

FUNDELA

Boletín Científico 70

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

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

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



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

- **PROYECTO EUROPEO MINE: WWW.PROJECTMINE.COM**
- **MARCADORES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS.**
- **DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON DEMENCIA Y/O ENFERMEDAD DE MOTONEURONA FAMILIAR**
- **EVALUACION, ASESORAMIENTO Y APLICACIÓN DE AYUDAS TÉCNICAS DE APOYO PARA PACIENTES CON ELA: LOGOPEDIA, PRODUCTOS ORTÉSICOS Y SISTEMAS ALTERNATIVOS DE COMUNICACIÓN.**
- **APOYO PARCIAL A ENSAYOS CLÍNICOS: MASITINIV, Y TIRASEMTIV, FORTITUDE-ALS, ARICLOMOL**
- **CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN "POR UN MUNDO SIN ELA"**
- **BOLETIN CIENTIFICO**

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](#)".

IRPF	Personas jurídicas	Personas físicas
Primeros 150 €	35%	75%
Resto	35%	30%
Donaciones plurinacionales (importe o valor igual o superior a la misma entidad durante al menos los dos ejercicios anteriores) > 150€	37,5%	35%

Límite deducible del 10% de la base imponible o liquidable del contribuyente

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:
<http://www.fundela.es/colabora/donar/>

Colaboradores voluntarios de este número:

- Dra. María Teresa Solas (Bióloga, Universidad Complutense de Madrid. Vicepresidenta de FUNDELA)
- Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Unidad de ELA – Hospital San Rafael, Madrid)
- Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario La Paz, Madrid)
- Dra. Yolanda Campos (Científica titular del Instituto de Salud Carlos III. Madrid)
- Dr. David Gómez Matallanas (Systems Biology Ireland, Conway Institute. U. College Dublin – Voluntario FUNDELA)
- D. Gerardo Alonso (Biólogo, Unidad de Patología Mitocondrial. Instituto de Salud Carlos III, Madrid)
- D. Víctor Rodríguez (Psicólogo Clínico)
- Dña. Marcela Giraldo (Gestión de Redes Sociales)
- D. Alejandro Nieto (Diseño gráfico, publicidad y web)

Sumario

EDITORIAL

PÁGINA 3

RESUMEN DE PONENCIAS SIMPOSIUM ELA/EMN GLASGOW DICIEMBRE 2018

Sesión Pregunta a los Expertos

PÁGINA 4

Sesión Clínica

PÁGINA 5 a 10

Sesión Básica

PÁGINA 11 a 17

Carta de la nueva presidenta de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA

Quiero dar las gracias a Steve Bell, nuestro presidente saliente. Lamentablemente, Steve tomó la difícil decisión de abandonar el cargo de presidente de la Alianza debido a consideraciones laborales/familiares y de salud. En nombre de la familia de la Alianza, me gustaría expresarle nuestro agradecimiento por los muchos años que ha servido en la junta con compromiso y liderazgo, características importantes por las que fue elegido presidente de nuestra organización.

También me gustaría dar la bienvenida a los nuevos directores en la junta: Tammy Moore de ALS Canadá y Gorrit-Jan de ALS Netherlands, reelegidos con éxito, Gudjon Sigurdsson de la Asociación MND de Islandia regresa a la junta después de haber servido previamente como director y como presidente. Pablo Aquino se une a nosotros en su primer período, pertenece a la Asociación de ELA Argentina, como secretario de la junta de su asociación. También contamos como director en su primer periodo a Nick Goldup, Director de Mejora de la Atención de la Asociación MND en el Reino Unido. Asimismo agradecemos a nuestro director saliente, Efrat Carmi de la Asociación de Israel.

Un reconocimiento especial a Amanda, nuestra coordinadora temporal, por su trabajo intachable en la Alianza, que nos ha garantizado una reunión exitosa en Glasgow.

Tenemos un año muy ocupado por delante, con varias iniciativas nuevas y grupos de trabajo en marcha. Primero, estaremos trabajando para finalizar la revisión de nuestro Plan Estratégico de 3 años, amablemente dirigido por la Directora Tammy Moore de ALS Canadá. La interacción y los comentarios recibidos durante la sesión de planificación estratégica en Glasgow se utilizarán para ayudar a dar forma a dicho Plan, el cual presentaremos a los miembros a lo largo del año.

En 2018, se establecieron con éxito dos Grupos: el Consejo Asesor Científico y el Consejo Asesor de PALS/CALS (pacientes y cuidadores). Estos actuarán como grupos asesores de la Junta de la Alianza.

El Consejo Asesor Científico, dirigido por el Dr. David Taylor, se reunió por primera vez en Glasgow. El consejo asesor de PALS/CALS tendrá su primera reunión en las próximas semanas. Estamos agradecidos de que estos consejos se hayan formado, serán de gran beneficio para la Alianza y para los miembros. Información sobre los mismos será compartida en los próximos meses.

Durante los últimos meses de 2018, nos esforzamos por reclutar para el puesto de director ejecutivo, y me complace decir que ahora estamos muy cerca del final de este proceso. Esperamos tener un nuevo director ejecutivo a medida que avancemos en 2019.

Entonces, como pueden ver, tenemos un año muy ocupado pero sin duda emocionante por delante.

Espero reunirme con todos ustedes en Perth (Australia) en diciembre de 2019, Reunión de los miembros de la Alianza, El Foro Allied Professionals y el Symposium Internacional de ELA/EMN.

Presidenta de la Alianza
Calaneet Balas

RESUMEN DE PONENCIAS SIMPOSIUM ELA/EMN GLASGOW DICIEMBRE 2018

En el 29 Simposio Internacional de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)/Enfermedad de la Neuron Motor (ENM), que tuvo lugar en la ciudad de Glasgow (Escocia) del 7 al 9 de diciembre se dedicaron varias sesiones a los últimos avances en la investigación básica y clínica de la ELA. Los resúmenes a continuación mostrados corresponden con algunas de las más de 100 ponencias que se presentaron.

Como cada año, este evento reúne a cientos de profesionales relacionados con los distintos ámbitos de esta enfermedad (investigadores, médicos, pacientes, farmacéuticas...), de más de 40 países, los cuales representan el dinamismo y la fuerza de esta gran comunidad de investigación a nivel global. Es la mayor conferencia médica y científica específica para ELA/ENM y el principal evento en el calendario de investigación de ENM para la discusión y puesta en común de los últimos avances en investigación y gestión clínica. La asistencia a las reuniones superó las expectativas de los coordinadores: más de 100 personas asistieron a las reuniones de la Alianza, más de 250 asistieron al Foro de Profesionales Aliados y cerca de 1300 asistieron al Simposio. Fue particularmente agradable ver a más de 140 personas que asistieron a la sesión de Pregunte a los expertos, y eso no incluye a los que sintonizaron la sesión a través de Internet. Desde el evento ha habido casi 3,500 vistas adicionales en línea. De todas las ponencias realizadas, se han resumido las que nos han parecido más relevantes.

SESION PREGUNTA A LOS EXPERTOS

ENSAYOS CLÍNICOS EN ELA, TIEMPO DE OPTIMISMO.

Prof. Orla Hardiman

<https://www.youtube.com/watch?v=MLlc2Rnz82w&feature=youtu.be>

SESIÓN CLÍNICA

Estos dos primeros resúmenes de las conferencias expuestas en la clausura del Symposium estuvieron dedicados a dos de las cuestiones abiertas en el campo de la investigación de la ELA, el papel del metabolismo energético en la ELA y la posible relación entre el ejercicio físico y el desarrollo de la enfermedad.

DEFECTOS EN EL METABOLISMO ENERGÉTICO EN LA ELA:

En esta presentación el **Dr. Luc Dupuis de la Universidad de Estrasburgo** dio primero una revisión del estado actual de las investigaciones del posible papel de la alteración del metabolismo en la ELA. Una de las características clínicas de los pacientes de ELA más allá de los fallos motores en una alteración del metabolismo normalmente acompañado de una pérdida de peso. Pero hay que destacar que no todos los pacientes pierden peso o lo hacen al mismo nivel. De hecho, se relaciona una mayor pérdida de peso con el riesgo de desarrollar ELA y una mayor pérdida de peso se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad. Además diferentes estudios indican que esta pérdida de peso puede iniciarse en muchos pacientes de ELA varias décadas antes de la aparición de los problemas motores. Más relevante es la observación de que los niveles de otros marcadores metabólicos como los niveles lipídicos en sangre o la distribución de la grasa en el cuerpo están relacionados con la supervivencia y/o función de los enfermos de ELA. Distintos estudios en modelos animales indicaron que la intervención nutricional puede tener efecto terapéutico ralentizando el avance de la enfermedad. Estos estudios indican que en ratones una dieta rica en grasa disminuye la velocidad de progresión de la enfermedad. Recientemente se ha realizado un ensayo en pacientes para demostrar si la intervención nutricional puede tener un efecto beneficioso para los pacientes. Este ensayo clínico en el que participa el Dr. Dupuis acaba de concluir y sus resultados se presentarán a comienzos del 2019 y servirán para confirmar si la terapia nutricional puede tener beneficio en pacientes de ELA. Además, datos recientes indican que la alteración del metabolismo está relacionada y posiblemente está causada por cambios estructurales del núcleo hipotalámico que controla la homeostasis energética. En la actualidad se están desarrollando distintos estudios para identificar rutas metabólicas que están

alteradas en enfermos de ELA y que por lo tanto podrían ser dianas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad.

EJERCICIO FÍSICO Y LA ELA

La presentación que clausuró el congreso fue dada por la **Dra. Pam J. Shaw de la universidad de Sheffield**. En esta charla se centró en discutir la posible relación entre una actividad física elevada y el desarrollo de la ELA. La Dra. Shaw discutió los estudios que relacionan un aumento en la incidencia de ELA en personas que realizan una alta actividad física y que se han realizado debido a la aparente alta incidencia de la enfermedad en deportistas de élite. Hay evidencias que indican que el estrés generado por el ejercicio intenso activa genes que están relacionados con el desarrollo de la ELA y pueden contribuir a la presentación de la patología. Los cambios adaptativos que ocurren durante el ejercicio a nivel de expresión del ARN se han estudiado en distintos modelos animales e indican que el ejercicio causa un aumento de la actividad transcripcional de las moto neuronas que resultan en cambios de la señalización de los factores neurotróficos, cambios electrofisiológicos, reorganización sináptica y un complejo programa de cambios moleculares. Además, se estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos, miogénesis, aumento de las uniones neuromusculares y otros cambios que facilitan la respuesta al estrés causado por el ejercicio. Distintas evidencias indican que algunas variaciones genéticas pueden resultar en una falta de respuesta correcta al estrés causado por el ejercicio lo que puede resultar en respuesta patológica que en algunos casos pueden estar asociados con el desarrollo de la ELA. El problema es que distintos estudios en la literatura han presentado resultados opuestos que no han permitido hasta la fecha concluir si una alta actividad física puede ser un desencadenante de la ELA. Según la Dra. Shaw, una revisión de estos estudios indica que muchos de ellos se han hecho con una metodología incorrecta que ha llevado a la obtención de resultados negativos. Estos problemas metodológicos incluyen la selección de poblaciones control incorrectas, el uso de cuestionarios incorrectos y la realización de encuestas a pacientes de ELA de forma postal en lugar de entrevistas personalizadas que aseguren que el paciente responde correctamente y que un mayor número de pacientes responden a los formularios. Para subsanar estos problemas el grupo de la Dra. Shaw ha realizado un nuevo estudio para recabar datos correctos de la actividad física de los pacientes de ELA antes de

que desarrollaran la enfermedad. El estudio se realizó mediante entrevistas en persona de 175 pacientes de ELA espontánea y 317 personas control. En este estudio se calculó el ejercicio físico que realizaban los participantes antes de que se diagnosticara la enfermedad y los resultados indican que una actividad extra de 10kJ/kg/día de ejercicio físico (equivalente a 45 minutos de caminar muy rápido) esta consistentemente asociada con un aumento del riesgo de ELA. La realización de más estudios y la revisión crítica de la literatura servirán para acabar de definir si realmente una actividad física elevada tiene una relación con el desarrollo de la ELA pero la investigadora formula la hipótesis de que en un grupo de pacientes de ELA hay una predisposición genética que hace que no puedan responder correctamente a la actividad física elevada y esto desencadene una serie de eventos que pueden dar lugar al desarrollo de la ELA. Según la investigadora este mensaje está en clara contradicción con la recomendación general de que una vida activa es beneficiosa para la salud. Su mensaje final es que en el futuro es posible que dispongamos de marcadores genéticos que permitan predecir personas que tengan un riesgo de desarrollar la ELA si hacen una actividad física elevada y estas personas puedan tomar una decisión informada de que tipo de actividad realizar. Esta recomendación se podría aplicar ya a aquellas personas que se saben que tienen una predisposición genética al ser portadores de mutaciones que llevan al desarrollo de ELA familiar (Harwood CA Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2016)

APOYO CLÍNICO Y CALIDAD DE VIDA

La asistencia sanitaria, pone cada vez más, de manifiesto que es importante tener en cuenta la opinión de los pacientes sobre la situación y el tratamiento a seguir ya que aportan una información fundamental. Este tema se conoce como resultados percibidos por los pacientes (PRO, siglas en inglés), sobre la enfermedad y su tratamiento. La metodología a seguir es la recopilación de información sobre la salud percibida, los síntomas, la calidad de vida y el estado funcional. Existe poca información sobre la aplicación de PRO en la práctica de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En el Symposium la **Dra. Fabiola De Marchi del Departamento de Neurología; Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, EE.UU.**, presentó un estudio en el que se pretendía comprobar la correlación entre la evaluación de la salud realizada por los propios pacientes con ELA y la realizada por los profesionales de la salud.

Los autores concluyen que las evaluaciones de salud física informadas por los pacientes están fuertemente correlacionadas con las evaluaciones funcionales realizadas por los profesionales médicos. Es por eso que la calidad de vida percibida por los pacientes debe ser tenida en cuenta como objetivo clave en la intervención de la ELA.

La investigación sugiere que existen muchos factores, tanto físicos como psicológicos, que influyen en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, se desconoce en gran manera esta influencia.

Siguiendo en esta línea de presentaciones la **Dra. Carolyn Young profesora del Walton Centre NHS Foundation Trust en Liverpool** presentó un estudio cuyo objetivo fue analizar la relación entre la calidad de vida y variables influyentes como factores físicos y psicológicos, tipo de inicio y salud percibida. Para ello, recurrieron al estudio TONIC, un estudio a nivel nacional que examina los factores que influyen en la calidad de vida en pacientes neurológicos, como son la fatiga, disnea, discapacidad y ansiedad. Tras el análisis estadístico oportuno, se observó que el factor que más influye en la calidad de vida es la discapacidad junto con la variable de la salud percibida. Se observó también que la ansiedad influye de manera directa, mientras que la disnea y la fatiga lo hacen de manera indirecta. En resumen, los dos factores que más afectan a la calidad de vida de los pacientes con ELA, independientemente de su sexo, tipo de inicio y duración de la enfermedad, son la discapacidad en primer lugar y la ansiedad en segundo. Estos resultados indican que la forma eficaz de fomentar la calidad de vida de los pacientes con ELA es a través de optimizar el estado funcional y el manejo de la ansiedad.

Es ampliamente conocido que difícilmente se podrá mejorar la calidad de vida de los pacientes con ELA, sin una atención multidisciplinar adecuada. Son muchos los estudios que han demostrado que la atención multidisciplinar en pacientes con enfermedad de motoneurona se asocia con una mayor supervivencia. A pesar del gran número de recursos disponibles, no todos los pacientes acceden a una atención de calidad. Relacionado con este tema, la **Dra. Esther V. Hobson del Instituto Sheffield de Neurociencia Transnacional de la Universidad de Sheffield (Reino Unido)**, presentó un estudio sobre las fortalezas y debilidades de los servicios de atención sanitaria en base a la experiencia de los pacientes con ELA. Se realizaron 57 entrevistas: 36 pacientes y 32 cuidadores fueron entrevistados al menos una vez (52 entrevistas en total). Una enfermera especializada de la comunidad fue entrevistada una vez y una enfermera especializada del centro de atención entrevistada dos veces. El objetivo del estudio fue explorar

las experiencias actuales de atención especializada y no especializada a la que acceden los pacientes y sus cuidadores, las fortalezas y debilidades de los diferentes modelos de servicio, las barreras y facilitadores para una atención eficaz. Algunos participantes señalaron que durante el desarrollo de la enfermedad, con frecuencia reciben de los profesionales sanitarios, poca sensibilidad hacia su estado emocional y que se limitan a evaluar su deterioro funcional. Otros, valoraron en gran medida que hubiera profesionales que ofrecían confianza e interés en sus problemas y que desde el hospital se les atendiera de manera regular y frecuente. Navegar por el complejo y variado mundo de la atención de la ELA es un reto para los pacientes y cuidadores, no hay dos pacientes que tengan la misma experiencia. Esto tiene ventajas e inconvenientes, tanto en la flexibilidad como en la atención centrada en el paciente, especialmente para aquellos que presentan mayores barreras para acceder a la atención especializada.

Las conclusiones del estudio nos indican que:

- El contacto regular proporciona oportunidades para un mejor y regular monitoreo, resolución más efectiva de los problemas que presenta la enfermedad, continuidad en el apoyo psicosocial, y reducción del aislamiento de los pacientes.
- Equidad de acceso
- Las visitas deben ser más regulares y continuas.
- La coordinación efectiva de la atención requiere, que los profesionales sean accesibles y comprometidos con el paciente, durante todo el curso de la enfermedad.
- Es importante hacer una evaluación de los servicios clínicos intervencionistas en el cuidado del paciente, de forma más periódica.

CAMBIO COGNITIVO Y PSICOLÓGICO

A lo largo de la enfermedad de la ELA existen cambios neuropsicológicos que es importante atender. El **Dr. Christopher Crockford de la Universidad de Edimburgo**, presentó un estudio longitudinal que tuvo como objetivo examinar en primer lugar los cambios longitudinales en la cognición y comportamiento en la ELA y en segundo lugar examinar el efecto de la edad de inicio de la enfermedad, nivel de educación, mutación C9orf72 y el estadio de la enfermedad en relación a los cambios neuropsicológicos. Se reclutaron 161 pacientes con ELA y 149 cuidadores. Los cambios cognitivos se midió utilizando el Examen

Cognitivo y Conductual en ELA de Edimburgo (ECAS) y sus formas alternativas, mientras que la progresión de la enfermedad se midió utilizando el King's Disease Stage. Al analizar los resultados, se encontró que las puntuaciones en ECAS total, ECAS específico y la fluidez disminuyeron significativamente con el tiempo. También se observó que la edad de inicio avanzada se relacionó con una tasa más rápida de disminución de las funciones cognitivas y que la mutación C9orf72 es un predictor importante de deterioro tanto cognitivo como conductual. Los autores concluyeron que la capacidad cognitiva y conductual disminuye a lo largo de la enfermedad y debe ser monitoreado de manera temprana y continua.

Dentro de los cambios cognitivos que aparecen en el desarrollo de la ELA, el deterioro de la memoria es uno de los procesos menos atendidos en la investigación. La **Dra. Judith Machts, Neuropsicóloga del Departamento de Neurología de la Universidad Otto-von-Guericke en Magdeburg (Alemania)**, presentó un estudio sobre la correlación clínica del deterioro de la memoria en la enfermedad de la motoneurona (EMN). Para ello, evaluó a 144 pacientes con ELA y a 100 sujetos sanos, a los cuales se les aplicó, el Test para la evaluación de la Memoria Episódica Verbal RAVLT y otras pruebas de cognición general (Evaluación cognitiva de Montreal).

Los resultados de este estudio son los siguientes:

- Los déficits de memoria episódica pueden considerarse una característica notable de la ELA (60% de los pacientes con deterioro cognitivo muestran un déficit en la memoria episódica). Alta relevancia clínica para pacientes y cuidadores.
- Disminución en la función ejecutiva, del grupo evaluado por segunda vez, en un periodo entre 3 y 6 meses (54 pacientes) y memoria episódica en todos los pacientes con ELA en comparación con los sujetos control. Los pacientes con deficiencias de memoria tienen menor fluidez verbal y rendimiento en la memoria de trabajo, pero la disminución en el tiempo no varía. El seguimiento cognitivo es importante.
- Los pacientes sin deterioro de la memoria al inicio del estudio y/o la progresión de 3-6 meses fueron más personas más jóvenes, obtuvieron mejores calificaciones en el test de MOCA y tuvieron mejor memoria de trabajo y mejor rendimiento de fluidez verbal.

Estos cambios no se relacionaron con el fenotipo de los pacientes, la gravedad y la duración de la enfermedad o la cognición general, dejando el campo abierto para futuras investigaciones para identificar predictores de memoria.

Otros estudios presentados en el Symposium nos indican que en los últimos años se ha comenzado a reconocer la presencia frecuente de síntomas psicóticos en pacientes con enfermedad de motoneurona (EMN) en asociación con demencia fronto temporal (DFT) y particularmente en aquellos que llevan la expansión C9orf72. Estos síntomas están presentes en aproximadamente el 20% de los pacientes con EMN clara.

El estudio presentado por la **Dra. Emma M. Devenney, investigadora del Centro del Cerebro y la Mente, Universidad de Sydney (Australia)**, tenía como objetivo explorar de manera integral la relación entre los síntomas psicóticos, el estado cognitivo, el bienestar psicosocial, la supervivencia y características clínicas. Se reclutaron a 116 pacientes con ELA y ELA/DFT, a los cuales se les realizó una evaluación funcional, neuropsicológica y conductual, además de pruebas genéticas y resonancia magnética. Se observó que los síntomas psicóticos estuvieron presentes en el 17% y el 60% de los pacientes con ELA y ELA/DFT, respectivamente. Fueron más comunes en pacientes con expansión en C9orf72 que en los que no presentaban esta alteración genética. Las puntuaciones en los dominios de memoria y funciones ejecutivas de los pacientes con síntomas psicóticos fueron menores.

Se concluyó que los síntomas psicóticos son frecuentes en pacientes con ELA y afectan de manera significativa el bienestar psicosocial, pero no a la supervivencia. En general, los autores sugieren que estos resultados indican que existe un fenotipo psiquiátrico dentro de la ELA.

En esta línea, el **Dr. John Hodges de la Universidad de Sydney, Australia** presento un estudio en el que indicaba que el descubrimiento del gen C9orf72 ha consolidado el conocimiento de la superposición clínica, patológica y genética entre la ELA y la demencia frontotemporal (DFT). Aquellos con la mutación C9orf72 pueden presentar ELA, FTD o una combinación de los dos. También tienen una alta tasa de características psicóticas que pueden preceder a la aparición de ELA/DFT por años. En general, alrededor del 20% de los pacientes que presentan ELA no familiar desarrollarán una DFT franca, mientras que una proporción mucho mayor (alrededor del 50%) presenta cambios conductuales y/o cognitivos. Entre estos cambios, el más prominente es la apatía que es independiente de la depresión, siendo también evidentes los comportamientos estereotipados, la pérdida de empatía y el deseo de comer alimentos dulces. Se sabe que estas características causan una considerable carga y estrés para el cuidador. También se conoce que aquellos pacientes con ELA/DFT combinada tienen un pronóstico malo. Los cambios cognitivos son claramente relevantes en los procesos de habilidades complejas de toma

de decisiones (financieras, final de la vida etc.). Estos cambios complican considerablemente la gestión del paciente y la familia y argumentan la importancia de contar con enfoque multidisciplinar. Actualmente existe una serie de herramientas de evaluación cognitiva y conductual relativamente breves, las cuales deberían de usarse de forma rutinaria en las clínicas/unidades de ELA. El objetivo de esta conferencia fue brindar una comprensión firme de los cambios clínicos, neuropsicológicos y de pruebas de imagen cerebral en la DFT y el estado actual de los conocimientos sobre el continuo de la ELA que enfatiza los problemas de diagnóstico y resalta muchas preguntas pendientes.

En esta ponencia se concluye con las siguientes cuestiones pendientes a estudiar:

- ¿Se ve la DFT en ELA igual que "regular DFT"?... tal vez no
- ¿La DFT en ELA progresa y la prevalencia aumenta: sí?
- Efecto ecológico en las decisiones de vida.
 - Finanzas, vulnerabilidad a estafas, cambio de voluntad.
 - Comportamiento antisocial
 - Decisiones al final de la vida
 - ¿Las características cognitivas/conductuales son más comunes en el caso ELA con el gen C9orf72?

Respecto a los síntomas de apatía en pacientes con ELA, el **Dr. Ratko Radakovic del departamento de Psicología de la Universidad de Edimburgo**, expuso un estudio cuyo objetivo fue Investigar en qué medida los subtipos de apatía específicos se asocian con la calidad de vida, el bienestar y la carga del cuidador en las personas con ELA y sus familias.

En el 2014 junto a la doctora Sharon Abrahams, el Dr. Radakovic, diseñaron y elaboraron una escala para medir la apatía en ELA (DAS). Esta prueba mide los diferentes subtipos de apatía (Ejecutiva, Emocional y de Comportamiento/Iniciación Cognitiva).

Reclutaron a 45 pacientes y 42 cuidadores y les aplicaron diferentes pruebas para medir apatía (DAS), depresión, ansiedad, calidad de vida, funcionamiento cognitivo y conductual (ECAS), estado funcional y emocional. Además, se evaluó la carga y el bienestar de los cuidadores

Los resultados de este estudio fueron:

- La apatía es un síndrome complejo y multifacético, incluido en el Marco de apatía dimensional.
- La presencia de apatía de iniciación cognitiva (44%), es más frecuente en la ELA, la cual se caracteriza por la falta de motivación para autoge-

- nerar pensamiento o acciones
- Específicamente, la apatía de iniciación cognitiva impacta en la carga y el bienestar de las familias/cuidadores de personas con ELA
- Las investigaciones sobre este tema deberían explorar cómo cambian estas asociaciones a lo largo de la progresión de la enfermedad.

En esta línea, cada vez más, la investigación sobre las enfermedades neurodegenerativas está incluyendo la atención en los cuidadores principales aunque se conoce poco sobre los factores psicológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad. Ante esta realidad, la **doctora Sile Carney del Trinity College de la Universidad de Dublín**, llevó a cabo un estudio con el objetivo de examinar la relación entre los estilos de afrontamiento y la angustia psicológica en cuidadores de pacientes con ELA. Se recopilaron los datos de 50 cuidadores a través de entrevistas semiestructuradas, y varias pruebas relacionadas con la investigación. Los resultados del estudio indican que cuando los cuidadores adoptan la estrategia de afrontamiento orientada a la emoción, experimentan niveles significativamente más altos de sobrecarga, síntomas depresivos y ansiedad, lo que indica que el afrontamiento orientado a la emoción puede ser una estrategia de afrontamiento inadaptada. Por el contrario, encontrar un significado a través del cuidado puede mejorar la calidad de vida en general.

DECISIONES AL FINAL DE LA VIDA

El deseo de adelantar la muerte (DAM) es un tema delicado durante el proceso de la ELA que se suele agravar debido a la gran diversidad de regulaciones médico-legales en función de cada país. Ante estas dificultades, el **Dr. Gian Domenico Borasio, Neurólogo y especialista en cuidados paliativos, del Centro médico de la Universidad de Lausana (Suiza)**, ha desarrollado una lista de consejos o pautas basados en su práctica clínica y la literatura para facilitar el manejo de este tema:

- Reconocer la frecuencia. Los estudios muestran que la mayoría de los pacientes con ELA han pensado en la muerte asistida según avanza la enfermedad.
- Escuchar. Los deseos de adelantar la muerte se suelen expresar de manera indirecta a personas de confianza.
- Preguntar activamente. Los pacientes suelen

- hablar con los familiares de su DAM pero muy pocos con los médicos.
- Familiarizarse con la ambivalencia que suele producirse en este tema.
- El papel central de las creencias religiosas y normas culturales sobre la expresión del DAM.
- Capacidad de tomar decisiones. Evaluar el deterioro cognitivo y las comorbilidades psiquiátricas.
- Conocer en profundidad las regulaciones médico-legales en su país sobre el final de la vida.
- Conocer las propias convicciones morales respecto a este tema.
- Adoptar, en la medida de lo posible, una postura sin prejuicios hacia el DAM del paciente.
- Esforzarse en entender los motivos del DAM del paciente. Si se trata de falta de calidad de vida, miedo a la muerte, síntomas no aliviados, etc.
- Familiarizarse con las opciones al final de la vida.
- Utilizar un equipo interprofesional para asistir a estos pacientes.

La asistencia sanitaria efectiva para las personas con enfermedades degenerativas requiere que la comunicación entre clínicos, pacientes y familias sea fluida y estrecha, principalmente a la hora de tratar temas como las opciones al final de la vida.

En países como Canadá, la llamada Muerte Asistida Médicamente se convirtió en una opción legal en el año 2016, lo que suscitó una serie de debates que dan cuenta de la complejidad que supone esta opción. Por eso, desde la **Universidad de Alberta (Canadá)**, la neuróloga **Dra. Wendy S. Johnston** planteó un estudio, donde indico que era necesario implementar medidas que favorezcan la comunicación sobre las decisiones al final de la vida. Con el objetivo de identificar las preocupaciones de las personas con ELA respecto a sus opciones al final de la vida.

La investigación incluía las siguientes variables:

- la relación entre la calidad de vida y el final de la vida en personas con ELA.
- la representación de la ELA en los medios de comunicación (periódicos y redes sociales) sobre el debate de la ley de Muerte Asistida en Canadá.
- necesidades de comunicación entre personas con ELA y sus familiares sobre las opciones al final de la vida.

Tras este estudio se observó que:

- Hasta que se encuentre una cura para las personas que sufren ELA, los clínicos tendrán que seguir buscando mejores opciones de

Calidad de Vida

- los medios de comunicación describen a la ELA como una enfermedad poco atendida y con mala calidad de vida, mientras que la muerte asistida se presenta como una liberación digna del sufrimiento y un acto final de independencia.
- El entorno mediático informa que la "mejor muerte" en la ELA es la muerte asistida dejando la responsabilidad a los proveedores de la atención médica, para proveer un enfoque de asistencia integral, incluyendo la muerte asistida.
- Las estrategias de investigación orientadas al paciente son fundamentales para que la comunicación respete sus valores y preferencias de forma efectiva, abordando las opciones relacionadas con el final de la vida.

Otro estudio muy interesante, fue el presentado por la **Dra. Mieko Ogino del departamento de neurología de la Universidad Internacional de Salud y Bienestar de Narita (Japón)**, explica como la situación en Japón dista mucho de ser ideal: hay una falta de consenso nacional y de legislación con respecto a la atención del final de la vida, las opiniones de las familias tienden a priorizar sobre la dignidad y la calidad de vida del paciente. La interpretación de "autonomía" es diferente de la de los países occidentales.

Según este estudio sobre si la autonomía en Japón es diferente de los países occidentales?, nos informa que:

- Más influenciado por la familia.
- La vida en familia es un valor importante, que a veces invalida la autonomía personal.
- Algunos pacientes pueden pensar que es mejor morir por sus familias.
- Los japoneses están menos preocupados por la independencia del cuerpo, por lo que los pacientes tienen una visión menos negativa de la discapacidad
- Muchos pacientes en Japón eligen la televisión, como actividad de ocio y afirman que son felices.
- La autonomía existe más en relación con la sociedad.
- Las familias a menudo quieren que se use la televisión para el paciente, pero no querrían la televisión si ellos fueran los afectados.

Se podría decir que esto representa el egoísmo de la familia, sin embargo los pacientes japoneses a menudo lo aceptan. Un paciente dijo: "Nadie ha demostrado que es mejor estar muerto". No hay quien muera porque quiere morir. Típicamente, los valores japoneses enfatizan las unidades familiares sobre los individuos, la felicidad familiar sobre la felicidad indi-

vidual. Desde una perspectiva cultural, los japoneses a menudo se sienten agradecidos de estar vivos y encuentran valor en la vida para la familia y otras personas. Incluso cuando utilizan una máquina para respirar, los pacientes sienten que estar con la familia es algo natural y que vale la pena.

La realidad es que, más allá de la prohibición de la eutanasia, es difícil para los médicos japoneses interrumpir la ventilación invasiva, incluso con la sincera solicitud del paciente. En una encuesta realizada a neurólogos, el 21% de los encuestados informó que sus pacientes les habían pedido que suspendieran la ventilación. Algunos médicos japoneses responden al paciente que es imposible realizar estas prácticas y dan por terminada la conversación para evitar explorar este tema de difícil manejo. Consideran que como médicos, tienen el deber profesional de ayudar a sus pacientes a encontrar valor en la vida. La Dra. Ogino expuso en su conferencia, que resultaba preocupante que si la retirada de la ventilación mecánica fuera legalizada en Japón, existe la preocupación de que su legislación pueda ejercer una "presión silenciosa". En Japón existe una división de opiniones con respecto a la interrupción de la vida, los datos de su estudio arrojan que el 24% de los profesionales están en desacuerdo y 59% a favor.

La Dra. concluye diciendo que los Neurólogos en su cultura deberían de:

- Ser conscientes de los valores en Japón, pero tratar de mantener un equilibrio justo en ambos lados (incluso si no lo cree)
- Que cuando los pacientes tengan un deseo de muerte acelerada, escuchen las razones, intenten resolver cualquier problema lo mejor posible e intenten encontrar una manera de permitirles a los pacientes, tener una mejor calidad de vida.
- No abandonar a los pacientes cuando no puedan cumplir su petición.
- Seguir actuando para cambiar el mundo y facilitar nuevas perspectivas.

En esta sesión, se quería mostrar sobre como varia de un país a otro, las posiciones y la toma de decisiones ante el final de la vida. Los datos del último año, nos indican que en los Países Bajos, el 16.8% de ellos optó por la eutanasia o el suicidio asistido por un médico, en Washington y Oregón el 3.4 - 6.7% por lo mismo. En contraste, muchos países, incluyendo Japón, prohíben estas prácticas. Del mismo modo, la tasa de ventilación de la traqueotomía (VI) difiere entre países. En Japón e Italia, se realiza aproximadamente en el 30%, de los pacientes, mientras que en el Reino Unido, Francia, Alemania y Canadá, es inferior al 5%.

SESIÓN BÁSICA

ESTUDIO DEL PAPEL DE LAS SINAPSIS EN NEURODEGENERACIÓN:

Esta comunicación del grupo de **Abrahams de la universidad de Edimburgo y en la que participan Colom-Cadena y Lleó del hospital Sant Pau de Barcelona** se centró en explicar el papel que la pérdida de sinapsis neuronales tiene en la progresión de la ELA. La pérdida de las sinapsis neuronales es común en distintas enfermedades neurodegenerativas. Datos recientes indican que además la degeneración de las sinapsis contribuye a la extensión de la degeneración de las neuronas al producirse la transmisión de proteínas de unas neuronas a otras a través de las sinapsis. Este grupo ha centrado la mayor parte de sus investigaciones en el estudio de la enfermedad de Alzheimer donde han observado que distintas proteínas contribuyen a la degeneración de las sinapsis y que la patología causada por la proteína tau se expande de la zona presináptica a la postsináptica. En otras demencias han identificado que la proteína α -sinucleína se dispersa también a través de las sinapsis neuronales. En el caso de la ELA, presentaron evidencias de que hay una asociación de pérdida de sinapsis en la corteza frontal que está asociada con problemas cognitivos en pacientes que tienen un aumento en los niveles de fosforilación de TDP-43. Para poder entender mejor como se produce la degeneración de las sinapsis los investigadores realizaron estudios de proteómica que les han permitido caracterizar las proteínas que están presentes en las sinapsis de enfermos de distintas enfermedades neurodegenerativas. En conjunto, todos estos estudios ayudan a entender como se produce y extienden las enfermedades neurodegenerativas y pueden contribuir a identificar posibles dianas terapéuticas.

ESTUDIO DE CÉLULAS AISLADAS COMO HERRAMIENTA PARA EXPLORAR DESARROLLO Y DEGENERACIÓN NEURONAL:

El grupo de Arlotta de la universidad de Harvard se centra en estudiar la expresión génica en una célula aislada en lugar de grupos de células como se ha hecho tradicionalmente. Estos estudios a nivel de una célula individual tienen la ventaja de evitar los errores que se producen cuando se estudian poblaciones heterogéneas de células y que pueden reducir nuestra capacidad de interpretar los resultados y entender cuales son realmente las bases moleculares de la ELA. Estos estudios han demostrado ya que hay claras diferencias entre las neuronas de un mismo paciente y que pueden tener distintos patrones de mutación. Estos estudios permiten una mejor clasificación de los distintos tipos celulares y también permiten entender como las variaciones entre las distintas células se relacionan con la progresión de la patología. Además, estos estudios permiten ver la secuencia temporal de expresión de los distintos genes que acaban resultando en la muerte de la neurona. En el caso de estos investigadores, utilizan una técnica llamada RNA-Seq para identificar el proceso de desarrollo de las distintas células de la retina de ratones. Usando como referencia esta información, son capaces de entender los cambios que ocurren en el desarrollo de las neuronas de ratones que tienen mutaciones patológicas. De la misma forma están usando esta estrategia para entender la progresión de la ELA en humanos que desarrollaron la enfermedad por una alteración en el gen C9orf72. Para hacer este estudio usan muestras de cerebro donadas por pacientes después de su muerte. Los investigadores aíslan el núcleo de la neurona que van a estudiar procedente de tejidos congelados y analizan la expresión génica usando RNA-Seq. A continuación, comparan los datos de estas neuronas con los de las neuronas de donantes sanos, lo que les está permitiendo identificar nuevos genes que están relacionados con el desarrollo de la enfermedad y que están afectados por la mutación que presentan estos pacientes. Entre estos genes que tienen su expresión alterada han identificado el factor de transcripción FosL1 y la proteína TRP77. En conjunto, todos estos estudios permiten entender con mayor resolución que subtipo celular o subtipos que están asociados con la enfermedad; hasta que punto las respuestas celulares autónomas o no autónomas contribuyen a la enfermedad; cómo la heterogeneidad de las subpoblaciones celulares contribuye al progreso de la enfermedad en los distintos pacientes; y por último como los genes que se identifican como asociados a la ELA en estudios genéticos que utilizan poblaciones de células (como es el caso de ProjectMine), están distribuidos en las neuronas de los pacientes de ELA.

IDENTIFICACIÓN DEL INTERACTOMA DE LA PROTEÍNA HUMANA TDP-43 EN UN MODELO CELULAR DE ELA:

El grupo de Talbot de la universidad de Oxford presento sus resultados en el estudio de las proteínas que se unen a la proteína que está mutada en la mayoría de los pacientes espontáneos de ELA llamada TDP-43. A este conjunto de proteínas se le conoce como interactoma y para identificarlas este grupo usan una técnica conocida como proteómica de espectrometría de masas. Para realizar este estudio los investigadores usaron células madre aisladas de embriones de ratones que expresan la proteína normal o la mutada marcada con la proteína fluorescente GFP. Estas células madre fueron diferenciadas a neuronas y a un grupo se les dio un tratamiento con NaAR que estresa las células. Usando una técnica para aislar los complejos proteicos llamada inmunoprecipitación, los investigadores fueron capaces de identificar el interactoma de la proteína TDP43 normal y de la mutante y, lo más importante, ver las diferencias que existen y que están asociadas con el desarrollo de la enfermedad y como la señal de estrés afecta al interactoma. Estos experimentos los llevó a identificar 534 proteínas en total de las cuales 222 son idénticas para las dos proteínas. De las proteínas restantes 188 son específicas o se unen más del doble con la proteína normal mientras que la mutación de la proteína causó una reducción significativa de las proteínas que se unen a TDP-43 con solo 46 proteínas unidas específicamente. Los resultados confirman que la proteína normal tiene una importante función en la regulación del metabolismo del ADN/ARN y en el mantenimiento de la envoltura nuclear. Por otro lado, el análisis de los datos permite observar que los cambios en el interactoma de la proteína mutante resultan en un aumento de las señales que llevan a la muerte de las neuronas como es el caso de Casp3, activación de la transcripción de p53 y apoptosis. Además, hay una reducción de las proteínas que previenen la muerte de las neuronas. El estudio por lo tanto ha permitido aumentar nuestro conocimiento de las funciones que tiene la proteína TDP-43 y cómo la mutación de esta proteína puede llevar a la muerte de las células y por lo tanto posibles nuevos mecanismos que podrían ser manipulados para evitar la muerte de las células y evitar la neurodegeneración.

ANGIOGENINA, UNA RIBONUCLEASA ASOCIADA A LA ELA, GENERA ARN PEQUEÑOS NO CODIFICANTES QUE SIRVEN COMO BIOMARCADORES DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

El último trabajo presentado en la sesión de *Biología celular y patología* fue del **Grupo de Prehn de RCSI en Dublín**. El estudio se centra en las riboproteínas que se pueden transmitir de una célula a otra contribuyendo a la dispersión de la neurodegeneración entre las neuronas de los pacientes. Entre ellas se fijan en la angiogenina que es secretada en pacientes de ELA y por motoneuronas bajo señales de estrés. En este caso los investigadores secuenciaron ARN pequeños para identificar los substratos de esta riboproteína en astrocitos. La secuenciación se realizó en modelos preclínicos y clínicos usando la técnica Taqman junto con análisis bioinformáticos y los resultados fueron validados por Northern blot. Los resultados identificaron un subgrupo de ARNt que son substratos de la angiogenina de los cuales solo 5 están regulados por la riboproteína. En ratones que presentan la mutación de los genes SOD1 y FUS observaron que al inicio de la enfermedad los animales que tienen una progresión lenta tienen niveles elevados de los ARNt digeridos por la angiogenina. Más importante es que el análisis de las muestras clínicas indica que en los pacientes que tienen progresión lenta hay un aumento de las moléculas cortadas de los 5 ARNt que son digeridos por la angiogenina. Por lo tanto, los investigadores creen que los niveles de estos ARNt digeridos que son substratos de la angiogenina pueden ser usados como marcadores de la velocidad de evolución de la enfermedad, algo para lo que en la actualidad no existen buenos marcadores para dar un pronóstico a los pacientes.

EL TRANSPORTE AXONAL COMO DIANA TERAPÉUTICA (AXONAL TRANSPORT AS THERAPEUTIC TARGET).

Giampiero Schiavo, Katherine Gibbs, Alex Fellows, Ellie Rhymes, Andrew Tosolini James Sleight

El transporte axonal es fundamental en el mantenimiento de las funciones neuronales, y existen numerosas evidencias de que alteraciones en el mismo contribuyen a la degeneración de distintas áreas del sistema nervioso, incluida la corteza cerebral y el prosencéfalo basal.

Este transporte, que incluye la movilidad de orgánulos celulares como las mitocondrias y de los endosomas, se ha comprobado que está alterado en modelos animales de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) como el ratón transgénico SOD1G93A, incluso antes de que comiencen los primeros síntomas de la enfermedad. Ello parece indicar que la alteración en esta función celular es clave en el desarrollo de la neurodegeneración. Aunque existen evidencias de este hecho, aún no existen pruebas concluyentes de que ello sea así.

Es por ello que los autores de este trabajo se propusieron probar una serie de compuestos que fueran capaces de aumentar el transporte axonal y determinar si ello era capaz de mejorar las alteraciones funcionales observadas en el ratón transgénico SOD1G93A, en el cual se expresa la proteína humana Cobre-zinc superóxido dismutasa (SOD1) portadora de una alteración en su secuencia ya descrita en humanos como causa de la enfermedad. Durante el análisis de una serie de inhibidores de la vía de señalización celular p38-MAPK, que se había visto que estaba activada en el modelo de enfermedad, se demostró que existía uno de ellos, inhibidor selectivo de la proteína kinasa alfa activadora de mitógeno p38 (p38 MAPK alpha), que era capaz de corregir las alteraciones en el transporte axonal retrógrado, el cual moviliza orgánulos, endosomas, proteínas etc desde la sinapsis neuronal al cuerpo celular. Los experimentos de este trabajo se hicieron tanto in vitro (en líneas celulares) como in vivo (en los ratones).

Los hallazgos encontrados en este trabajo han permitido encontrar un inhibidor farmacológico de p38 MAPK-alfa, capaz de revertir los déficits de transporte en las motor neuronas del ratón transgénico SOD1G93A, y por tanto aportan una nueva evidencia de que normalizando esta alteración es posible modificar la progresión de la ELA. Sin embargo, el producto utilizado presenta grandes efectos secundarios, con daños hepáticos y de bazo, por lo que será necesarios nuevos estudios. En primer lugar determinar, una vez conocido que esta kinasa está

implicada en el daño neuronal, si su papel tiene que ver con la modulación con otras proteínas a las que regula y, en segundo lugar, si su papel es directo o indirecto en esa alteración del transporte axonal, en el caso concreto de este modelo animal y en otros. La potencialidad de este compuesto analizado, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, hace que sea posible estudiar si modificaciones en su formulación o la búsqueda de alternativas farmacológicas que se centren en la misma vía de señalización, pueden ofrecer los mismos resultados sin resultar tóxicos para los animales y posteriormente para los pacientes.

LA TERAPIA CON ANTICUERPOS CONTRA LAS PROTEÍNAS RAN REVIERTE LA ELA/ DFT EN EL MODELO ANIMAL DE RATÓN BAC C9ORF72 (ANTIBODY THERAPY TARGETING RAN PROTEINS RESCUES ALS/FTD IN C9OFR72 BAC MICE).

Lien Nguyen, Fabio Montrasio, Amrutha Pattamatta, Olgert Bardhi, Kevin Meyer, Katsuya Nakamura, Monica Banez-Coronel, Tao Zu, Jan Grimm, Laura P. Ranum

Una expansión de hexanucleótidos en el gen C9orf72 es la causa más común de la ELA familiar y de la demencia frontotemporal (DFT). Como consecuencia de esta expansión se produce, además de una disminución de la expresión de la proteína, el acúmulo de moléculas de RNA de dos tipos (sentido directo y contrario) y de seis tipos de proteínas tipo repetición de dipéptidos, consecuencia de la traducción proteica asociada al triplete no-ATG (RAN). Todas estas consecuencias de la presencia de la mutación por expansión de hexanucleótidos, se han propuesto que contribuyen de forma sumatoria al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, aún existe debate de si las proteínas RAN, vistas también en otras enfermedades debidas a expansión de nucleótidos, incluida la ELA, tienen un papel relevante en el desarrollo de la patología. Por tanto, el trabajo presentado aquí pretendía determinar si contribuyen a la enfermedad, y para ello, los autores han utilizado un sistema novedoso de inmunoterapia.

Recientemente, ellos mismos desarrollaron un modelo animal de ratón C9orf72 que con distintas herramientas genéticas permite conducir la expresión de transcritos en sentido directo y contrario. Este ratón modela bien la enfermedad, tanto desde el punto de vista de los síntomas como los hallazgos

patológicos y moleculares, incluyendo la disminución de la supervivencia, la parálisis, la pérdida de motoneuronas y la acumulación de moléculas de RNA y de proteínas RAN.

Par determinar el papel de las proteínas RAN, los investigadores inyectaron tres anticuerpos humanos en los animales, que reconocen las dos especies de proteínas RAN más abundantes. Las inyecciones se realizaron en tejido periférico tanto en los animales portadores de la enfermedad como en ratones control. A partir de aquí valoraron en los animales distintos aspectos, como si los anticuerpos eran capaces de alcanzar los tejidos diana y su modo de acción mediante estudios moleculares e histopatológicos. Para asegurar la validez de los datos el estudio se realizó en modo "ciego", es decir, los investigadores que realizaron los análisis no supieron si los animales que estudiaban pertenecían al grupo control o de enfermedad. Dentro de los resultados, los autores demostraron que los anticuerpos atraviesan la barrera hematoencefálica y son capaces de contactar (co-localizar) con las proteínas RAN acumuladas en las neuronas del cerebro de los animales enfermos. Además comprobaron que uno de los anticuerpos testado, contra uno de los seis tipos de proteínas RAN que se conocen, las tipo GA, provocan un aumento de la supervivencia de los animales, mejoran su comportamiento y se produce una disminución de la neurodegeneración. Es más, este anticuerpo no solo disminuye los agregados tipo GA sino también los GP. El estudio en modelos celulares de la enfermedad demostró que este anticuerpo α -GA1 disminuye tanto el acúmulo de los dipeptidos como su toxicidad en la función celular. En resumen, los investigadores han sido capaces de demostrar que las proteínas RAN juegan un papel clave en la ELA/DFT. Además, han demostrado que, al menos en el modelo animal C9orf72, la utilización de anticuerpos contra la forma GA de las proteínas RAN mejora el comportamiento del animal, aumenta su supervivencia y disminuye la neurodegeneración, sin afectar a los niveles de RNA. Además, a través de este estudio se demuestra, por primera vez, que el uso de anticuerpos constituye un modo de terapia viable contra la ELA debida a mutaciones en el gen C9orf72 y por extensión de otras enfermedades donde se produce el acúmulo de proteínas RAN.

CONEXIÓN ENTRE EL TRANSPORTE NUCLEOCITOPLÁSMICO Y LA AGREGACIÓN DE PROTEÍNAS EN ELA

Dorothee Dormann

Ludwig-Maximilians University, BioMedical Center (BMC), Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Graduate School of Systemic Neurosciences (GSN) Munich, Planegg-Martinsried, Germany

La agregación patológica de proteínas es el principal distintivo de todas las enfermedades neurodegenerativas. En la mayoría de los casos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) estos agregados están formados por las "proteínas de unión al ARN" TDP-43 y FUS. Estas dos proteínas se localizan normalmente en el núcleo, mientras que en neuronas de pacientes con ELA tienden a acumularse como inclusiones en el citoplasma. Los defectos moleculares que provocan esta localización errónea de FUS o TDP-43 y su acumulación en pacientes de ELA, así como encontrar la manera de prevenir o revertir estos efectos, son las prioridades de la doctora Dorothee Dormann y su equipo de la Universidad Ludwig-Maximilians de Munich. Diversos estudios ponen de manifiesto la existencia de un fallo en el transporte de sustancias entre el núcleo y el citoplasma de las neuronas, jugando un papel clave en la patogénesis de la ELA..

En primer lugar, aquellos casos de ELA producidos por mutaciones en FUS, se caracterizan por la existencia de fallos en "transportina" (TNPO1), una proteína del núcleo que se encarga de regular la entrada de sustancias al mismo. TNPO1 es esencial para la importación de FUS al núcleo, así como la para la supresión de los agregados de FUS en el citoplasma. En estos casos de ELA, mutaciones genéticas en las señales de localización nuclear de FUS (porción de la proteína reconocida por TNPO1) reducen su unión a TNPO1 interrumpiendo su entrada al núcleo así como su correcto plegamiento en el citoplasma.

Por otro lado, los casos de ELA asociados a mutaciones en el gen C9orf72 presentan perturbaciones genéticas en la maquinaria encargada del transporte nuclear. Más concretamente, la presencia de las proteínas tóxicas características de estas mutaciones se unirían y presumiblemente interrumpirían el transporte nuclear, afectando a receptores del núcleo y a las nucleoporinas (proteínas a través de las cuales pasan sustancias al núcleo), entre otros mecanismos.

Por último, se han encontrado componentes implicados en la exportación desde el núcleo afectados en casos de ELA relacionados con mu-

taciones en TDP-43, así como una salida de TDP-43 del núcleo por difusión pasiva debida posiblemente a un fallo en la síntesis de ARN nuclear o un defecto en la conformación de TDP-43.

Por todo ello, parece que daños en el transporte entre el núcleo y el citoplasma juegan un papel clave en la patofisiología de la ELA, poniendo este mecanismo en el punto de mira para futuros tratamientos terapéuticos.

HIPOMETABOLISMO EN EL TÁLAMO COMO UN MARCADOR TEMPRANO DE LA PATOLOGÍA RELACIONADA CON C9ORF72

Joke De Vocht, Nikita Lamaire , Michel Koole, Donatienne Van Weehaeghe, Adriano Chio, Koen Van Laere, Philip Van Damme
UZLeuven/KULeuven, Leuven, Belgium;
University of Torino, Torino, Italy

Una de las principales causas de la esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELAf) es la repetición del hexanucleótido GGGGCC en el gen C9orf72. Recientes estudios acerca del estado presintomático de portadores con esta mutación confirman la existencia de cambios estructurales, cognitivos y de conectividad antes de la aparición de la enfermedad. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue investigar estas alteraciones metabólicas en el cerebro.

Para llevarlo a cabo se seleccionaron quince sujetos sanos y doce pacientes portadores de la mutación en C9orf72 con una edad media de 54 años. Ambos grupos fueron sometidos a un estudio por imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (TEP). Esta tecnología utiliza una sustancia radiactiva para comprobar el funcionamiento de los órganos. En este caso el marcador elegido fue la F-FDG, molécula similar a la glucosa que es detectada gracias a la radiactividad que emite. Una vez inyectada, se dejó pasar 30 minutos para favorecer la captación de la F-FDG por la materia gris del cerebro y así poder realizar las mediciones metabólicas. Los resultados demostraron un hipometabolismo significativo en el tálamo (principal encargado de integrar la información sensorial y regulación de las emociones) así como un hipermetabolismo en el cerebelo (encargado de la coordinación motora principalmente) en aquellos pacientes que portaban la mutación en C9orf72.

Esto demuestra la implicación de la red tálamo-cerebelo en el estado presintomático de

pacientes de ELA portadores de la mutación en C9orf72, poniendo de manifiesto la utilidad de la tomografía por emisión de protones y el marcador F-FDG a la hora de obtener una temprana identificación de la enfermedad en aquellos pacientes asintomáticos. No obstante, se deben realizar futuros análisis para corroborar estos resultados.

MODELOS DE ELA USANDO CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS COMBINADAS CON LA TECNOLOGÍA "ORGAN-ON-CHIP"

Clive Svendsen

Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA.

La esclerosis lateral amiotrófica esporádica (ELAE) es una enfermedad heterogénea que probablemente tenga numerosos subtipos.

"Answer ALS", proyecto dedicado al desarrollo e implementación de estrategias para frenar la ELA, está recolectando datos clínicos y creando líneas celulares de la enfermedad utilizando células madre pluripotentes inducidas (del inglés iPSC). Estas líneas son diferenciadas a motoneuronas (principales células afectadas en la enfermedad) y posteriormente evaluadas con los denominados análisis "ómicos" (proteínas, ARN, genoma...).

Esta iniciativa pretende identificar los posibles subtipos de la ELA mediante el uso de la Inteligencia Artificial y crear un portal que permita a la comunidad científica disponer de los datos que obtengan, a fin de poder diseñar nuevos tratamientos. Sin embargo, los protocolos utilizados por esta iniciativa no mostraban fenotipos (expresión de los genes) consistentes de la enfermedad.

Es por ello que optaron por trasladar las motoneuronas derivadas de iPSC a dispositivos microfluídicos ("organ-on-chip"). Estos dispositivos son chips acoplados a un microprocesador que permiten la circulación de pequeñas cantidades de líquido a través de las células localizadas en distintos canales asemejándose a un órgano. Los investigadores colocaron las motoneuronas en el canal superior y células endoteliales (células que recubren el interior de los vasos sanguíneos) en el canal inferior, consiguiendo el incremento de la maduración de las motoneuronas debido a esta interacción.

A medida que las células endoteliales generaban "vasos sanguíneos" intactos, los investigadores

podieron hacer fluir sangre a través de los mismos para evaluar si ciertas drogas eran capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (principal barrera de intercambio entre el cerebro y el sistema circulatorio) y alcanzar su diana en el canal donde se localizan las motoneuronas. Esta novedosa tecnología también permitiría el flujo de otras sustancias como el líquido cefalorraquídeo, simulando de manera más precisa el comportamiento del cerebro. Esto sumado a los proyectos de "Answer ALS", permitirá la creación de modelos para la enfermedad más rigurosos que den pie a la evaluación de distintos fármacos.

MOTONEURONAS SUPERIORES CON PATOLOGÍA EN TDP43 DESARROLLAN DISFUNCIONES CELULARES SIMILARES EN DIFERENTES ESPECIES

Mukesh Gautam, Javier H. Jara, Eileen Bigio, Hande Ozdinler.

Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

Defectos en la proteína TDP-43 son las protei-nopatías más comunes observadas en pacien-tes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La causa subyacente de esta patología en TDP-43 se empieza a conocer, pero poco se sabe sobre cómo afecta a las motoneuronas a la hora de desarrollar la ELA.

El objetivo de este estudio es revelar los defec-tos intracelulares relacionados con TDP-43 que ocurren en las motoneuronas superiores (en-cargadas de las extremidades) de pacientes con ELA así como intentar comprender el tiempo y el alcance de los mismos.

Para llevar a cabo el estudio, se evaluó el tiempo y alcance de la degeneración de las motoneuronas corticoespinales (neuronas que conectan la corteza cerebral y la médu-la espinal) en dos modelos de ratones para la enfermedad: prp-TDP43A315T y prp-TDP-43A315T_{UeGFP}, este último tiene la caracterís-tica de portar una molécula fluorescente que permite una mejor visualización de las mo-toneuronas. También se analizaron mediante microscopía electrónica muestras post-mortem de pacientes con ELA causada por una pato-logía en TDP-43, más concretamente se estu-diaron las células de Bertz (tipo de neurona corticoespinal de gran tamaño).

Los resultados obtenidos demuestran que tanto las células de Bertz de pacientes como los mo-delos animales para la enfermedad comparten los mismos defectos celulares. Alguno de es-tos fallos son el abultamiento de la membrana nuclear, fallos en las mitocondrias (sobre todo la desintegración de la membrana interna) o el alargamiento y disgregación del retículo endoplas-mático. Por otro lado aquellos pacientes con ELA esporádica (causas genéticas desconocidas) y los modelos animales generados con mutaciones co-nocidas, comparten los mismos defectos biológi-cos, sugiriendo que la ELA es una patología donde convergen las motoneuronas enfermas.

Dado que los defectos en los orgánulos apare-cen mucho antes que la acumulación de pro-teínas que desencadena problemas en TDP-43, parece ser que las causas subyacentes de esta patología estén relacionados con problemas en el intercambio entre el núcleo y el citoplas-ma, la producción de energía o la producción y renovación de proteínas. Un acúmulo de estos defectos daría como resultado daños para las motoneuronas superiores.

Estudios como este ponen de manifiesto la im-portancia de conocer los eventos intracelulares dañados en la ELA para poder generar nuevas estrategias efectivas de tratamiento.

PEQUEÑOS FRAGMENTOS DE ARN NO CODIFICANTE GENERADOS POR LA RIBONUCLEASA ASOCIADA A LA ELA ANGIOGENINA REVELAN NUEVOS Y ACCESIBLES BIOMARCADORES PARA LA PROGRESIÓN DE LA ELA

Marion C. Hogg, Megan Rayner, Sergej Susdzalzew, Martin Crivello, Ina Woods, Alexa Resler, Naser Monsefi, Maria C. Trolese, Giovanni Nardo, Caterina Bendotti, Leonard van den Berg, Michael A. van Es, Jochen H. Prehn Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, Italy, Brain Centre Rudolf Magnus, UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands.

La angiogenina es una ribonucleasa (enzima en-cargada de la ruptura del ARN en moléculas más pequeñas) relacionada con la patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y es liberada por las motoneuronas bajo condiciones de es-trés. Ante la gran heterogeneidad clínica de esta

enfermedad, este estudio pretende identificar marcadores pronósticos de la enfermedad. Dado que estos "cortes" de la angiogenina en el ARN constituyen una respuesta al estrés evolutivamente conservada (se mantiene a través del tiempo en distintos organismos), este estudio se propuso relacionar estos fragmentos con la progresión de la enfermedad en distintas muestras preclínicas y clínicas. Para ello los investigadores realizaron la secuenciación de pequeñas moléculas de ARN a fin de identificar cuáles eran los substratos de la angiogenina en astrocitos (una de las principales células diana de la angiogenina), obteniendo una amplia batería de fragmentos de ARN. Los niveles de estos fragmentos eran elevados durante la aparición de la enfermedad en aquellos modelos de ratón (SOD1G93A) que experimentaban una progresión lenta de la patología, no siendo así en aquellos ratones con una progresión rápida. Además, estos valores elevados se repetían en etapas tempranas de otro modelo de ratón para la enfermedad (FUS 1-359). Por último, también se observaron que los niveles de estos fragmentos en suero eran significativamente superiores en pacientes de ELA con una progresión lenta de la enfermedad que aquellos con una progresión rápida. Todo esto parece sugerir que la formación de estos fragmentos de ARN podría indicar una señal neuroprotectora. Este tipo de estudios hacen patente la necesidad y la importancia de encontrar biomarcadores para la progresión de una enfermedad tan compleja como la ELA, permitiendo brindar un tratamiento más eficaz adelantándonos al curso de la misma.