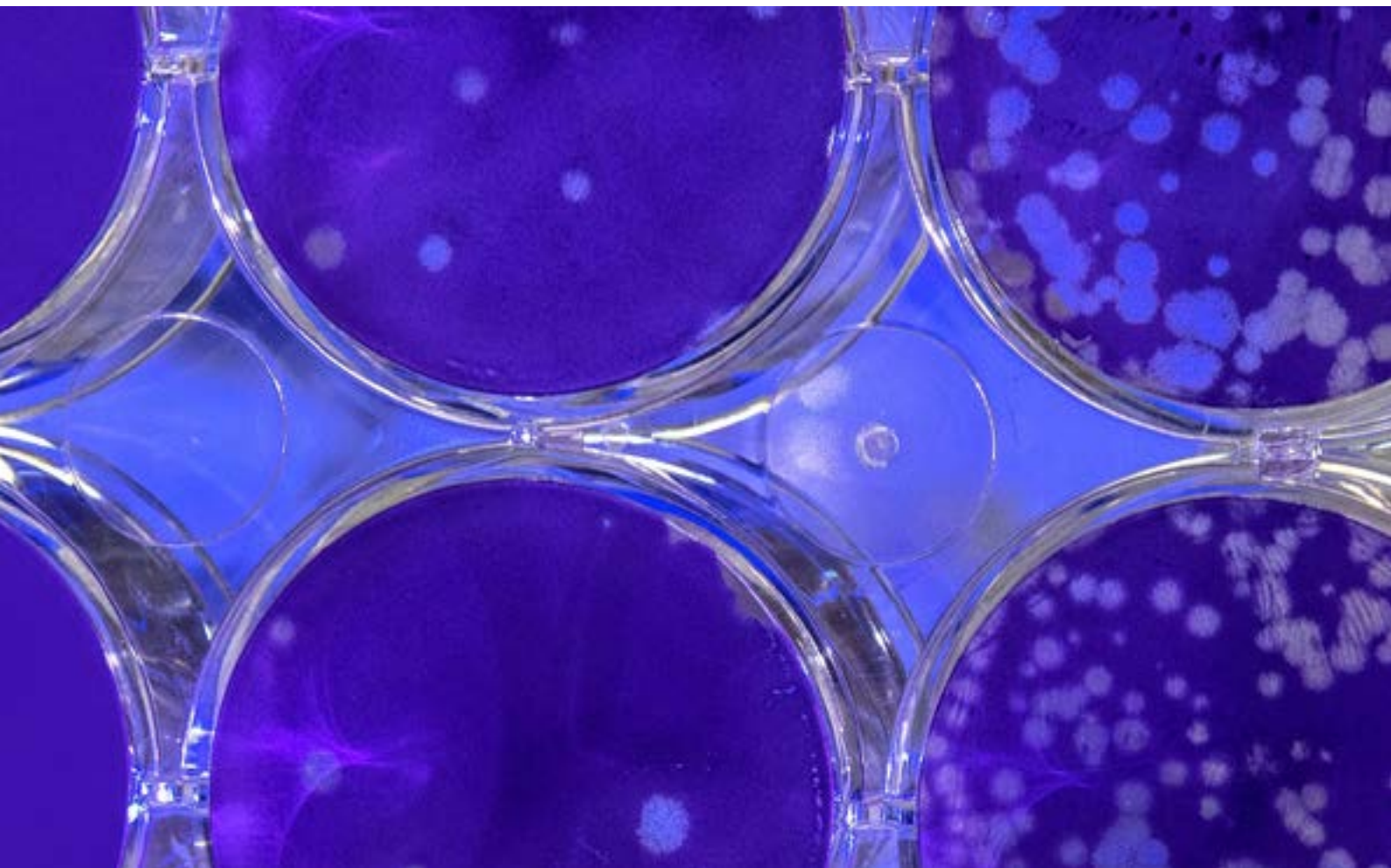
Por lo tanto, parece que la contracción nucleolar puede ocurrir antes de que aparezcan los marcadores patológicos.

Aunque el TDP-43 normal se encuentra en el núcleo, los agregados de TDP-43 relacionados con la enfermedad se encuentran mal

localizados en el citoplasma. Los investigadores encontraron que el área nucleolar se redujo tanto en las neuronas ELA-C9 como en las neuronas de ELA esporádicas independientemente de la ubicación de TDP-43, pero al igual que con los focos de ARN, la contracción en los tres compartimentos celulares fue mayor en las neuronas motoras sin grupos de TDP-43.

Esto también sugiere que el estrés nucleolar, marcado por la contracción nucleolar, puede ocurrir de manera temprana en la enfermedad y preceder a la patología, ya sea la localización errónea de TDP-43 y / o focos de ARN.

En resumen, se ha demostrado que el estrés nucleolar ocurre tanto en las neuronas motoras espinales con mutación en *C9orf72* o en los casos esporádicos y probablemente precede a otros mecanismos relacionados con la enfermedad, como la localización errónea de TDP-43 y los focos de ARN.



Corrección genética mediada por CRISPR/CAS9 para comprender la ELA

Ref.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312396/>

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) tiene un origen genético diverso; Se ha demostrado que al menos 20 genes están relacionados con la enfermedad. La mayoría de los casos familiares y esporádicos son causados por variantes de los genes SOD1, C9orf72, FUS y TARDBP.

La edición del genoma mediante la técnica de CRISPR/Cas9 puede proporcionar información sobre la genética y la fisiopatología subyacentes de la ELA. La tecnología CRISPR/Cas9 es una herramienta molecular utilizada para "editar" el genoma de cualquier célula mediante el corte preciso del ADN, lo que permite modificar su secuencia, eliminando o insertando nuevo ADN.

Mediante el uso de CRISPR/Cas9 para la corrección de las mutaciones más comunes asociadas a la ELA en modelos animales y células madre pluripotentes inducidas derivadas de pacientes (iPSC), se ha podido verificar los efectos de dichas mutaciones. A su vez, esta tecnología también se ha utilizado para crear mutaciones con el fin de investigar la fisiopatología de la ELA. Este artículo revisa los estudios más recientes que han utilizado CRISPR/Cas9 para comprender los fundamentos genéticos de la ELA.

Aunque la tecnología CRISPR/Cas9 es simple y fácil de usar, siguen existiendo limitaciones con este enfoque. Una preocupación fundamental son los efectos "fuera del objetivo", producidos por el reconocimiento y escisión de fragmentos de ADN no deseados. Otra limitación es la baja eficiencia (<1 %) de la corrección genética a través del mecanismo HDR. Este mecanismo consiste en completar la hebra de ADN "cortada" mediante una secuencia precisa que el investigador desea introducir. Lo ideal sería potenciar este mecanismo en detrimento del mecanismo NHEJ, donde el ADN se repara de manera aleatoria, pudiendo producir cualquier mutación inesperada.

Desde el descubrimiento en 1993 de mutaciones en el gen SOD1 como primera causa genética de la ELA, se han identificado más de 20 genes asociados a la enfermedad; sin embargo, más del 80 % de los pacientes con ELA no presentan variantes genéticas conocidas.

Las diferencias clínicas entre pacientes pueden implicar que múltiples mecanismos están involucrados con diversas causas genéticas. Según ALSOD (base genética sobre ELA), más de 100 genes se enumeran como genes asociados a la ELA. Son varios estudios los que tratan de encontrar alteraciones genéticas comunes en poblaciones de pacientes con ELA (Vildan et al.).

Además, muchos países europeos, entre ellos España, apoyado al 100% por FUNDELA y Estados Unidos se han unido al Proyecto MinE para analizar los genes de 15.000 pacientes con ELA y 7.500 controles. El objetivo de este proyecto es comprender mejor los antecedentes genéticos de la ELA.

También existen recursos de acceso abierto en línea para obtener información sobre variantes genéticas en diversas enfermedades, incluidas ClinVar y Miner.

Es probable que la aplicación de información genética, los métodos avanzados de ingeniería del genoma con CRISPR/Cas9 y el modelado de enfermedades in vitro utilizando iPSC faciliten el descubrimiento de mutaciones causantes de enfermedades e investiguen más a fondo la fisiopatología subyacente. Se espera que esta estrategia finalmente conduzca a una investigación exhaustiva de los diversos mecanismos detrás de la ELA para identificar tratamientos y una cura eficaces.

Mutaciones raras en el gen WWOX afectan a las mitocondrias de las células

Ref.: <https://mdaconference.org/node/1122>

<https://alsnewstoday.com/news-posts/2021/03/16/mda2021-rare-wwox-mutations-affect-mitochondria-cells-als-patients/>

Según sugiere esta investigación, variantes en el gen WWOX podrían contribuir al desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) al afectar a las mitocondrias, de modo que las células tienen menor producción de energía y niveles más altos de moléculas oxidativas tóxicas.

Los hallazgos fueron presentados en un póster, "Mutaciones ligadas a ELA en WWOX conducen a disfunción mitocondrial" en la Conferencia Científica y Clínica Virtual de la MDA 2021.

La proteína WWOX, codificada por el gen del mismo nombre, juega un papel importante en la reparación del ADN, la neurodegeneración y el estrés oxidativo, un desequilibrio en la producción y eliminación de moléculas oxidativas tóxicas. Pero no se sabe si las alteraciones en la vía de señalización de WWOX contribuyen a la ELA.

Para averiguarlo, el equipo de científicos del *Healey Center for ALS* (Massachusetts), investigaron muestras de tejido recolectadas de pacientes con ELA y personas sin la enfermedad (controles) para identificar posibles alteraciones en los niveles de la proteína WWOX y variantes genéticas en el gen WWOX.

Usando muestras *post-mortem* de la corteza motora, parte del cerebro encargada de controlar el movimiento voluntario que se pierde progresivamente en la ELA, encontraron que los niveles de proteína WWOX eran significativamente más bajos en los pacientes con ELA en comparación con los controles.

Un análisis de los datos del Proyecto MinE, con información genómica de 15.000 pacientes con ELA y 7.500 controles para identificar la base genética de la enfermedad, también identificó siete variantes raras del gen WWOX en pacientes con ELA que estaban completamente ausentes en los controles.

Cuatro de estas variantes se consideraron potencialmente patógenas o causantes de enfermedades, en función de su alta puntuación de agotamiento dependiente de la anotación combinada (CADD), una herramienta que determina el daño que las variantes podrían causar. Una de esas mutaciones, denominada WWOXSTOP261E, estaba ubicada en una región del gen importante para la unión de la proteína a las mitocondrias, orgánulos encargados de la producción de energía para la célula.

Dado el papel potencial de WWOX en la función de las mitocondrias, los investigadores examinaron los niveles de proteínas mitocondriales directamente involucradas en la producción de energía. En general, las muestras de corteza de ELA tenían niveles significativamente más bajos de dos de estas proteínas, ATP5A y COX II, que las muestras de control.

También se descubrió que la proteína WWOX interactúa directamente con ATP5A, lo que sugiere que puede regular qué tan bien funcionan las mitocondrias dentro de las células.

En un experimento final, los investigadores evaluaron cómo las mutaciones de WWOX afectaron a la supervivencia celular y a la producción de energía. El cultivo de una línea de células nerviosas con dos proteínas mutadas redujo significativamente la supervivencia en comparación con la proteína WWOX que funciona normalmente.

Si bien la proteína derivada de la variante genética WWOXSTOP261E no cambió la morfología de las mitocondrias, disminuyó la producción de energía y elevó los niveles de especies reactivas de oxígeno en las células.

En general, todo ello apunta a que las alteraciones en la señalización del gen WWOX pueden conducir a una disfunción mitocondrial en la ELA.

Estudios como este, donde se identifican posibles objetivos genéticos que participen en mecanismos clave de la enfermedad, ayudados por proyectos a escala mundial como el Project MinE, permiten un mayor conocimiento de la enfermedad que nos permitirá un desarrollo rápido de nuevas terapias.

Politerapia mimética basada en una chaperona de cobre para tratar la esclerosis lateral amiotrófica asociada a mutaciones en SOD1

Ref.: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.22.432389v1>

Todas las proteínas deben estar plegadas de un modo correcto para ejercer bien su función. Aquellas mal plegadas pueden formar agregados tóxicos como ocurre en la ELA. Ciertas variaciones genéticas de la ELA están asociadas con el plegamiento incorrecto de formas mutantes de la proteína superóxido dismutasa (SOD1).

El plegamiento de esta proteína se estabiliza mediante la inserción de iones de Zn y Cu en la región de unión del metal (MBR). Mutaciones en esta región dificulta la unión de los iones y altera la actividad enzimática de SOD1.

Otro mecanismo de estabilización de esta proteína es la formación de puentes disulfuro, sin los cuales, se inhibe la formación correcta de SOD1 (dimerización) necesaria para una correcta función enzimática.

Normalmente, un tipo especial de proteína (chaperona CCS) facilita la inserción del cobre y la formación de enlaces disulfuro, pero no son capaces de hacerlo en SOD1 mutada.

En esta versión preliminar del artículo, los autores prueban dos moléculas para restaurar la función de las chaperonas CCS en un tratamiento combinado:

-Por un lado, CuATSM, un fármaco que ya se encuentra en ensayos clínicos que facilita la inserción de iones de cobre en SOD1. (información de este medicamento en el boletín de septiembre 2019, [pinche aquí](#))

-Por otro, Ebselen, que promueve la formación de puentes disulfuro. No se habían probado antes de manera conjunta.

Los autores demuestran que la terapia conjunta de CuATSM y ebselen es altamente efectiva para reducir la formación de agregados de SOD1, reduciendo la muerte celular asociada a ellos. Por otro lado, también han comprobado que se promueve la maduración efectiva de SOD1 de manera más efectiva que cualquier compuesto en solitario. Los datos sugieren que una politerapia con CuATSM y ebselen podría ser un método eficaz para tratar la ELA asociada a mutaciones en SOD1.

Otras publicaciones de interés

Disecccionando la contribución de la genética del huésped y el Microbioma en comportamientos complejos

Ref.: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00159-8](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00159-8)

<https://neurosciencenews.com/gut-microbes-neurodevelopment-18008/>

Tradicionalmente se ha pensado que los síntomas centrales de muchos trastornos neurológicos son causados por variantes genéticas que afectan al desarrollo y la función del cerebro. Pero tal vez esta no sea ni la única ni la mejor forma de abordarlos.

Una nueva investigación realizada por científicos del *Baylor College of Medicine* sugiere que el microbioma intestinal (microorganismos presentes en el intestino) pueden relacionarse con ciertos síntomas asociados a trastornos neurológicos complejos.

El Dr. Mauro Costa-Mattioli, director del Centro de Investigación de la Memoria y el Cerebro en Baylor, descubrió con su equipo que diferentes comportamientos desadaptativos están regulados de manera interdependiente por los genes y el microbioma del huésped.

Específicamente, el equipo utilizó modelos de ratones que carecían de ambas copias del gen *Cntnap2* (*Cntnap2* $-/-$) y por lo tanto presentaban déficits sociales e hiperactividad, similares a los observados en los trastornos del espectro autista (TEA). Los investigadores observaron que estos ratones, como muchas personas con TEA, también tenían cambios en las bacterias

que forman su microbioma en comparación con los ratones sin el cambio genético.

El Dr. Mattioli y su equipo vieron que el fenotipo de hiperactividad de los ratones *Cntnap2* $-/-$ era causado por la genética del huésped, mientras que el comportamiento social desadaptativo estaba mediado por el microbioma intestinal.

Equipados con este conocimiento, los investigadores profundizaron en el mecanismo subyacente al efecto del microbioma en los déficits sociales del animal. Basándose trabajos anteriores, los investigadores trataron a los ratones con el microbio probiótico *L. reuteri*. Descubrieron que este microorganismo podía restaurar el comportamiento social normal, pero no corregir la hiperactividad en ratones *Cntnap2* $-/-$.

Sin embargo, la sorpresa más grande llegó cuando los investigadores administraron a los ratones con comportamiento social desadaptativo un metabolito o compuesto que encontraron aumentado en el intestino del huésped por *L. reuteri*. Descubrieron que los déficits sociales de los animales también mejoraron después de tratarlos con el metabolito en lugar de las bacterias.

Este metabolito es la biopterina, compuesto asociado al deterioro cognitivo y distonía.

Esto nos proporciona al menos dos formas posibles de modular el cerebro desde el intestino: con las bacterias o el producto inducido por ellas.

Este trabajo fortalece un concepto emergente de una nueva frontera para el desarrollo de terapias seguras y efectivas dirigidas al microbioma intestinal con cepas probióticas selectivas de bacterias o productos farmacéuticos inspirados en bacterias. Esta investigación representa un importante paso adelante en este campo, ya que muchos trastornos, especialmente los que afectan al cerebro, siguen siendo difíciles de tratar.

A pesar de todos los avances científicos y la promesa de la manipulación genética, todavía es difícil modular los genes humanos para tratar enfermedades, pero modular nuestro microbioma puede ser una alternativa interesante y no invasiva. De hecho, *L. reuteri* se está probando actualmente en un ensayo clínico en Italia en niños con autismo, y los autores de este artículo pretenden comenzar el suyo en un futuro cercano.



La ley de Eutanasia se ha aprobado definitivamente este pasado jueves por el pleno del Congreso de los Diputados, convirtiendo a España en el quinto país del mundo en regular este derecho. La norma entrará en vigor dentro de tres meses.

Referencias:

https://www.congreso.es/public_oficiales/L14/CONG/BOCG/B/BOCG-14-B-46-8.PDF

- Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal.

https://elpais.com/elpais/2017/04/24/opinion/1493034589_400453.html

Desde FUNDELA queremos dar unas pinceladas sobre su contenido para intentar despejar las posibles dudas.

¿Qué se pretende conseguir con esta ley? Y en qué contexto se crea

La presente ley pretende dar una respuesta jurídica, sistemática, equilibrada y garantista, a la eutanasia.

El debate sobre la eutanasia se ha abierto paso en nuestro país y en los países de nuestro entorno durante las últimas décadas, tanto en el ámbito académico como en el social.

Un debate en el que confluyen diferentes causas, como la creciente prolongación de la esperanza de vida, aparejada en ocasiones a un deterioro físico y psíquico; la secularización de la vida y conciencia social y de los valores de las personas; o el reconocimiento de la autonomía de la persona también en el ámbito sanitario, entre otros factores.

Por todo ello, se hace necesario que la legislación atienda las demandas y valores de la sociedad, preservando y respetando sus derechos: de un lado, los derechos fundamentales a la vida y a la integridad física y moral, y de otro, bienes constitucionalmente

protegidos como son la dignidad, la libertad o la autonomía de la voluntad.

En el panorama de los países de nuestro entorno se pueden reconocer, fundamentalmente, dos modelos de tratamiento normativo de la eutanasia:

-Por una parte, los países que despenalizan las conductas eutanásicas cuando se considera que tienen una **razón compasiva y no egoísta**.

-Por otra parte, los países que han regulado los supuestos en que la eutanasia es una práctica legalmente aceptable, siempre que sean observados concretos requisitos y garantías.

Esta ley pretende incluirse en el segundo modelo de legislación, dotando de una regulación sistemática y ordenada a los supuestos en los que la eutanasia no deba ser objeto de reproche penal.

En definitiva, esta ley introduce en nuestro ordenamiento jurídico un nuevo derecho individual como es la eutanasia. Se entiende por esta la actuación que produce la muerte de una persona de forma directa e intencionada mediante una relación causa-efecto única e inmediata, a petición informada, expresa y reiterada en el tiempo por dicha persona, y que se lleva a cabo en un contexto de sufrimiento debido a una **enfermedad o padecimiento incurable** que la persona

experimenta como inaceptable y que no ha podido ser mitigado por otros medios.

Conviene aclarar cierta terminología para una mejor comprensión de la ley:

Prestación de ayuda para morir

Acción derivada de proporcionar los medios necesarios a una persona que cumple los requisitos previstos en la ley y que ha manifestado su deseo de morir. Dicha prestación se puede producir en **dos modalidades**:

- 1.º La administración directa al paciente de una sustancia por parte del profesional sanitario competente (eutanasia activa).
- 2.º La prescripción o suministro al paciente por parte del profesional sanitario de una sustancia, de manera que esta se la pueda auto administrar, para causar su propia muerte.

¿Qué se entiende por padecimiento grave, crónico e imposibilitante?

Son aquellas limitaciones que inciden directamente sobre la autonomía física y actividades de la vida diaria, de manera que no permite valerse por sí mismo, así como sobre la capacidad de expresión y relación, y que llevan asociado un sufrimiento físico o psíquico constante e intolerable para quien lo padece, existiendo seguridad o gran probabilidad de que tales limitaciones vayan a persistir en el tiempo sin posibilidad de curación o mejoría apreciable. En ocasiones puede suponer la dependencia absoluta de apoyo tecnológico.

¿Y por enfermedad grave e incurable?

Es la que por su naturaleza origina sufrimientos físicos o psíquicos constantes e insoportables sin posibilidad de alivio que la persona considere tolerable, con un pronóstico de vida limitado, en un contexto de fragilidad progresiva.

En un procedimiento tan delicado, se hace imprescindible el asesoramiento y la gestión del proceso por profesionales sanitarios cualificados, pudiendo diferenciar dos figuras relevantes:

-Médico responsable: facultativo que tiene a su cargo coordinar toda la información y la asistencia sanitaria del paciente.

-Médico consultor: facultativo con formación en el ámbito de las patologías que padece el paciente y que no pertenece al mismo equipo del médico responsable.

REQUISITOS PARA RECIBIR LA PRESTACIÓN DE AYUDA PARA MORIR

- a) Tener la nacionalidad española o residencia legal en España o certificado que acredite un tiempo de permanencia en territorio español superior a doce meses, tener mayoría de edad y ser capaz y consciente en el momento de la solicitud.
- b) Disponer por escrito de la información que exista sobre su proceso médico, las diferentes alternativas y posibilidades de actuación (cuidados paliativos y prestaciones).
- c) Haber formulado dos solicitudes de manera voluntaria y por escrito, o por otro medio, dejando una separación de al menos quince días naturales entre ambas (siempre que la capacidad del solicitante lo permita).
- d) Sufrir una enfermedad grave e incurable o un padecimiento grave, crónico e imposibilitante, certificada por el médico responsable.
- e) Prestar consentimiento informado previamente a recibir la prestación de ayuda para morir. Dicho consentimiento se incorporará a la historia clínica del paciente.

En aquellos casos en los que el médico responsable certifique que el paciente no se encuentra en el pleno uso de sus facultades ni pueda prestar su conformidad libre, voluntaria y consciente para realizar las solicitudes y haya suscrito con anterioridad un documento de instrucciones previas o documento equivalente legalmente reconocido, se podrá facilitar la

prestación de ayuda para morir conforme a lo dispuesto en dicho documento.

REQUISITOS DE LA SOLICITUD DE PRESTACIÓN DE AYUDA PARA MORIR

1. La solicitud deberá hacerse por escrito o por cualquier otro medio que permita dejar constancia de la voluntad inequívoca de quien la solicita, así como del momento en que se solicita.
2. El documento deberá firmarse en presencia de un profesional sanitario que lo rubricará. El escrito deberá incorporarse a la historia clínica del paciente.
3. El solicitante podrá revocar su solicitud en cualquier momento. Asimismo, podrá pedir el aplazamiento de la administración de la ayuda para morir.
4. En ciertos casos la solicitud de prestación podrá ser presentada al médico responsable por otra persona mayor de edad y plenamente capaz, acompañándolo del documento de instrucciones previas o documento equivalente legalmente reconocido, suscritos previamente por el paciente.

DENEGACIÓN DE LA PRESTACIÓN DE AYUDA PARA MORIR

1. Deberá realizarse siempre por escrito y de manera motivada por el médico responsable.
2. Contra dicha denegación, que deberá realizarse en el plazo máximo de diez días naturales desde la primera solicitud, la persona que hubiera presentado la misma podrá una reclamación ante la Comisión de Garantía y Evaluación competente. El médico responsable que deniegue la solicitud está obligado a informarle de esta posibilidad.

PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DE LA PRESTACIÓN DE AYUDA PARA MORIR

La prestación de la ayuda para morir se realizará en **centros sanitarios públicos, privados o concertados, y en el domicilio**. No podrán intervenir en ninguno de los

equipos profesionales quienes incurran en conflicto de intereses ni quienes resulten beneficiados de la práctica de la eutanasia.

1. Una vez recibida la primera solicitud de prestación de ayuda para morir, el médico responsable, en el plazo máximo de dos días naturales, y tras verificar que se cumplen los requisitos, realizará con el paciente un proceso deliberativo sobre su diagnóstico, posibilidades terapéuticas y resultados esperables, así como sobre posibles cuidados paliativos, asegurándose de que comprende la información que se le facilita. Dicha información deberá facilitarse igualmente por escrito.
2. Tras recibir la segunda solicitud, el médico responsable, en el plazo de dos días naturales, retomará con el paciente solicitante el proceso deliberativo al objeto de atender cualquier duda o necesidad de ampliación de información que se le haya planteado al paciente tras la primera solicitud.
3. Transcurridas veinticuatro horas tras la finalización del proceso deliberativo, el médico responsable recabará del paciente su decisión de continuar o desistir de la solicitud. Sea cual fuere su decisión, el médico responsable deberá comunicar esta circunstancia al equipo asistencial.
4. El médico responsable deberá consultar a un médico consultor, quien, tras estudiar la historia clínica y examinar al paciente, deberá corroborar el cumplimiento de las condiciones establecidas a cuyo efecto redactará un informe que pasará a formar parte de la historia clínica del paciente. Las conclusiones de dicho informe deberán ser comunicadas al paciente.
5. En caso de informe desfavorable del médico consultor el paciente podrá recurrir a la Comisión de Garantía y Evaluación.
6. Una vez cumplido lo previsto en los apartados anteriores, el médico responsable, antes de la realización de la prestación de ayuda para morir, lo pondrá en conocimiento del presidente de la Comisión de Garantía y Evaluación.

REALIZACIÓN DE LA PRESTACIÓN DE AYUDA PARA MORIR

1. Una vez recibida la resolución positiva, la realización de la prestación de ayuda para morir debe hacerse con el máximo cuidado y profesionalidad por parte de los profesionales sanitarios. En el caso de que el paciente se encuentre consciente, este deberá comunicar al médico responsable la modalidad en la que quiere recibir la prestación de ayuda para morir.
2. En los casos en los que la prestación de ayuda para morir lo sea conforme a la forma denominada eutanasia activa, el médico responsable, así como el resto de profesionales sanitarios, asistirán al paciente hasta el momento de su muerte.
3. En el supuesto de que sea el propio paciente quien quiera terminar con su vida, el médico responsable y el resto de profesionales sanitarios mantendrá la debida tarea de observación y apoyo a este hasta el momento de su fallecimiento.

OBJECCIÓN DE CONCIENCIA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Se contempla el derecho individual de los profesionales sanitarios a no atender aquellas demandas de actuación sanitaria reguladas en la ley que resulten incompatibles con sus propias convicciones:

1. Será una decisión individual manifestada anticipadamente y por escrito.
2. Las administraciones sanitarias crearán un registro de profesionales sanitarios objetores de conciencia a realizar la ayuda para morir. El registro se someterá al principio de estricta confidencialidad y a la normativa de protección de datos de carácter personal.

COMISIONES DE GARANTÍA Y EVALUACIÓN

Existirá una Comisión de Garantía y Evaluación en cada una de las Comunidades Autónomas, así como en las Ciudades de Ceuta y Melilla. Estas han de verificar de forma previa y controlar a posteriori el respeto a la ley y los procedimientos que establece. La composición de cada una de ellas tendrá carácter multidisciplinar y deberá contar con personal médico, de enfermería y juristas (mínimo 7).

CONSECUENCIAS JURÍDICAS

La muerte como consecuencia de la prestación de ayuda para morir tendrá la consideración legal de muerte natural a todos los efectos, independientemente de la modalidad.

Las personas sordas, con discapacidad auditiva y sordociegas tendrán garantizados los derechos, recursos y medios de apoyo establecidos en la Ley 27/2007, de 23 de octubre, por la que se reconocen las lenguas de signos españolas y se regulan los medios de apoyo a la comunicación oral.

Modificación de la Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal

Se modifica el apartado 4 y se añade un apartado 5 al artículo 143 del Código Penal, de tal manera que no incurrirá en responsabilidad penal quien causare o cooperare activamente a la muerte de otra persona cumpliendo lo establecido en la ley orgánica reguladora de la eutanasia.

El PSIB pide que se reconozca el 33% de discapacidad a las personas que sufren enfermedades neurodegenerativas

Ref.: <https://sid-inico.usal.es/noticias/el-psib-pide-que-se-reconozca-el-33-de-discapacidad-a-las-personas-que-sufren-enfermedades-neurodegenerativas/>

El PSIB ha presentado en el Consell de Mallorca una moción en el próximo pleno del Consell Insular, conjuntamente con MES y Podemos, para instar al Gobierno central a reconocer el porcentaje mínimo del 33 por ciento de discapacidad a personas que sufren enfermedades neurodegenerativas.

Según ha indicado la formación en un comunicado, “los baremos actuales de valoración de la discapacidad no son lo bastante sensibles como para valorar discapacidades asociadas a enfermedades crónicas y progresivas”.

En este sentido, ha explicado que “el reconocimiento de la discapacidad de estos pacientes se suele producir demasiado tarde, cuando ya han llegado a un grave nivel de deterioro físico o cognitivo, lo que provoca situaciones de clara desprotección social”.

Respecto a este tipo de enfermedades, el PSIB ha manifestado que “no existe ningún tratamiento específico que las cure definitivamente, por lo cual las intervenciones médicas se centran únicamente en combatir el dolor y las diferentes complicaciones que se vayan presentando”.

Además, ha reivindicado que “el reconocimiento del 33 por ciento supondría un gran avance en la mejora de la calidad de vida de estas personas y de sus familiares”, puesto que permitiría el acceso inmediato a prestaciones, recursos y servicios especializados”.

Alianza internacional de Asociaciones de la ELA/EMN

Webinar virtual: Genética en ELA

Mesa Redonda

15/03/2021 y 17/03/2021

FUNDELA, participo en las sesiones de la reunión virtual de la Alianza "Mesa redonda sobre pruebas genéticas", que ha contado con más de 38 participantes de todo el mundo.

Los profesionales invitados en esta reunión fueron los doctores e investigadores: Pamela Shaw, neuróloga de Sheffield University, Jill Yersak, Jen Roggenbuck de Ohio State University, Kristiana Salmon del Instituto de Neurología de Canadá, Thos Cochrane de Biogen, Adriano Chio neurólogo de la Universidad de Turín y Nita Farahany de Duke University.

En muchos casos la ELA tienen un componente genético. Por un lado, hasta un 10% de casos de ELA corresponden a la ELA familiar, por otro, como explicó en el penúltimo symposium internacional (2019), el doctor Al-Chalabi, podemos hablar de las posibilidades de padecer ELA como de una escalera en la que, con cada escalón o factor de riesgo, aumentamos las posibilidades de padecerla. Estos escalones serían, entre otros, la edad, la exposición a determinados materiales, el tabaquismo, el estrés post traumático, el deporte, y la genética.

Aquí, debemos resaltar una vez más que hablamos únicamente de posibles factores de riesgo, que suelen aparecer asociados a la ELA, sin que se haya demostrado una relación de causa-efecto. Este punto debe quedar claro.

Diversos estudios apuntan a que hasta en 70% de los casos de ELA aparecen mutaciones en

determinados genes. Cada día se descubren nuevos genes mutados que podrían estar asociados al desarrollo de esta enfermedad, dos de ellos destacan entre todos: C9orf72 que podría estar hasta en el 89% de los casos con genes identificados asociados, y SOD1 en hasta el 5% de ocasiones.

Es decir, incluso en la ELA esporádica, un importante factor de riesgo podría tener una base genética.

Las pruebas genéticas se han incorporado ya al arsenal del que disponen los médicos tanto para la detección temprana, como para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, la pregunta es si debería incorporarse a su protocolo de actuación o, incluso, realizarse de forma generalizada a toda la población de ELA.

Tras la intervención de los expertos y pacientes, se ponen sobre la mesa los siguientes temas a desarrollar en los distintos grupos de trabajo:

- La conveniencia de incluir las pruebas genéticas en la declaración de derechos de los pacientes
- Necesidad de renovar los paneles de genes que se toman como referencia en el examen genético, a medida que se descubren nuevos
- Las distintas experiencias y programas pilotos realizados hasta la fecha

- La posibilidad de desarrollar tratamientos preventivos o anticipados sobre una base genética
- El posible impacto financiero de la prueba genética o su dificultad en determinados países
- La necesidad de asesoramiento al paciente y, en su caso, de apoyo psicológico o consejo genético
- La importancia de la terminología, al hablar de "ELA esporádica", puede parecer que se descarta la conexión genética, cuando no es necesariamente así

Nos gustaría destacar además la intervención de Nita Farahany, de la Universidad de Duke. Esta especialista en bioética nos invita a reflexionar sobre los factores positivos, pero también negativos de someterse a un examen genético.

Así, por ejemplo, saber que existe una mutación del gen C9orf72, puede ser un importante indicador de la posibilidad de desarrollar la ELA en un futuro, lo que podría motivarnos a adoptar hábitos más saludables, a adaptar nuestra planificación financiera a largo plazo, a apreciar el momento presente, a participar en ensayos clínicos para ayudar a la investigación sobre la enfermedad, a entender los posibles riesgos para nuestros descendientes...

Pero, también puede haber consecuencias negativas. Por un lado, ¿cuánto aprendemos realmente tras someternos a la prueba? La profesora Farahany pone de manifiesto la importancia que tiene la penetrancia de la mutación, ya que contar con una mutación asociada a la ELA no garantiza que desarrollemos la enfermedad (y viceversa), de forma que puede generarnos un estrés adicional innecesario. Por otro lado, podría invitar a discriminación laboral o, por ejemplo, a la hora de suscribir un seguro de vida o de discapacidad. Pero, además, compartimos parte de nuestra información genética con nuestras familias, de forma que lo que descubramos podría afectarles también a ellos, así que tal vez debamos incluirles también a ellos a la hora de decidir sobre esta prueba.

Tras la primera sesión, se organizaron dos grupos de discusión donde se debatieron distintos aspectos relacionados con la genética de la enfermedad para su puesta en común el día 17.

En esta segunda reunión se remodeló la declaración de intenciones de la Alianza para intentar englobar todas las necesidades debatidas en los grupos. Entre los aspectos tratados, se hizo hincapié en la necesidad de incluir también a los familiares (incluso se planteó la idea de incluir a allegados) en el ofrecimiento de consejo y examen genético de manera rápida y accesible, con información simple y clara, así como un respaldo legal y económico que evite su indefensión. Así pues, la redacción quedó de la siguiente manera:

"En la Declaración de derechos de las personas que viven con ELA / MND se incluye el derecho al acceso oportuno a la atención y tratamiento de la más alta calidad y actualizados, y a acceder a información y educación que les faculte a ellos, y a sus cuidadores, para desempeñar un papel activo en la toma de decisiones sobre atención y apoyo.

En el caso específico de la genética estos derechos incluirían que toda persona diagnosticada con ELA/EMN tenga acceso a:

-Educación actualizada sobre genética clínica en ELA/EMN

-Asesoramiento genético

-Examen genético

-Estar protegidos contra la discriminación genética

Además, con sujeción a la educación y el asesoramiento, los parientes consanguíneos también deben tener el mismo acceso, cuando sea pertinente".

En definitiva, una vez más, la Alianza Internacional de Asociaciones de la Esclerosis Lateral Amiotrófica nos invita a reflexionar y decidir sobre toda una serie de asuntos de gran interés para la comunidad de la ELA en aras de la mejora de la calidad de vida de los pacientes y para un mejor conocimiento de la enfermedad que nos lleve a encontrar una cura cuanto antes.

Planificación de futuros problemas de políticas que afectan a la comunidad de la ELA

En el 2020 la Alianza Internacional de Asociaciones hizo una encuesta a todos sus miembros, sobre las áreas en las que se podría colaborar a nivel mundial y que se pueda aplicar a nivel local.

Los resultados de esta encuesta se definen a continuación:

Retos

¿Cuáles son los tres retos principales relacionados con la ELA con los que nos encontramos al día de hoy a nivel personal o como asociación/fundación?

Se obtuvieron 167 respuestas: Los 69 cuestionarios incluían como mínimo una respuesta; 54 dieron una segunda respuesta; y 44 una tercera respuesta.

Los resultados fueron:

32% la financiación (tanto a la hora de recaudar fondos como a nivel personal)

20% el acceso a la información y la concienciación de la administración o social

19% encontrar una cura/tratamiento

18% vivir con la ELA

9% Covid-19.

Problemas locales para el Apoyo

58 respuestas; las más mencionadas fueron:

- falta de apoyo de la administración,
- financiación, falta de apoyo/recursos
- conocimiento/concienciación,
- derechos de las personas con ELA, y
- tratamiento/cura.

Apoyo Mundial al Paciente

52 respuestas; las más mencionadas fueron:

- Financiación para la investigación y para encontrar una cura
- Falta de recursos para pacientes y cuidadores

Prioridades de la Alianza

Derechos de las personas con ELA/EMN	94
Innovación y dispositivos de asistencia	91
Buenas prácticas en la gestión	88
Financiación para dispositivos de asistencia, de la administración y de las aseguradoras	87
Buenas prácticas en ensayos clínicos	87
Cuidados paliativos en la ELA	77
Respuesta ante la Covid-19	75
Voluntades anticipadas	73
Protección económica de las personas con ELA	72
Protección económica familias	68
Tratamientos alternativos	55

Conclusión

Uno de los objetivos estratégicos para este año es definir cómo la Alianza puede ser útil a nivel local con desafíos que son universales. Se cuenta con un kit de herramientas de promoción, con las cuales se continuarán con los talleres, incluyendo el que nos ayude a visualizar las mejores técnicas para poder trabajar con los gobiernos locales.

Asimismo se va a continuar con mesas redondas online, trabajando con temas importantes, tanto sociales, como científicos.

Estamos en un momento crítico para nuestra comunidad con una serie de investigaciones que esperamos se materialicen en los próximos años. Con eso vendrán desafíos globales sobre el acceso y la regulación.

Testimonios

Lo que la ELA me ha quitado. Lo que la ELA me deja.

Lo que la ELA me ha quitado.

La bomba atómica que, en palabras de mi amado hijito, es la ELA y que arrasa a todo el entorno allá donde explota, cayó en nuestra familia, oficialmente, en la mañana del 28 de junio de 2014.

Culminó su asesina tarea a las 11.15 hora del 9 de marzo de 2021, cuando, volviendo a usar palabras de mi niño querido, el árbitro pitó el final del partido, cumplidos los minutos de la prórroga.

Entre esas dos fechas han transcurrido los días más tristes, duros, terribles, horribles y desesperados que unos padres y hermanos, y con ellos toda la Familia, de sangre y de elección, puede vivir.

Pero también han sido días de recibir de nuestro Carlos, Carlitos, Charli, Carli, Carlangas, el mayor ejemplo de dignidad, de entereza, de fortaleza, de valentía, de tranquilidad, en fin, ante la adversidad. Días no sólo de ver y sentir su deseo y ganas de vivir sino de una demostración permanente de vivir la vida de verdad y a tope, trabajando, buscando nuevos retos, con una ilusión inagotable, con alegría, con risas ... Y esos deseos, esas ganas, esa ilusión ha conseguido transmitirlos a todos con su preciosa y pícara sonrisa, convertida en la luz que ha alumbrado no sólo nuestras vidas, también ha alimentado nuestras esperanzas.

Entre esos 2.447 días, la ELA me (nos) ha quitado el ver de cerca como mi nieto Mario se convertía en un guapo y espigado preadolescente, aunque de un carácter fuerte como el de su tío ya que ha crecido viéndole perder el habla (ni pudo decir "si quiero" en su boda, a los 6 meses del diagnóstico); comer atragantándose hasta que —por las mismas fechas— una sonda



puesta en conexión directa a su estómago le alimentaba tres veces al día, al principio por el mismo, luego, al perder fuerza sus manos, por sus cuidadores o por nosotros; dejar de conducir, el día en que sus brazos ya no pudieron sostener el volante ni su cabeza girar o mantenerse erguida; dejar de andar, al final, antes de la traqueotomía, cómo un zombi, recto, echado hacia atrás para mantener el equilibrio, con una mano sosteniendo su cabeza, y, en la otra, su pañuelo para limpiarse la saliva que no podía tragar y desbordaba su boca.

Le vio, como nosotros, durante casi 5 años, vivir intensamente la vida postrado en una cama, o sentado algún rato en una silla de ruedas. Alrededor de esa cama siempre una persona cuidándole, aspirándole la saliva, la tráquea, con el ruido sordo, permanente, del respirador.

Ese respirador permitía a su tío poder darle consejos sobre entrenamientos, aprender a aceptar la derrota en un partido o a no ir citado para jugar....

Atado a esa cama, su tío recibió una de sus mayores alegrías cuando aún no sabíamos que le quedaba tan poco tiempo para recibir más: un mensaje de whatsapp de su sobrino tan querido, con una foto que, muy orgulloso, reenvió al grupo Chicos, con el mensaje “me la ha enviado Mario”. En la foto están, además de Mario, su papi y su tío Gonzalo con su primo Diego en brazos. La hermosa sonrisa de Carlos brilló con más luz ese día.

La macabra lotería que es la ELA, otra vez uso palabras de mi niño, también me (nos) ha quitado de disfrutar a toda la familia de nuestro cocido los sábados, donde lo de menos era el cocido, lo importante era estar todos juntos y contarnos nuestra semana.

Además me (nos) ha quitado el poder disfrutar la ansiada jubilación, al menos en la forma que con tanto amor había (habíamos) pensado mi querido Andrés, y yo....

Unas temporadas en Madrid para vivir de cerca las vidas de nuestros hijos “madrileños”, el Primogénito, Javier, y el Little, Gonzalo, y sus hijos, nuestros anhelados y queridos nietos; de estar con la familia; disfrutar con los amigos; de hartarnos —si es que se pudiera— de ir al teatro; de hacer excursiones a esos sitios que, por estar cerca, siempre dejas para después; o visitas a museos....

Otras temporadas en Monroy, nuestra casita soñada, icuánto disfrutamos diseñándola, amueblándola, viviéndola! Y paseando por su dehesa, bajando al río, enseñando a los nietos a querer “el pueblo”..... Ir a Cáceres a comprar al SuperCor los ingredientes para agasajar a los amigos con cualquiera de los ricos platos que, con tanta ilusión, preparábamos (intercambiándonos, según la ocasión, los papeles de chef y pinche).... O las escapadas a la capital, los domingos por la tarde, a ver una película sin ni siquiera haber visto la cartelera...

Temporadas de visita en Dublín (maldita claustrofobia) para estar con David, nuestro querido sargento Risitas, ver los cambios en el “labo”, rodear el lago de la Universidad, visitar las clases donde imparte ciencia y sabiduría... y que nos paseara por la verde Irlanda y conocer, por fin, el pueblo donde se rodó “El Hombre Tranquilo”, o las Islas Aran, donde se desarrolla la pieza teatral “El cojo de Inishmaan”....

Y pasando el resto del tiempo en El Puerto de Santa María, en la casa que anhelaba tener desde que, con poco más de 8 años, descubrí que el olor del Mar y el de los pinos, juntos, era mi preferido. Allí estaríamos con Carlos, el tercero, el gaditano más madrileño, o viceversa, de los cuatro, que decidió vivir más tranquilo y con menos prisa que en Madrid y eligió ese bonito rincón. Y el lugar donde juntarnos todos, los 6 y los que se nos iban sumando... y los nietos crecieran oyendo a sus abuelos contarles “batallitas”, aunque no a la sombra de un evonimus (que eso estaba reservado para Monroy).

Todo eso, menos parte de lo último —y vivido de manera muy diferente a lo pensado— me (nos) quitó la ELA.

Otro zarpazo cruel que añadir a todo lo que la ELA me ha quitado, es el que me arrebató a mi amor, a mi amado, a mi príncipe, mi todo.... mi compañero de vida (52 años juntos), mi adorado Andrés.

Su partida no sólo rompió para siempre todos los sueños y las ilusiones que la ELA había dejado en suspenso, sino que me ha dejado caminando por la vida cómo la mitad de lo que era. Con una ausencia insoportablemente dolorosa. Este otro robo quizás no sea culpa de la cruel asesina pero ocurrió en “tiempo de ELA”.

(También en “tiempo de ELA” perdí a mi padre. Suyas son estas palabras al conocer el fatal diagnóstico “ya he perdido a un hijo y no quiero perder a un nieto”. Ese absorbente tiempo de ELA apenas me permitió estar con mi madre cuando sufrió un ictus)

Y así llegué, un año y once días después, a quedarme huérfana de hijo (desgracia que también sufrieron mis padres que perdieron un hijo muy joven) que creo que es el mayor desgarró, así, sin más adjetivos, que el cuerpo y la mente de una madre puede sentir y vivir.

Aun así y habiéndome quedado ya sin mi mitad amada, parafraseando a Miguel Hernández, no habiendo extensión más grande que mi herida y llorando mi desventura y sus conjuntos isiento más tu muerte que mi vida...hijito mío!

Lo que la ELA me deja.

Aparte del ejemplo de vida, perseverancia, empatía, respeto, resiliencia que me (nos) ha dejado mi niño querido, la ELA me deja el haber aprendido a ser solidaria, a ser activista contra ella, a luchar por darla visibilidad, y a ratificar, con orgullo, que hemos sido capaces de criar a cuatro buenas personas, con unos valores sólidos y fuertes, queridos por todos.

El 29 de junio de 2014, cuando a las 13,45 Carlos nos llamó para decir que el día anterior le habían dicho que ya no era posible, ni probable... que el diagnóstico era Esclerosis Lateral Amiotrofica, ELA, le dijimos que él era el enfermo, pero que tanto su padres cómo sus hermanos también teníamos la enfermedad y la íbamos a vivir y sufrir con él, que íbamos a hacer todo lo que estuviese a nuestro alcance para que su vida fuera lo más apacible y digna posible, que nunca iba a estar ni a sentirse solo....

Y él nos dijo ya ese día que lo que había que hacer era apoyar la investigación, que se supiera qué provoca el desarrollo de la enfermedad... y que se conociera más la existencia de la odiosa asesina.

Y en los días siguientes apareció en nuestras vidas un nuevo nombre: FUNDELA. Nuestros hijos se pusieron en contacto con ellos, siempre receptivos a cualquier iniciativa para conseguir fondos para la investigación. Y esa es una de las cosas que la ELA me (nos) deja: convertidos en activistas por la investigación y la visibilidad de la asesina de

las tres letras. Pensando siempre en que nadie sufra el calvario al que nos enfrentábamos entonces y hemos vivido y vivimos ahora.

Así es que cuando el 1 de octubre de 2014, [www.elconfidencial.com](https://blogs.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/mi-batalla-contra-la-ela/2014-10-01/hola-soy-carlos-matallanas-y-me-acaban-de-diagnosticar-ela_219862/) abrió con el titular "Hola, soy Carlos Matallanas y me acaban de diagnosticar ELA" (https://blogs.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/mi-batalla-contra-la-ela/2014-10-01/hola-soy-carlos-matallanas-y-me-acaban-de-diagnosticar-ela_219862/) el efecto de la bomba atómica de la que hablaba al principio traspasó los límites de la familia, y Carlos se convirtió en la cara visible de la enfermedad más cruel que puede padecer un ser humano, con un diagnóstico, mejor un certificado de defunción sin fecha, de 2 a 5 años de pervivencia.

Y ahí empezó la lucha y el activismo solidario no sólo de nuestra familia, sino también de todos los que nos quieren (amigos, compañeros, vecinos, conocidos) empeñados en apoyar la investigación a toda costa: asistiendo (y proponiendo y organizando ellos mismos) a conciertos, partidos de fútbol, carreras y trails deportivos, maratones de zumba, de baloncesto, paellas solidarias, exposiciones de pintura, concursos en colegios, charlas informativas... y dando espacio tanto en radio, televisión como en prensa escrita y audiovisual a todas esas actividades o a cualquier novedad que se produjera. Todo ese cariño, ese sentirnos arropados, apoyados, con esa respuesta positiva es algo que la ELA me (nos) deja y que nos está sirviendo de sostén para los momentos tan tristes que me (nos) tocan vivir.

La ELA me (nos) deja la orgullosa emoción de haber asistido, entre muchísimos otros reconocimientos, a la aparición de sus libros (excepcionales acogidas a los tres, pero destaca el último, "La vida es un juego", que llenó de orgullo y gozo a mi hijito en los últimos días.... y, permítaseme decirlo, es una joya que no se merece menos); a la entrega de la Medalla de Bronce al Mérito Deportivo a Carlos por su manera de afrontar el diagnóstico, dando visibilidad a la enfermedad; a la entrega del Premio a la segunda mejor columna deportiva

del año 2019 otorgado por la Asociación Internacional de Periodismo Deportivo (hermosa columna dedica al genial Rafa Nadal); al apoyo incansable a nuestra lucha de la Asociación de Futbolistas Españoles, AFE, que incluso ha instituido el Premio de Novela Breve Carlos Matallanas; al reconocimiento de algunos de los equipos en los que jugó al fútbol, con partidos homenajes, calendarios o poniendo su nombre a la Sala de Prensa de su estadio, como el RacingPortuense.

Gracias infinitas a todos los que me (nos) han acompañado en esta travesía, no dudéis todos y cada uno de vosotros (personas e instituciones) que sin vuestro cariño, apoyo y respeto hubiera sido imposible llegar hasta aquí, mientras la ELA me (nos) iba quitando parte de mí (nuestra) vida....

Pero no olvidar, por favor, que os sigo (seguimos) necesitando para continuar con el mandato principal que nuestro Carlos nos ha dejado: dar visibilidad al sufrimiento de los enfermos y sus familias y seguir apoyando a FUNDELA en su lucha por promover la investigación para conseguir un tratamiento y, por fin, la cura de la maldita Esclerosis Lateral Amiotrofica, la ELA.

¿Vamos a fallar a nuestro capitán y entrenador en el partido más importante de su vida?

Maribel Matallanas Sánchez

Viuda, madre y abuela. Huérfana de hijo



www.fundela.es