

# FUNDELA

# Boletín Científico 64

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](http://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](http://WWW.PROJECTMINE.COM)**
- **MARCADORES ELECTROENCEFALOGRAFICOS DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS.**
- **ESTUDIO DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LOS TRANSPORTADORES DE GLUCOSA Y ACIDO DEHIDROASCÓRBICO EN EL MODELO CELULAR DE ELA NSC-34 (SOD1G93A)**
- **DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON DEMENCIA Y/O ENFERMEDAD DE MOTONEURONA FAMILIAR**
- **EVALUACION, ASESORAMIENTO Y APLICACIÓN DE AYUDAS TECNICAS DE APOYO PARA PACIENTES CON ELA: LOGOPEDIA, PRODUCTOS ORTÉSICOS Y SISTEMAS ALTERNATIVOS DE COMUNICACIÓN.**
- **APOYO PARCIAL A ENSAYOS CLÍNICOS: MASITINIV Y TIRASEMTIV**
- **CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN "POR UN MUNDO SIN ELA"**
- **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de los Periódicos el AS, el Confidencial, Banco Santander; Empresas Privadas y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA.

LEY 49/2002. Donaciones a entidades beneficiarias del mecenazgo (salvo programas prioritarios):

Base de la deducción, importe hasta Porcentaje de la deducción

Hasta 150 euros 75

Resto base de deducción 30

Además, si en los dos períodos impositivos inmediatos anteriores se hubieran realizado donativos, donaciones o aportaciones con derecho a deducción a favor de una misma entidad por importe igual o superior, en cada uno de ellos, al del ejercicio anterior, el porcentaje de deducción aplicable a la base de la deducción a favor de esa misma entidad que exceda de 150 euros será del 35 por ciento.

**Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:**

<http://www.fundela.es/colabora/donar/>

## Colaboradores voluntarios de este número:

- Dra. 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 (Bióloga, Científica Titular Unidad de Patología Mitocondrial. Instituto de Salud Carlos III, Madrid)
- Dra. Victoria López Alonso (Bióloga, Científica Titular del Instituto de Salud Carlos III de Madrid)
- D. Gerardo Alonso (Biólogo, Unidad de Patología Mitocondrial. Instituto de Salud Carlos III, Madrid)
- D. Víctor Rodríguez (Psicólogo Clínico)
- D. Carlos Donestevé (Traductor/Interprete-Voluntario FUNDELA)
- Dña. Marcela Giraldo (Gestión de Redes Sociales)
- D. Alejandro Nieto (Diseño gráfico, publicidad y web)

# Sumario

03 ----->

**EDITORIAL**

04 ----->

**RESUMEN DE  
ARTÍCULOS  
CIENTÍFICOS**

**PÁGINAS 4 a 7**

09 ----->

**BREVE MEMORIA DE  
LAS ACTIVIDADES  
LLEVADAS A CABO  
HASTA LA FECHAS  
DE LOS PROYECTOS  
SUBVENCIONADOS POR  
FUNDELA. 2017-2018**

**PÁGINA 8**

10 ----->

**NOTICIAS**

**PÁGINA 10**

Desde FUNDELA continuamos con nuestra tarea de fomentar la investigación hasta conseguir **#PorUnMundoSinELA**

La excelente y generosa respuesta de nuestros donantes y colaboradores y los eventos organizados, han permitido enviar **96 nuevas muestras** a #ProjectMinE, por un importe de **177.600\$**.

Con este envío **España, a través de FUNDELA, alcanza el 71%** de nuestro compromiso con este importante proyecto, que ya ha conseguido aislar a dos genes implicados en el desarrollo de la ELA/EMN, y en el que participamos 18 países.

Maribel Matallanas Sánchez  
Voluntaria de FUNDELA

**Project MinE**

 **España**

Recaudado en España

527 DNA perfiles

Únete a la lucha contra la ELA y ayúdanos a descubrir su base genética. Inicia tu propia campaña para recaudar fondos o apoya una campaña local en tu zona. ¡Haz tuyo el Proyecto MinE!

**71%**  
recaudado  
hasta la fecha



project  
**MinE**

## USO DE CRISPR-CAS9 EN CÉLULAS HUMANAS Y CULTIVOS PRIMARIOS DE NEURONAS PARA IDENTIFICAR MODIFICADORES DE LA TOXICIDAD DE DIPÉPTIDOS REPETITIVOS DE PROTEÍNAS DE C9ORF72

**Nicholas J. Kramer, Michael S. Haney, David W. Morgens, Ana Jovičić, Julien Couthouis, Amy Li, James Ousey, Rosanna Ma, Gregor Bieri, C. Kimberly Tsui, Yingxiao Shi, Nicholas T. Hertz, Marc Tessier-Lavigne, Justin K. Ichida, Michael C. Bassik and Aaron D. Gitler. (Stanford University, USA)**

La expansión de hexanucleótidos repetidos del gen C9ORF72 es la causa más frecuente de esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal familiar (ELA y DFT). Esta expansión se traduce en dipéptidos repetitivos de proteínas (DPRs), los cuales tienen tendencia a agregarse y podrían contribuir a la neurodegeneración. Los doctores Aaron Gitler y Michael Bassik de la Universidad de Stanford han utilizado el sistema CRISPR-Cas9 para bloquear aquellos genes (más de 200) que se cree, actúan como potenciadores o supresores de la toxicidad de las DPRs en células humanas. El sistema CRISPR-Cas9 es una técnica de edición genética que nos permite cortar cualquier molécula de ADN para modificar su secuencia, eliminando o insertando nuevo ADN. El equipo validó los resultados en cultivos neuronales de ratón utilizando la misma técnica, descubriendo potentes genes modificadores de la toxicidad de estas proteínas anómalas. Uno de ellos fue TMX2 (gen relacionado con el retículo endoplasmático), el cual modula el estrés provocado por los DPRs y mejora en casi un 90 % la supervivencia de motoneuronas humanas derivadas de pacientes con ELA.

El estudio demuestra la gran utilidad de esta técnica a la hora de definir los mecanismos de enfermedades neurodegenerativas y podría ayudar a sentar las bases de nuevas dianas terapéuticas

### **Referencia:**

Stanford Medicine. New Center. Mar 5, 2018  
*Potential drug targets for ALS revealed in study using CRISPR*  
*Through genome editing, scientists at Stanford have pinpointed genes that reveal mechanistic details of ALS and may even protect against the degeneration of neurons.*  
<http://med.stanford.edu/news/all-news/2018/03/potential-drug-targets-for-als-revealed-in-study-using-crispr.html?linkId=48849701>

## MUTACIONES EN EL GEN SOD1 EN LA ELA: LECCIONES APRENDIDAS Y EL CAMINO A SEGUIR.

**R. Brown (UMass Medical School, Worcester, USA)**

El Dr. Brown se encargó de la conferencia de clausura del congreso. En ella expuso el avance en el conocimiento de las bases de la enfermedad desde que se descubrió el primer gen responsable de la misma. La existencia de mutaciones en el gen que codifica la proteína citosólica superóxido dismutasa tipo 1 (SOD1) fueron identificadas y relacionadas con la ELA en año 1993. Durante los siguientes 25 años, este descubrimiento ha dado pie a numerosas investigaciones en el campo de la biología molecular de la enfermedad. Las estrategias de estudio han abarcado muchas tecnologías, incluyendo estudios en tejidos procedentes de autopsias de pacientes, de distintos modelos de animales transgénicos y modelos "in vitro" (que actualmente incluyen cultivos de motoneuronas derivadas de células madre).

Estas investigaciones han permitido sugerir varias conclusiones:

- 1) La identificación de elementos patogénicos, de forma individual, ha sido esquiva a la hora de explicar los procesos que dan lugar a la muerte de las motoneuronas. Así parece que la degeneración de estas células es debida a varios eventos sumatorios que afectarían a múltiples procesos celulares de forma simultánea. Como consecuencia de ello, estos procesos probablemente afecten de forma distinta a diferentes compartimentos subcelulares (dendritas, axones, núcleo, citosol, unión neuromuscular).
- 2) Los mecanismos moleculares relacionados con la patofisiología de la ELA y desencadenados por mutaciones en el gen SOD1 presentan muchas coincidencias con los observados en el caso de mutaciones en otros genes, e incluso en pacientes considerados esporádicos, es decir, sin antecedentes familiares.
- 3) Las modificaciones que se pueden producir en la proteína normal tras su síntesis, sin existir mutaciones heredables, pueden ser causa de la enfermedad en casos esporádicos de ELA.
- 4) Un factor clave relacionado con la toxicidad de SOD1 en la célula tiene que ver con alteraciones en el plegamiento y su inestabilidad, de forma que las proteínas alteradas (y puede que también las proteínas normales) pueden auto-ensamblarse, para mediante este mecanismo provocar el mal plegamiento de otras moléculas de SOD1.
- 5) En conjunto, las observaciones anteriores han dado pistas para plantear opciones terapéuticas en el caso de la ELA debida a alteraciones SOD1 y, quizás, en otros casos de la enfermedad, tanto debido a otros orígenes genéticos como pacientes esporádicos. Se

trataría de poder inactivar la proteína mutante y citotóxica. Para ello se están desarrollando diversas aproximaciones, como el silenciamiento del gen mediante pequeñas moléculas que inhibirían al promotor del gen (y por tanto la expresión del gen mutado), la utilización de oligonucleótidos antisentido, el uso de microRNAs vehiculizados a través de virus no patógenos, todos ellos con la misma finalidad, y, más recientemente, utilizando la edición, y por tanto, la corrección de un gen.

Algunos de estos métodos han sido ya probados en ensayos piloto en humanos, probándose su inocuidad. Todo ello anima a ser cautos optimistas en la consecución de tratamientos efectivos para la ELA en un futuro próximo.

---

### **REDUCCIÓN SELECTIVA DE LA PROTEÍNA SOD1 MAL PLEGADA MEDIANTE PÉPTIDOS DIRECTOS COMO TERAPIA EN LA ELA.**

**T. Guan, X. Zhang, J. Kong. (University of Manitoba, Winnipeg, Canada).**

En las pasadas dos décadas, uno de los mayores avances en la investigación sobre la ELA fue el descubrimiento de que mutaciones en el gen que codifica la proteína superóxido dismutasa tipo 1 (SOD1) causaba ELA familiar. Las variantes alteradas de esta proteína sufren, tras su síntesis, modificaciones que le llevan a adquirir estructuras anómalas, mal plegadas. Como consecuencia se produce una incapacidad para su eliminación en la célula, mediante los mecanismos encargados de ello, la autofagia y el sistema ubiquitina-proteasoma. Todo ello hace que se desencadene una cascada tóxica de eventos y a la formación de depósitos anómalos de la proteína que llevan a la muerte celular. Además, la proteína normal, que también está presente, puede verse afectada por la presencia de la anómala, adquiriendo una conformación aberrante que contribuye al daño acumulado. Por tanto, el desarrollo de terapias dirigidas a la eliminación de estas proteínas mal plegadas constituye uno de los métodos para la terapia en la ELA. En este trabajo, los autores han desarrollado un modelo de terapia, consistente en la síntesis de un péptido (una pequeña molécula de naturaleza proteica), que reconoce las proteínas mutadas selectivamente, dirigiéndolas hacia el sistema de eliminación de estas estructuras existente en la célula, denominado autofagia.

Estos estudios se han realizado en un modelo "in vitro", comprobándose que la presencia del péptido reduce significativamente la presencia de proteínas SOD1 alteradas y no las normales. Este péptido es capaz de atravesar de forma normal la barrera hematoencefálica (que aísla nuestro cerebro y que selectivamente condiciona que moléculas lo atravie-

san procedentes del torrente sanguíneo), así como la membrana celular, reconociendo y uniéndose a la proteína mal plegada y dirigiéndola selectivamente hacia su degradación en los lisosomas.

En resumen, se presenta aquí la creación de un péptido que es capaz de reducir la proteína SOD1 mal plegada, en un forma que es dependiente de la dosis, del tiempo y de la actividad lisosomal. En el ratón transgénico que desarrolla la enfermedad, los autores han comprobado que una única dosis (10 mg/Kg) provoca una reducción del 57% de la proteína aberrante en 24 horas. Actualmente, se están haciendo ensayos con este modelo de tratamiento en distintos modelos de ratón que desarrollan ELA, a fin de demostrar que es eficaz y potencialmente una terapia orientada a la cura de la esclerosis lateral amiotrófica.

---

### **EFICACIA E INOCUIDAD DE LA INHIBICIÓN DE LA PROTEÍNA EXPORTADORA NUCLEAR SRSF1 DE LOS TRASCRIPTOS DE C9ORF72: DIRIGIÉNDOSE HACIA NUEVAS TERAPIAS.**

**L. Castelli, L. Ferraiuolo, A. Sánchez-Martínez, K. Ning, M. Azzouz, PJ. Shaw, A. Whitworth, G. Hautbergue. (Sheffield Institute for Translational Neuroscience. University of Cambridge, Cambridge, UK).**

La expansión de hexanucleótidos repetidos en el primer intrón del gen C9orf72 es la causa más frecuente de ELA y demencia frontotemporal familiar. Su presencia desencadena una serie de eventos tóxicos complejos, que incluye la haploinsuficiencia, el secuestro de proteínas por parte de moléculas RNA con estas repeticiones, así como la producción de dipéptidos repetitivos de proteínas (DPRs).

Los autores de este trabajo han demostrado recientemente que la exportación desde el núcleo de estas secuencias repetitivas, tanto en sentido directo como inverso, tiene lugar a través del adaptador nuclear SRSF1. La inhibición de estas secuencias repetitivas y su posterior traducción a DRPs mediante una depleción parcial de SRSF1 es capaz de impedir la neurodegeneración en modelos celulares de neuronas derivadas de células de pacientes, así como en el modelo animal de la enfermedad, la mosca *Drosophila* C9orf72. En este modelo animal la terapia es capaz de revertir los déficits locomotores, destacándose como una prometedora estrategia terapéutica. En este estudio los investigadores han pretendido demostrar la inocuidad de antagonizar la función de SRSF1, utilizando para ello aproximaciones de la metodología de la transcriptómica en los modelos

celulares y de mosca anteriormente detallados. Mediante este trabajo los autores demuestran que la anulación de SRSF1 no causa una alteración de la expresión génica, ni de la exportación del total de RNA mensajero desde el núcleo al citoplasma, puesto que parecen existir otros mecanismos que pueden suplir la función de SRSF1. Además, el bloqueo de SRSF1 parece mejorar la respuesta inmune, disminuir la muerte neuronal y mejorar la transmisión sináptica entre neuronas, lo que confiere un extra de beneficios a la terapia. Unido a ello, han observado que se produce una expresión diferencial de proteínas implicadas en la polaridad neuronal, en la locomoción y en la respuesta inmune, cuando se comparan las moscas control frente a las neuroprotegidas, en paralelo a la mejora en su movilidad. De forma específica, los autores demuestran que la reducción parcial de SRSF1 impide la exportación al citoplasma de los transcritos anómalos de C9orf72 y no de los transcritos normales. Finalmente, señalan que la presencia de péptidos capaces de atravesar la célula y bloquear SRSF1, y por tanto su función exportadora desde el núcleo, son capaces de disminuir la expresión de DPRs y revertir los déficits motores en el modelo de *Drosophila* C9orf72, convirtiendo esta futura terapia en una prometedora vía de neuroprotección.

---

## UTILIZACIÓN DEL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO Y LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS TERAPIAS EN LA ELA.

**M. Stopford, M. Myszczyńska, N. Markus, D. Sheppard, P. Richardson, A. Phelan, R. Mead, L. Ferraiuolo. (University of Sheffield, UK).**

El aprendizaje automático y la inteligencia artificial (IA) están transformando el proceso del descubrimiento científico, permitiendo a los investigadores profundizar en el análisis de gran número de datos y aumentar la intuición científica. Las nuevas tecnologías han permitido desarrollar avances científicos inimaginables y son prometedoras para el desarrollo más rápido de nuevos fármacos. Las herramientas de IA se están usando para la comprensión de los procesos que llevan a la enfermedad, para generar nuevas hipótesis y para identificar nuevas dianas de tratamiento y la creación de nuevas moléculas terapéuticas.

BenevolentAI ha utilizado estas nuevas herramientas tecnológicas para identificar nuevos compuestos, entre ellos el compuesto A, que presentan un potencial terapéutico en la ELA.

Los autores de este trabajo habían, previamente, desarrollado un sistema de co-cultivo celular,

donde astrocitos procedentes de pacientes con ELA inducían la muerte de motoneuronas, constituyendo así un sistema excelente para la búsqueda y análisis de potenciales fármacos. En esta presentación utilizan este sistema de co-cultivos para testar el compuesto A y también para probar su eficacia en el modelo animal de la enfermedad, el ratón transgénico G93A-SOD1.

En este estudio, a partir de fibroblastos de pacientes obtienen progenitores neuronales (iNPCs) y después los diferencian a astrocitos (iAst) y neuronas motoras (iNM). Los astrocitos se cultivaron en placas de 380 pocillos y fueron pre-tratados con distintas moléculas, que fueron administradas mediante un robot Echo550. Posteriormente se añadieron a estos cultivos las neuronas motoras y se monitorizaron cada uno de los pocillos tomando imágenes cada 24 horas mediante un analizador INCELL 2000, contándose el número de células vivas utilizando el programa de análisis Columbus™. Además, una de las moléculas testadas, el compuesto A, fue administrado en el modelo de ratón transgénico a dosis diaria de 10 mg/kg peso. Se le realizaron pruebas funcionales estandarizadas, para determinar el rendimiento motor, aplicándose tests de valoración neurológica estandarizados para determinar el inicio de los síntomas. Como resultado de estos estudios, los investigadores fueron capaces de identificar rápidamente, mediante el sistema BenevolentAI, en una colección de posibles fármacos, el compuesto A. Este compuesto mostró prometedores resultados en cuanto a la supervivencia de iNM portadoras de mutaciones en los genes C9orf72-ELA, SOD1-ELA y casos esporádicos de la enfermedad cuando se co-cultivaron con iAst tratados con la molécula. El compuesto A inhibe a varias proteínas quinasas, y un segundo análisis en este modelo de estudio mediante co-cultivos, permitió identificar otras cuatro moléculas inhibitoras más específicas y que provocaban una mejoría en la supervivencia de las motoneuronas. Además, este compuesto demostró que es capaz de retrasar la aparición de síntomas en el modelo animal, pasando de los 69.3 días en los animales no tratados a los 74.1 días, sugiriendo su posible efecto terapéutico.

---

## DIFERENCIAS DE SEXO EN DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO EN ELA

Varios estudios epidemiológicos mostraron una menor incidencia de ELA en mujeres que en hombres. Recientemente, están saliendo a la luz estudios dirigidos a entender mejor las causas de esta diferencia. En el año 2017, se ha publicado una investigación llevada a cabo por la Fundación San Camillo de Venecia cuya responsable fue la doctora Valentina Pegoraro, en la que examinaron el papel de los micro-ARN en el músculo en la enfermedad

de ELA, existen pocos estudios de este tipo, posiblemente debido a la dificultad de obtener muestras. Los micro-ARN son unas moléculas que regulan la expresión de los genes, algunos de ellos causantes de enfermedades degenerativas. Para ello, se tomó una muestra de 13 pacientes con ELA e individuos sanos. Para resaltar las diferencias, se subdividió a los pacientes conforme a su género, edad de inicio de síntomas y duración de la enfermedad.

El equipo de la doctora Pegoraro observó que existía una gran sobreexpresión de los micro-ARN en los pacientes, frente a los sujetos sanos, en los pacientes hombres frente a mujeres, en pacientes con inicio temprano frente a pacientes con inicio tardío, y en pacientes con una larga duración de la enfermedad frente a aquellos con una duración corta. Una de las hipótesis que se manejan sobre la explicación de las diferencias entre hombres y mujeres es la regulación hormonal que controla la masa muscular del cuerpo ya que, la menor expresión de micro-ARN en pacientes mujeres se relaciona con un control hormonal diferente que conlleva un desarrollo de la enfermedad más lento que en los hombres.

También representan un papel evidente los factores inflamatorios/angiogénicos tal y como muestran los cambios en micro-ARN observados.

Sobre las diferencias entre la evolución de la ELA entre hombres y mujeres, podemos resaltar resultados previos de otros estudios sobre las hormonas sexuales y las enfermedades neurodegenerativas, como la realizada por la doctora Sonja de Jong en el Instituto de Neurociencia Rudolf Magnus de Utrecht, que realizó un estudio de casos y controles basado en la población en los Países Bajos entre el 1 de enero de 2006 y el 1 de diciembre de 2009. El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre las hormonas reproductivas femeninas y la ELA. Solo se incluyeron mujeres con menopausia natural. El cuestionario distribuido entre la muestra estudiada, incluye preguntas sobre su historial reproductivo para calcular el ciclo de vida reproductivo y la duración de la exposición a estrógenos endógenos durante su vida (calculado restando la duración de los embarazos y de utilización de contraceptivos orales, y el número de semanas tras la ovulación, del ciclo de vida reproductivo). El análisis multivariante mostró que incrementar el ciclo de vida reproductivo en un año reducía el riesgo de ELA. Cada año adicional de ciclo de vida reproductivo y de duración de la exposición a estrógenos endógenos se asoció a una supervivencia más larga de los pacientes con ELA. La asociación positiva de un ciclo de vida reproductivo más largo y la propensión a la ELA y/o su supervivencia podría implicar que la mayor exposición a las hormonas reproductivas femeninas a lo largo del tiempo tiene un efecto neuroprotector sobre las motoneuronas.

#### Referencia

Pegoraro, V., Merico, A., & Angelini, C. (2017). Micro-RNAs in ALS muscle: Differences in gender, age at onset and disease duration. *Journal of the neurological sciences*, 380, 58-63.

De Jong, S., Huisman, M., Sutedia, N., van der Kooi, A., de Visser, M., Schelhaas, J., ... & van den Berg, L. (2013).

*Endogenous female reproductive hormones and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. Journal of neurology*, 260(2), 507-512.

Por otro lado, la doctora Ashley F. Curtis y su equipo del Centro de ciencias de la salud de Sunnybrook de la Universidad de Toronto, realizaron recientemente un metaanálisis para comprobar si hay diferencias de sexo en la prevalencia de mutaciones en los genes que causan ELA (C9orf72, GRN, MAPT) y demencia frontotemporal (DFT). A partir de los datos de 12.784 pacientes con ELA, revelaron una prevalencia mayor de mujeres con ELA relacionada con C9orf72 (RR 1,16; 95% CI 1,04-1,29) y 3.857 pacientes con DFT que revelaron una mayor prevalencia de mujeres con DFT asociada a GRN (RR 1,33; 95% CI 1,09-1,62). Y por último, 21 artículos que incluían un total de 2377 pacientes con DFT (incluyendo 215 portadores de la mutación MAPT) no mostraban ninguna diferencia de género en DFT asociada a MAPT (RR 1,21; 95% CI 0,95-1,55). Estos resultados les llevaron a concluir que las mujeres con ELA y DFT tienen una mayor prevalencia de portar dos de las mutaciones genéticas más habituales que causan las formas heredadas genéticamente de las enfermedades. Esto indica que los factores de riesgo relacionados con el sexo tanto ambientales (exposición neurotóxica) como biológicos (cambios hormonales y el desarrollo del cerebro) pueden dirigir la presencia de estas enfermedades. Sin embargo la variable sexo no es la única que predice el desarrollo de la enfermedad. Existen varios estudios que relacionan el estado civil con la supervivencia en pacientes con ELA. En esta línea, en el Centro de Investigación Clínica de ELA de la Universidad de Palermo se estudio, entre otras variables, de qué manera afecta esta variable al desarrollo de la enfermedad. La doctora Rossella Spataro junto a otros miembros del Departamento de Biomedicina Experimental y Neurociencias Clínicas, accedieron a una muestra de 501 pacientes en la que el 81,6 % estaban casados o vivían en pareja y el 18,4 % eran solteros, divorciados o viudos. Al comparar los dos grupos de pacientes, los datos reflejaron que vivir con una pareja está asociado a una supervivencia más prolongada que sin ella. Por otro lado, los resultados mostraron que, de los pacientes solteros, el sexo femenino se asocia a una supervivencia más corta.

Este tipo de estudios permite a la ciencia médica conocer mejor la enfermedad y relacionar factores biológicos como ambientales que influyen en gran medida tanto en su aparición como en su pronóstico. Es necesario seguir investigando, en especial a nivel genético para alcanzar la cura en pocos años.

#### Referencia

Curtis, A. F., Masellis, M., Hsiung, G. Y. R., Moinuddin, R., Zhang, K., Au, B., ... & Tierney, M. C. (2017). Sex differences in the prevalence of genetic mutations in FTD and ALS A meta-analysis. *Neurology*, 89(15), 1633-1642.

Spataro, R., Volanti, P., Lo Coco, D., & La Bella, V. (2017). Marital status is a prognostic factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*.

# BREVE MEMORIA DE LAS ACTIVIDADES LLEVADAS A CABO HASTA LA FECHAS DE LOS PROYECTOS SUBVENCIONADOS POR FUNDELA. 2017-2018

## **Proyecto: ESTUDIO DEL SPLICING ALTERNATIVO EN ARN DE MUESTRAS CON DIAGNÓSTICO NEUROPATOLÓGICO DE ELA ASOCIADA A TDP-43**

**Dres. Jordi Clarimón y Oriol Dols-Icardo**

Los recientes hallazgos genéticos y neuropatológicos relacionados con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) han evidenciado que el mecanismo transcripcional, por el cual las células elaboran las proteínas de nuestro organismo, se encuentra significativamente alterado en el tejido nervioso de los sujetos que padecen la enfermedad. El proyecto financiado por FUNDELA permitirá ahondar en el conocimiento de las alteraciones del ARN (el intermediario entre el gen y la proteína) que acontecen en la ELA. Para ello, el grupo del Dr. Clarimón, del Hospital de Sant Pau (Barcelona), usará herramientas de secuenciación de segunda generación aplicadas a tejido cerebral de pacientes que fallecieron a causa de ELA, para analizar, con gran resolución, el transcriptoma completo del tejido cerebral afecto. Los hallazgos del presente proyecto tendrán interés, no solo para avanzar en el conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad, sino también como punto de partida para la obtención de nuevos biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas que ayuden a combatirla.

### **Referencia:**

URL: [santpaumemoryunit.com](http://santpaumemoryunit.com)

## **Proyecto: IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA UTILIZANDO UN CRIBADO DE FACTORES EPIGENÉTICOS.**

**Dr. Di Croce**

Nuestro proyecto tiene como objetivo la búsqueda de dianas terapéuticas para la ELA, basándonos en un cribado de factores epigenéticos y un modelo in vitro de la enfermedad. Durante estos primeros meses de desarrollo del proyecto nos hemos puesto en contacto con los bancos de células (la RUD-CR en Estados Unidos y la EBiSC en Reino Unido) que nos van a proporcionar las iPSC obtenidas de pacientes de ELA que utilizaremos para la derivación de motoneuronas in vitro. Hemos hecho la selección de las líneas celulares y tras cumplimentar los requisitos burocráticos estamos a la espera de recibirlas. Por otra parte, para la realización del cribado, hemos diseñado, sintetizado y validado por completo una librería de gRNAs diseñada para inhibir la expresión de más de 600 factores epigenéticos. Esta librería está lista para utilizarla en el cribado sobre las células obtenidas.

## **Proyecto: ESTUDIO DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LOS TRANSPORTADORES DE GLUCOSA Y ÁCIDO DEHIDROASCÓRBICO EN EL MODELO CELULAR DE ELA NSC-34 (SOD1G93A).**

**Dra. Yolanda Campos González.**

Resumen de Trabajos Fin de Grado en relación al proyecto:

**Función y dinámica mitocondrial en el modelo celular de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) NSC-34 (SOD1G93A). Presentado por Mario de la Fuente** Muñoz para la obtención del Grado en la Escuela Superior de Ciencias y Tecnología de la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid. **Dirigido por la Dra. Yolanda Campos.**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una pérdida selectiva de las motoneuronas superiores e inferiores, provocando la muerte del paciente en un periodo de 3 a 5 años desde el inicio de los síntomas. Se trata de la patología más frecuente de la motoneurona en la edad adulta. La mayoría de los casos de ELA son esporádicos, pero aproximadamente un 10% de los pacientes presentan antecedentes familiares. Desde la primera descripción de un gen relacionado con la enfermedad, aquel que codifica las proteínas Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD1), se han descrito muchos otros: TARDBP, FUS, C9ORF72, OPTN, ALS1, ALS2, UBQLN2, VCP, etc; habiéndose desarrollado numerosos modelos celulares y animales de estudio en estos contextos. Una de las múltiples consecuencias de la enfermedad a nivel celular es la degeneración de las mitocondrias, lo que afecta al papel clave que tiene este orgánulo en la producción de energía, la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y en la activación o no de la muerte celular. Estudios epidemiológicos apuntan a que la hiperlipidemia puede suponer un factor de protección frente a la enfermedad, mientras que esta mejora no está clara en la intolerancia a la glucosa observada en un porcentaje importante de pacientes y que suele acompañar o no a la primera. En este trabajo se ha estudiado la función y dinámica mitocondrial en el modelo celular de motoneurona NSC-34, expresando la proteína humana SOD1 con la secuencia aminoacídica consenso o con el cambio G93A (causa de ELA en humanos) en condiciones de normoglucemia y en medio hiperglucémico. En base a los resultados obtenidos, parece que la presencia de un medio rico en glucosa supone una ligera mejora de la función mitocondrial de las células que expresan SOD1G93A al compararlas con su crecimiento en normoglucemia. Esta mejora se caracteriza por una disminución de la despolarización de la membrana mitocondrial, las especies reactivas de oxígeno y la mejora de la viabilidad celular. Aunque las células que expresan



la proteína anómala presentan un aumento de la fisión mitocondrial en ambos contextos, algunas modificaciones postraduccionales observadas en las mismas podrían apuntar a una mejora también en la estructura de la red mitocondrial en condiciones de hiperglucemia, lo que podría ser la causa de la mejora funcional observada en las mitocondrias. No obstante, se han de realizar nuevos estudios que confirmen o no estos datos preliminares.

Sistema basado en GRID para el análisis de mutaciones en genes de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica. Presentado por Daniel Ramírez Gómez para la obtención del título de Grado en Ingeniería Informática en la Universidad Politécnica de Madrid. Dirigido por la Dra. Victoria López Alonso.

Se ha realizado un trabajo fin de grado en Ingeniería informática en la Universidad Politécnica de Madrid en el que se ha desarrollado un software destinado a contribuir a analizar las variantes génicas de los genomas secuenciados dentro del Project MinE , proyecto de investigación genética a gran escala para investigar sobre las causas de la ELA y financiado a través de FUNDELA. Los datos genómicos recopilados por MinE se almacenan en una plataforma de computación grid conocida como SURFsara. Esta plataforma proporciona un lugar compartido donde cada país puede almacenar los perfiles de ADN, y también ofrece altos recursos informáticos para poder analizar los datos. El propósito de este trabajo es proporcionar una plataforma fácil de utilizar que ayude a los usuarios finales, sin habilidades de programación, a analizar y visualizar datos genómicos y trazar estrategias para un análisis posterior en la investigación de la ELA.

## ENTRE EL 6 Y 8% DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA SUFRIRÁ UNA ENFERMEDAD RARA EN ALGÚN MOMENTO DE SU VIDA

Actualmente en España hay 3 millones de afectados por una de las más de 7.000 enfermedades raras que existen, según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), que calcula que entre un 6 y 8 por ciento de la población sufrirá una patología de este tipo a lo largo de su vida.

Con motivo del Día Mundial de las Enfermedades Raras que se celebra este miércoles, que reconoce a todas aquellas patologías con menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes, de las que un 45 por ciento afectan al sistema nervioso, esta sociedad científica recuerda que todas ellas "producen una gran morbilidad y mortalidad prematura, además de un alto grado de discapacidad y dependencia".

De hecho, ha explicado el portavoz del Grupo de Estudio de Neurogenética y Enfermedades Raras de la SEN, Jordi Gascón, el 85 por ciento de las enfermedades raras son crónicas, el 65 por ciento graves e invalidantes y en casi un 50 por ciento de los casos afectan el pronóstico vital del paciente.

Unos datos que explican que hasta el 75 por ciento de los afectados tenga algún grado de dependencia y más del 80% discapacidad física o emocional.

"El 20 por ciento padece dolores crónicos y casi el 50 por ciento de los afectados precisan de ayuda para la vida diaria, siendo aquellos con enfermedades del sistema nervioso los que precisan de mayor apoyo en un mayor número de áreas", según Gascón.

Además, este experto reconoce que el 80 por ciento de estas patologías son de origen genético y la mitad aparecen en edad pediátrica, dada la alta frecuencia de enfermedades de origen genético y anomalías congénitas que se engloban dentro de la denominación 'enfermedad rara'.

**LA MITAD APARECEN DE NIÑOS, PERO LA PREVALENCIA ES MAYOR EN ADULTOS**

No obstante, la prevalencia es mayor en los adultos que en los niños, debido a la excesiva mortalidad de algunas enfermedades infantiles graves.

De hecho, las enfermedades raras son las responsables del 35 por ciento de las muertes antes del año de vida, del 10 por ciento entre 1 y 5 años y el 12 por ciento entre los 5 y 15 años.

Junto a este problema, Gascón también lamenta el "alto nivel de complejidad clínica" de estas patologías, que dificultan su diagnóstico y reconocimiento, de ahí la necesidad de crear centros de referencia y poner en marcha programas de formación específicos para los profesionales sanitarios.

En España, una persona afectada por una enfermedad rara tarda de media unos 5 años en obtener un diagnóstico, pero en hasta el 20 por ciento de los casos la confirmación se demora 10 años. Y el 3 por ciento carece de él.

"Las consecuencias del retraso diagnóstico pueden ser graves, porque estamos privando a los pacientes de poder acceder a opciones terapéuticas oportunas con el consiguiente empeoramiento clínico y/o secuelas que se podrían haber evitado", según este responsable de la SEN. De hecho, el 43 por ciento de los afectados por una enfermedad rara no dispone de un tratamiento adecuado. Más información

Icono que representa un hipervínculo Médico de familia, el mejor situado para la detección de enfermedades raras

Icono que representa un hipervínculo ¿Qué tiene que tener una enfermedad para ser considerada rara?

Icono que representa un hipervínculo Día Mundial de las Enfermedades Raras: cuando los afectados son los niños

### **Referencia:**

*Europa Press (27/02/2018)*

*Boletín Digital del SID - Febrero 2018*

<https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/161e62a31d31fd8e>