

# FUNDELA

# Boletín Científico 52

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

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

Todos los boletines pueden descargarse en nuestra web [www.fundela.es](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)

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

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

● **PROYECTO DE EVALUACION, ASESORAMIENTO Y APLICACIÓN DE AYUDAS TECNICAS DE APOYO PARA PACIENTES CON ELA: LOGOPEDIA, PRODUCTOS ORTÉSICOS Y SISTEMAS ALTERNATIVOS DE COMUNICACIÓN.**

● **BOLETIN CIENTIFICO**

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

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

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

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







## XV Jornada Científica sobre la Esclerosis Lateral Amiotrófica

### Actualización del Conocimiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Dirigido por:  
**Prof. Maite Solas Alados y Dr. Jesús S. Mora Pardina**  
Organizado por:  
**FUNDELA y Fundación Miquel Valls**

**Viernes 29 de mayo de 2015 de 10 a 14 horas**  
**Salón de Actos, CASA DECOR**  
C/ de la Palma, 10 - Madrid

Inscripciones gratuitas, con plazas limitadas,  
Correo de solicitud: [fundela@fundela.info](mailto:fundela@fundela.info)

#### Colaboradores voluntarios de este número:

- Dr. Alberto García Redondo (Bioquímico, Unidad de ELA - Hospital Universitario 12 de octubre)
- Dra. Elena Rodríguez García (Bioquímica - Voluntaria FUNDELA)
- D. David Matallanas (Systems Biology Ireland, Conway Institute. U. College Dublin - Voluntario FUNDELA)

- Dra. Esther Tapia Corrales (Medical writer freelance - Voluntaria FUNDELA)
- Dra. María Teresa Solas (Bióloga, Universidad Complutense de Madrid)
- Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario La Paz)
- Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario la Paz)

## EDITORIAL

### RESÚMENES CIENTÍFICOS

### FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN

4 ----->

**EVIDENCIA DE INFECCIÓN MICÓTICA EN MUESTRAS POSTMORTEM DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y TEJIDO CEREBRAL DE PACIENTES CON ELA**

**MÁS NECESARIOS QUE NUNCA, LOS BANCOS DE TEJIDO CEREBRAL SE ESTÁN MODERNIZANDO PERO SE ENFRENTAN A UNA CRISIS EN SU FINANCIACIÓN**

### TERAPIA CON CELULAS MADRE

8 ----->

**CÉLULAS MADRE COMO MODELO Y TERAPIA PARA LA ELA: MITO O REALIDAD**

**TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE NEURALES HUMANAS EN ELA: RESULTADOS INICIALES ENSAYO CLÍNICO DE FASE I**

**BRAINSTORM RECIBE LA NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN PARA SU PLATAFORMA TECNOLÓGICA NUROWN™ DE LA OFICINA DE PATENTES DE ISRAEL**

### CLÍNICA

11 ----->

**CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ELA: PERCEPCIONES, RECURSOS DE ADAPTACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD**

**LA PERCEPCIÓN DE LA ENFERMEDAD, DEL ESTADO DE ÁNIMO Y DE LA SALUD ESTÁN RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ELA**

**ADAPTACIÓN EMOCIONAL EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA**

**EL IMPACTO DEL DETERIORO FÍSICO EN EL BIENESTAR EMOCIONAL EN ELA**

**CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON ELA**

**ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO GRUPAL SOBRE GESTIÓN DE CASOS DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES Y DEL ESTRÉS DEL CUIDADOR EN LA ELA**

### ESTUDIOS CLÍNICOS

16 ----->

**EVIDENCIAS ELECTROFISIOLÓGICAS Y DE IMÁGENES DE LA COLUMNA VERTEBRAL PARA LA DISFUNCIÓN SENSORIAL EN LA ELA**

**PÉRDIDA DE PESO, DISFAGIA, E INGESTIÓN DE SUPLEMENTOS EN PACIENTES CON ELA: IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA Y OPCIONES TERAPÉUTICAS**

**PARÁMETROS FISIOLÓGICOS DE LA RESPIRACIÓN E IMPACTO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA (VNI) EN PACIENTES CON ELA**

**COSTES SOCIO-ECONÓMICOS Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON ELA EN ESPAÑA.**

### NOVEDADES EN AYUDAS TÉCNICAS

19 ----->

**UNA NUEVA APLICACIÓN QUE USA LAS PROPIAS VOCES DE LOS PACIENTES DE ELA CON DIFICULTADES EN EL HABLA LES AYUDA A COMUNICARSE**

**BJOY RING WIRELESS**

**CONTROL DEL ORDENADOR CON EL MOVIMIENTO DE LOS OJOS: IRISBOND LANZA NUEVAS ACTUALIZACIONES DE SU SOFTWARE**

### HALLAZGOS PRECOCES

21 ----->

**LOS PRIMEROS DEFECTOS EN LA ELA SE INICIAN EN LUGARES DISPARES**

### ENSAYOS CLÍNICOS

22 ----->

**GENERVON ANUNCIA LOS RESULTADOS DEL ENSAYO DE GM604 EN UN PACIENTE POR USO COMPASIVO**

**AB SCIENCE OBTIENE LA DESIGNACIÓN DE FÁRMACO HUÉRFANO PARA MASITINIB**

**EL FÁRMACO CANDIDATO DE TREEWAY PARA LA ELA, TW001, HA SIDO DESIGNADO MEDICAMENTO HUÉRFANO**

### GENÉTICA

25 ----->

**LA QUINASA 1 DE UNIÓN A TANK SE IDENTIFICA COMO UN NUEVO GEN ASOCIADO A LA ELA**

**44 "TRÍOS" DE PADRES Y SU HIJO DAN PISTAS SOBRE 40 GENES CANDIDATOS EN ELA.**

**DELIMITANDO LA NEURODEGENERACIÓN EN GUAM MEDIANTE SECUENCIACIÓN GENÓMICA DIRIGIDA**

**MUTACIONES DELETÉREAS EN HGLE, FACTOR CLAVE DEL METABOLISMO DEL ARNM, HALLADAS EN LA ELA**

### MECANISMOS DE NEURODEGENERACIÓN

29 ----->

**VULNERABILIDAD DE LA NEURONA MOTORA: ¿EL CASO DE LA CHAPERONA QUE FALTA?**

**¿AUMENTAN LAS TASAS DE DISPARO DE LA NEURONA MOTORA, Y A CONTINUACIÓN CAEN EN LA ELA?**

**LA EXPANSIÓN Y LA METILACIÓN VAN DE LA MANO EN C9ORF72.**

**LA PEPTIDYLPROLYL ISOMERASA A DIRIGE LA FUNCIÓN DE TDP-43 Y ENSAMBLA COMPLEJOS DE RIBONUCLEOPROTEÍNAS HETEROGÉNEAS NUCLEARES**

**LA DISFUNCIÓN EN EL DIÁLOGO ENTRE EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO (RE) Y LA MITOCONDRIA SUBYACE A LA PÉRDIDA DE FUNCIÓN MEDIADA POR SIGMAR1 EN LA DEGENERACIÓN DE NEURONA MOTORA**

**UN GEN ACTOR MALO DE LA DFT EN MUCHAS PROTEINOPATÍAS TDP-43**

**LA MICROGLÍA INICIA UNA REACCIÓN INFLAMATORIA EN CADENA**

**¿SON LOS PROBLEMAS DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR UN PRELUDIO A LA ENFERMEDAD?**

**EN MOSCAS DE LA FRUTA, UN MICROARN PROTEGE LA SINAPSIS CONTRA LA EXCITOTOXICIDAD**

## **C**omentario sobre el artículo "Evidencias de infección fúngica en líquido cefalorraquídeo y en tejido de cerebros de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica".

El pasado día 31 de abril la SER anunciaba la noticia de que científicos españoles habían publicado un artículo científico que indica que la esclerosis lateral amiotrófica podría estar relacionada con infecciones fúngicas diseminadas. El artículo publicado en la revista *International Journal of Biological Sciences* por el grupo del Dr Luis Carrasco en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" ha sido recibido con expectación por muchos pacientes con ELA y sus familiares especialmente porque según informaban los medios este descubrimiento podría llevar a desarrollar posibles tratamientos contra la enfermedad.

Con el ánimo de aclarar la repercusión real de este estudio y explicar desde el punto científico el impacto real de esta nueva investigación los voluntarios de FUNDELA han examinado la publicación y han contactado a diferentes especialistas que hemos decidido resumir en este boletín científico. Primero, en que consiste la investigación y cuales son sus conclusiones. En este artículo el grupo del Dr. Carrasco analiza muestras de pacientes de ELA procedentes del banco de tejidos de la fundación del Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas y las comparan con muestras de personas que no tiene ELA. Los investigadores han realizado distintas pruebas para intentar demostrar la presencia de hongos patógenos en el suero, líquido cefalorraquídeo de 5 pacientes de ELA y en muestras de tejido cerebral de 3 de ellos. Entre las técnicas que utilizan en el estudio para identificar la presencia de estos agentes patógenos en estas muestras han desarrollado un ensayo de slot-blot en el que utilizan anticuerpos específicos para proteínas fúngicas en suero y líquido cefalorraquídeo. Además usan PCR para detectar la presencia de ADN fúngico en estas muestras. Los resultados de estos ensayos muestran que en las muestras de los 5 pacientes de ELA la presencia de proteínas y ADN fúngico de distintas especies de *Candida* y de *Penicillium* son más altas que en las muestras control. Para llegar a esta conclusión los autores utilizan como valor la media de los valores obtenidos en cada grupo. Hay que destacar que en todos los controles se observa también la presencia de antígenos fúngicos. Con respecto a las muestras de cerebro (procedente del lóbulo frontal), los autores han realizado distintos ensayos experimentales aunque en este caso solo utilizan muestras de tres pacientes. Por un lado se ha usado anticuerpos contra proteínas fúngicas para visualizar la existencia de hongos y proteínas de origen fúngico en estas muestras. Además también usan PCR para detectar la presencia de ADN procedente de estos patógenos en el cerebro de pacientes de ELA. Los resultados de estos experimentos según los investigadores, indican la presencia de ADN de estos patógenos y de cuerpos de inclusión en neuronas de estos pacientes formados por agregados de proteínas fúngicas. Por último los autores realizan un estudio de proteómica usando espectrometría de masas para confirmar la presencia de proteínas de origen fúngico en el cerebro de pacientes con ELA. La conclusión de los autores teniendo en cuenta los resultados obtenidos con las distintas técnicas utilizadas es que los pacientes de ELA presentan unos niveles mucho más elevados de ADN y proteínas de distintos hongos que los detectados en las muestras control, por lo que los investigadores concluyen que estos pacientes tenían infecciones difusas (de baja concentración) de varios tipos de hongos. En base a estos datos los investigadores proponen que las infecciones con hongos podrían ser una de las causas de la ELA. El trabajo de este grupo es parte de una línea de investigación en el que están estudiando la posibilidad de que hongos patógenos estén implicados en el desarrollo de distintas enfermedades neurodegenerativas. Este grupo ya había publicado previamente tres trabajos que indicaban que las infecciones fúngicas pueden ser también responsables del inicio del Alzheimer y la esclerosis múltiple, enfermedades neurodegenerativas que presentan algunos aspectos comunes con la ELA. Una vez evaluados los resultados de esta investigación hay que señalar que el estudio tiene ciertas limitaciones que hay que tener en cuenta para evaluar el posible impacto de este trabajo. La primera limitación es que el estudio se ha realizado con una muestra muy limitada de pacientes por lo que es necesario ser precavidos antes de generalizar los resultados. Por esto es necesario realizar estudios similares con un mayor número de muestras. Además hay que resaltar que los resultados demuestran que los controles también tienen presencia de ADN y proteínas fúngicas a pesar de que estas personas no tenían ELA lo que indicaría que debería haber otros factores que determinarían el desarrollo de la enfermedad. El problema más importante señalado por varios investigadores es demostrar que la presencia de estos hongos en las muestras de los pacientes no sea debida a contaminaciones durante la obtención, preparación, almacenaje y manipulación de las muestras. Este problema es una de los mayores problemas a la hora de demostrar que muchas enfermedades están relacionados con infecciones con agente microbianos. La posibilidad de que algunos patógenos sean los causantes de algunos casos de ambas enfermedades es aceptada por la comunidad científica aunque la mayoría de los trabajos existentes apunta a infecciones con bacterias y virus. Por ejemplo, en el caso del Alzheimer, hay evidencias de que distintas bacterias podrían estar detrás de la formación de agregados amiloideos típicos de esta enfermedad. Sin embargo, uno de los mayores problemas de estas investigaciones es demostrar la presencia de estos microorganismos en los pacientes con Alzheimer. Por último algunas hay que tener en cuenta alguna de las limitaciones que tienen las técnicas utilizadas. Así, el que los anticuerpos reaccionen con proteínas en las muestras no es resultado inequívoco de que las proteínas detectadas sean fúngicas, esto se debe a que los anticuerpos pueden reconocer proteínas humanas que tienen secuencias parecidas a las proteínas usadas para generar a los pacientes. Un problema parecido ocurre con la identificación de proteínas fúngicas usando proteómica ya que hay secuencias de proteínas humanas que son comunes o parecidas a proteínas fúngicas y por lo tanto pueden ser identificadas como tal al ser analizadas. Por último, a partir de este estudio no es posible concluir si la posible infección fúngica sería la causante de la enfermedad o si sería necesaria para el mantenimiento y desarrollo de la ELA. Esto tendría implicaciones importantes porque si solo fueran desencadenantes, la eliminación de la infección no resultaría en una curación de los pacientes que ya tienen la enfermedad. Teniendo en cuenta estas consideraciones nuestra conclusión es necesario esperar a la realización de más estudios antes de poder confirmar la relevancia de este trabajo y especialmente saber si puede llevar a la desarrollo de nuevos tratamientos contra la ELA. Es importante señalar que los autores de estos trabajos no dicen, ni demuestran de forma concluyente, que las infecciones fúngicas sean la causa de la ELA o del Alzheimer. Lo que si dicen estos investigadores claramente es que en base a sus datos proponen esta hipótesis y que de demostrarse correctamente podría ser relevante para entender cómo se origina la enfermedad. Además los investigadores también señalan que el desarrollo de la ELA como consecuencia de estas infecciones con hongos, dependería posiblemente de otros factores como la tolerancia del sistema inmune de los pacientes a estas infecciones y factores genéticos. Por último, hay que ser claros que ninguno de los datos presentados en este trabajo apoya la idea de que el tratamiento con antifúngicos sea efectivo en el tratamiento de la ELA. Cualquier afirmación en este sentido carece de base científica hoy en día y solo contribuye a crear confusión en los pacientes de ELA, sus familiares.

El Dr. Carrasco ha indicado que va a seguir trabajando para ampliar estos estudios. Sería deseable que otros grupos también realizaran estudios para demostrar la validez de la hipótesis presentada en este trabajo. En cualquier caso y a pesar de la necesaria cautela hay que resaltar que este trabajo abre la posibilidad de un nuevo frente en la lucha contra la ELA.

### **Referencias:**

<http://www.abc.es/salud/noticias/20150501/abc-origenes-201504302129.html>

[https://www.uam.es/ss/Satellite/es/1242652871049/1242687554834/notcientifica/notCientific/La\\_ELA\\_podria\\_estar\\_provocada\\_por\\_hongos.htm](https://www.uam.es/ss/Satellite/es/1242652871049/1242687554834/notcientifica/notCientific/La_ELA_podria_estar_provocada_por_hongos.htm)

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmagi.2015.00009/full>

## FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN

### EVIDENCIA DE INFECCIÓN MICÓTICA EN MUESTRAS POSTMORTEM DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y TEJIDO CEREBRAL DE PACIENTES CON ELA

Hasta el día de hoy, la etiología de la ELA permanece en completa oscuridad. Si bien existen multitud de teorías etiopatogénicas sobre el desarrollo de la neurodegeneración de las neuronas motoras en esta patología, a las que dedicamos siempre una amplia sección en este boletín, tan sólo se encuentran completamente confirmadas aquellas relacionadas con la herencia genética de la enfermedad (un bajo porcentaje de casos). Incluso en los casos de herencia genética, en la actualidad seguimos sin comprender en profundidad por qué las mutaciones en dichos genes dan lugar a esta terrible enfermedad, aunque la mayor parte de la comunidad científica asume hoy día que dichas mutaciones se relacionan con acúmulos de proteínas mal formadas que darán lugar finalmente a la degeneración de la neurona.

Un grupo del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa en Madrid acaba de publicar en la revista "International Journal of Biological Sciences" (2015 Vol. 11) los resultados de un trabajo en el que se relaciona la ELA con infecciones fúngicas. Los investigadores, liderados por el Dr. Luis Carrasco, han realizado un estudio exhaustivo de presencia de diferentes especies de hongos y levaduras en el tejido nervioso de pacientes con ELA.

Para ello se analizaron muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejido cerebral de 5 pacientes donantes, diagnosticados de ELA, con el fin de determinar la existencia de proteínas y ADN micótico. Se emplearon como controles muestras de LCR y tejido cerebral de 3 donantes sanos.

Las muestras fueron proporcionadas por el banco de tejidos de la fundación CIEN, todas ellas obtenidas tras el fallecimiento de los donantes.

En sus análisis, detectaron la presencia de antígenos fúngicos, así como ADN de varias especies de hongos y levaduras en LCR de pacientes con ELA. Los antígenos son moléculas que poseen características inmunorreactivas en nuestro organismo, pues son ajenas al mismo (por ejemplo, los antígenos de un virus, generan anticuerpos contra el mismo, para poder desactivarlo y eliminarlo mediante la inmunidad celular). El hallazgo de antígenos en un tejido humano, significa que en ese tejido (o fluido)

existen moléculas externas al propio organismo humano y que se han depositado o se han desarrollado allí mismo. En este caso, el hallazgo de antígenos fúngicos, significa que los hongos se encuentran en el LCR, e incluso, que se han desarrollado en el sistema nervioso central (SNC) pues el LCR rodea y alimenta a todas las neuronas de nuestro organismo.

En segundo lugar, en el desarrollo de este proyecto, han intentado demostrar la presencia de material genético de origen fúngico en muestras de LCR de pacientes con ELA. Y sus resultados demuestran que existe material genético (ADN) procedente de diferentes de hongos y levaduras en muestras de 4 pacientes con ELA, que no se encuentran en los controles sanos. Con el hallazgo, en algunos casos, de la presencia de varias especies a la vez en la muestra de LCR del mismo paciente.

Por otro lado, han intentado estudiar el lugar exacto en el que se encuentran las proteínas (o antígenos) de dichas especies de hongos. Y lo que han encontrado es que el examen de las secciones cerebrales de la corteza frontal de pacientes con ELA reveló la existencia de antígenos fúngicos inmunopositivos, incluyendo microestructuras puntuadas en el citoplasma de algunas neuronas.

La observación de microestructuras, dentro de las propias neuronas y células gliales, que se pueden marcar positivamente utilizando anticuerpos contra los antígenos fúngicos, nos da la idea de que dentro del cerebro y dentro de las células que lo forman, aparecen unas estructuras formadas por moléculas fúngicas que se hayan completamente embebidas dentro de las neuronas. Los autores dan el nombre de endomiosomas a dichas estructuras.

De nuevo se estudió material genético de origen fúngico esta vez en cerebro de pacientes con ELA. Y lo que encontraron fue que en todas las muestras de los pacientes se detectó ADN fúngico en tejido cerebral mediante análisis por PCR, revelando la presencia de varias especies fúngicas, que además en el mismo paciente pueden ser diferentes al estudiar distintas partes del cerebro por separado.

Por último, los análisis proteómicos de tejido cerebral (estudios globales del conjunto de proteínas que forman parte de un tejido concreto en un momento dado de su vida) demostraron la concurrencia de varios péptidos fúngicos, tras el cribado exhaustivo intentando normalizar y diferenciar las similitudes que dichos péptidos podrían tener con otros péptidos propios del ser humano. El estudio les ha llevado a distinguir



la presencia de péptidos compatibles con  $\alpha$  y  $\beta$ -tubulina de origen fúngico en las muestras de pacientes con ELA.

Colectivamente, las observaciones nos proporcionan una evidencia convincente de infección fúngica en los pacientes con ELA analizados, sugiriendo que esta infección puede jugar un papel importante en la etiología de la enfermedad o que podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la misma.

Según el Dr. Carrasco "la existencia de restos fúngicos tanto en los estudios previos que hemos realizado en enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y ahora en ELA, nos sugiere que la infección por este tipo de microorganismos puede ser una de las causas de la neurodegeneración, así mismo, las diferencias entre el perfil genético de los pacientes y, por tanto, de la capacidad de acción de su sistema inmune, podría dar lugar a la degeneración específica de distintos grupos de neuronas en cada paciente". Esta publicación representa un primer paso para elucidar la etiología de la ELA. Los resultados descritos en este trabajo abren un nuevo campo de investigación para otros grupos que estén interesados en analizar más pacientes en España ó en otros países. Podría ahora enfocarse la investigación a ensayos dirigidos al análisis de infecciones fúngicas en pacientes vivos. Si estos resultados fueran positivos, podrían servir de base para iniciar un tercer paso, es decir, que médicos especialistas, tanto en ELA como en micosis, valorasen la posibilidad de iniciar un estudio piloto que estuviera controlado por los centros hospitalarios.

Por tanto, la investigación en este momento podría dirigirse a la realización de estudios que demuestren la presencia de micosis diseminada en pacientes diagnosticados de ELA en suero sanguíneo. En un primer análisis se podría estudiar la existencia de polisacáridos de hongos, como es el caso de Fungitell, que tiene una alta sensibilidad, aunque no detecta todos los hongos conocidos. Este ensayo tampoco nos da idea de la especie fúngica que se encuentra en el paciente. Para ello, es necesario aislar ADN fúngico y secuenciarlo. Los hongos tienen una baja viabilidad en el torrente sanguíneo y solamente en casos excepcionales con elevada carga fúngica y tan sólo en el caso de unas pocas especies de hongos, se pueden aislar en la sangre de las personas infectadas. Por ello los hemocultivos no son recomendables para analizar la presencia de una infección fúngica diseminada.

"Desde nuestro punto de vista, los análisis de suero sanguíneo de pacientes con ELA para que

sean lo más completos posible, podrían dirigirse en este momento al ensayo de macromoléculas fúngicas: polisacáridos, proteínas fúngicas y ADN. Los polisacáridos se pueden analizar mediante el ensayo Fungitell. Las proteínas fúngicas mediante el ensayo de slot-blot. Y el ADN mediante PCR. Una vez que se obtengan los resultados en pacientes, los médicos especialistas podrían valorar con mayor precisión la posibilidad de administrar compuestos antifúngicos" comenta el Dr. Carrasco.

Hasta que llegue ese momento, y con los resultados de este estudio, debemos ser cautos y no podemos confirmar que la relación entre la ELA y los hongos sea una relación directa de causa-efecto. Si bien se abre una nueva posibilidad, ésta debe de corroborarse con más evidencias experimentales y en más pacientes.

---

### **MÁS NECESARIOS QUE NUNCA, LOS BANCOS DE TEJIDO CEREBRAL SE ESTÁN MODERNIZANDO PERO SE ENFRENTAN A UNA CRISIS EN SU FINANCIACIÓN**

Para algunos, los bancos de tejido cerebral son lugares espeluznantes que almacenan y catalogan piezas congeladas del sistema nervioso central de las personas fallecidas. Para los investigadores de enfermedades neurodegenerativas, los bancos de tejidos cerebrales proporcionan avances fundamentales en la comprensión y el tratamiento de los trastornos degenerativos ya que necesitan tejido enfermo para obtener ideas sobre mecanismos y posibles tratamientos. Debido a que están aumentando el número de variantes diferentes de enfermedades neurodegenerativas, los tejidos bien conservados son cada vez más demandados.

Pero, ¿los bancos de tejido cerebral están a la altura? Los bancos modernos están coordinando protocolos, combinando inventarios en catálogos online y manteniendo unas bases de datos longitudinales en detalle. Sin embargo, justo cuando los investigadores requieren tejidos cerebrales de más de alta calidad y mejor caracterizados que nunca para analizar las etapas más tempranas de las enfermedades, estas instituciones se enfrentan a una escasez de fondos que amenazan su existencia. La mayoría de los bancos de cerebros almacenan material insuficiente para satisfacer la demanda, y limitarse a la combinación de muestras de varios bancos no es una solución, porque los

sistemas de procesamiento y almacenamiento no están estandarizados.

Los bancos de tejido cerebral han estado durante décadas asociados con centros médicos y universidades. Muchos son pequeños, tienen poco personal dedicado y comparten espacio morgue, oficinas y servicios de neuropatología en los hospitales. A pesar de su modesto tamaño, los bancos de cerebros han ejercido enorme impacto. No sólo sus autopsias confirman los diagnósticos y ayudan a los residentes y a los estudiantes de medicina a formarse, sino que también el estudio del tejido almacenado ha producido avances en la investigación de las enfermedades neurodegenerativas. El descubrimiento del fragmento de la proteína  $\beta$ -amiloide en la enfermedad de Alzheimer se hizo por primera vez en tejido congelado postmortem. Del mismo modo, los bancos de tejido ayudaron a identificar la  $\alpha$ -sinucleína en la enfermedad de Parkinson, tau en la demencia frontotemporal (DFT), y TDP-43 en la ELA. Más recientemente, los investigadores utilizaron el material genético de bancos en casos de DFT para identificar el gen C9orf72, una de las principales causas de la ELA y la DFT.

Pero, ¿se han realizado todos los descubrimientos importantes? Al contrario, conforme se analizan los cerebros de los bancos, los neurólogos descubren enfermedades previamente desconocidas y subtipos de enfermedades conocidas, que serían impensables sin un buen material procedente de los bancos de tejido cerebral. El diagnóstico molecular cerebral por imagen está avanzando rápidamente con el descubrimiento de trazadores de PET para tau, activación microglial y beta amiloide, así que los tejidos de autopsias se han vuelto esenciales para validar lo que estos trazadores están actualmente relacionando y en determinar cómo usarlos para un diagnóstico diferencial.

Además, los bancos cerebrales pueden poner de manifiesto problemas subyacentes en las normas actuales de diagnóstico. Por ejemplo se han comparado los diagnósticos clínicos y patológicos en un banco de tejido cerebral de pacientes con demencia. A pesar de que los pacientes habían sido vistos en las clínicas especializadas, sus diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer eran correctos en sólo un 70 por ciento de los casos. La fiabilidad de los diagnósticos clínicos afecta directamente el éxito de ensayos clínicos, por cada 10 por ciento de diagnósticos incorrectos, se tiene que duplicar el grupo de estudio para obtener resultados significativos.

Los resultados facilitados por los bancos de te-

jido cerebral pueden mejorar bastante el tratamiento del paciente. Por ejemplo, la encefalitis autoinmune puede ser tratada con medicamentos antiinflamatorios si se detecta a tiempo, pero si se diagnostica mal y no se trata, puede conducir a daño cerebral permanente. Mediante el estudio de tejido cerebral se ha sido capaz de identificar cambios en biomarcadores y en los escáneres cerebrales que caracterizan la enfermedad, dando lugar a un tratamiento más rápido y más eficaz para muchos pacientes. El estudio anatomopatológico, también señala nuevas estrategias terapéuticas, por ejemplo, mediante el estudio de tejido cerebral donado por pacientes se encontró que más del 90 por ciento de los agregados  $\alpha$ -sinucleína no se produce en los cuerpos de Lewy, sino en microagregados en las terminales presinápticas individuales. El hallazgo sugiere que el Parkinson podría ser tratado mejor a largo plazo mediante el rescate de las sinapsis y no por un simple reemplazo de neurotransmisores.

Cada uno de esos hallazgos pone en marcha una nueva investigación. Los fármacos actuales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer fueron identificados en base a estudios de tejido cerebral humano post mortem hace más de 30 años. Sin embargo, desde ese momento, la financiación de los estudios que utilizan el tejido cerebral humano se ha reducido a una décima parte. Pudiendo ser la causa de que no se estén descubriendo nuevos enfoques terapéuticos al ritmo que antes.

Neuropatólogos de todo el mundo consideran que la financiación representa el mayor desafío actual para los bancos cerebrales. Los bancos están sufriendo al agotarse las subvenciones públicas, y esperan mantenerse a sí mismos mediante el cobro de tarifas a los usuarios, complementados con el apoyo local de hospitales y universidades y becas de los institutos de neurociencia. Los directores deben aprovechar otros flujos monetarios para compensar el déficit y cada vez más están considerando colaboraciones con la industria. Esta opción conlleva sus problemas, cómo conseguir mantener unos materiales de libre disposición para todos los investigadores. La escasez de fondos limita la capacidad de los bancos de cerebros para adquirir nuevos tejidos. Una autopsia puede costar \$10.000, irónicamente, muchos bancos se ven obligados a rechazar las donaciones del cerebro aunque los investigadores necesiten más material. En este momento en que la ciencia está explotando, la financiación se está contrayendo y se necesita

tiempo y dinero para mantener lo que se tiene y aún más para crecer.

Esto significa que los investigadores que solicitan tejidos tienen que modificar sus experimentos para utilizar menos muestras de lo que habían planeado o investigar un área del cerebro diferente porque algunas son pequeñas y de gran demanda.

Los bancos de cerebros se enfrentan a otras dificultades. La mayoría de los bancos necesitan más donaciones de cerebro de controles normales de todas las edades, así como de las minorías y de las personas en las etapas preclínicas de la enfermedad. Sin embargo alentar a realizar más donaciones no va a resolver el problema. Eso es debido a que las muestras más valiosas provienen de personas que han participado en estudios longitudinales de envejecimiento o memoria. Tales donaciones son la piedra angular en los datos cognitivos y clínicas extensas que permiten a los investigadores correlacionar con los cambios en los síntomas de la patología y en los biomarcadores durante la vida de la persona. Por lo que los bancos de tejido cerebral priorizan estas autopsias sobre las de "sin cita" y muchos donantes voluntarios tienen problemas para encontrar un banco. Las personas interesadas en donar pueden unirse a un estudio longitudinal, pero existen pocos de esos estudios porque son caros.

Por último, pero no menos importante, la falta de dinero para la formación ha llevado a una escasez de neuropatólogos jóvenes en Europa. En los últimos 50 años, el número de neuropatólogos se ha reducido y no existe reemplazo generacional.

Para superar estas deficiencias, los bancos modernos están evolucionando. A nivel mundial, se está adoptando la idea de Big Data y han creado grandes bases de datos combinando los inventarios de los bancos de cerebros. A su vez, los neuropatólogos están abordando los retos de la gestión de grandes conjuntos de datos para que la información se pueda catalogar, almacenar, analizar y compartir. También están comenzando a estandarizar protocolos para procesar el tejido. Estos cambios están haciendo más fácil a los investigadores encontrar y emparejar muestras de diferentes bancos.

Nadie en el campo de la investigación en neurodegeneración discute la importancia fundamental de los bancos de tejido cerebral, pero eso no significa que no haya quejas sobre ellos. Por un lado, la calidad del tejido varía ampliamente. Depende de lo pronto que se retire el cerebro cuando una persona muere, y de cómo

los científicos manejen el tejido posteriormente. Debido a que algunos programas de investigación, tales como los que estudian el ARN o el ADN, requieren muestras bien conservadas, los neurocientíficos de Europa decidieron mejorar y armonizar los protocolos para el procesamiento y diagnóstico neuropatológico. Para tratar de desarrollar un estándar de oro, en 2001 los principales neuropatólogos europeos fundaron un consorcio llamado BrainNet Europe al que se han unido diecinueve bancos europeos. Esta organización estableció protocolos recomendados y directrices éticas para los bancos de cerebros europeos, aunque los bancos miembros no estén obligados a seguirlos.

BrainNet Europe proporciona un sencillo punto de contacto para cualquier persona que desee hacer uso de sus bancos miembros. Los investigadores de todo el mundo pueden solicitar tejido online, siempre que su proyecto tenga la aprobación ética. Además de sus colecciones de tejidos, BrainNet Europe mantiene una base de datos de los resultados clínicos asociados de sus cerca de 2.000 casos, que incluyen trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, así como controles. Sin embargo, el acceso a esta base de datos está restringido a los miembros del consorcio.

En Australia, los investigadores de neurociencia abordaron el problema formando la Australian Brain Bank Network (ABBN) en 2004. ABBN combina los inventarios de seis bancos regionales miembros en un único catálogo online de más de 2.500 cerebros de donantes adultos que tienen varias enfermedades. La mayoría de los casos incluyen historias clínicas, y unos pocos tienen datos longitudinales. Al igual que con BrainNet Europa, los investigadores de cualquier país pueden solicitar tejido de ABBN online. Hasta hace poco, Estados Unidos no tenía una red similar de bancos de cerebros de propósito general, a pesar de que ha estado desarrollando una rica colección de cerebros en particular con Alzheimer. En septiembre de 2013, tres institutos lanzaron una iniciativa conjunta llamada NeuroBioBank. Este proyecto une seis grandes repositorios a través de un portal web común, a los que se pueden unir otros bancos.

El proyecto NeuroBioBank pretende mejorar el acceso de los investigadores a una gran variedad de tejido cerebral. Para utilizar NeuroBioBank, los científicos presentan una solicitud online de tejidos; los seis centros revisan e indican si tienen materiales que responden. También en 2013, los centros adoptaron los mismos protocolos para la recolección, procesamiento

y almacenamiento de muestras de cerebro. Los registros clínicos asociados con cada muestra siguen un formato estándar y son cotejados en una sola base de datos. En un futuro cercano, estos tejidos de nueva incorporación serán listados en un catálogo en los que los investigadores pueden navegar.

NeuroBioBank apoya la colección de tejidos de personas que tienen una amplia gama de enfermedades, incluyendo enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, la enfermedad de Huntington, y la ELA; trastornos del neurodesarrollo como el autismo y el síndrome X Frágil; y psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Pero la iniciativa no financia la colección de cerebros con Alzheimer que se realiza a través de otro instituto. NeuroBioBank promueve también las donaciones cerebrales, en particular de las personas que murieron sin ninguna enfermedad del cerebro y muchas personas sanas han participado en estudios longitudinales a través del banco y donado sus cerebros para la investigación postmortem.

Iniciativas como éstas permitirán avanzar en el estudio de los trastornos cerebrales, haciendo más fácilmente disponible el tejido cerebral para los investigadores.

#### Referencias:

**Rogers M. "More Needed Than Ever, Brain Banks are Modernizing But Face Funding Crunch". *The ALS Forum*. 17 de Febrero de 2015.**

[http://www.researchals.org/page/4746/14323/?utm\\_source=ALS+Forum+e-Newsletter+Vol+122&utm\\_campaign=Newsletter+Vol+122&utm\\_medium=email](http://www.researchals.org/page/4746/14323/?utm_source=ALS+Forum+e-Newsletter+Vol+122&utm_campaign=Newsletter+Vol+122&utm_medium=email)

---

## TERAPIA CON CÉLULAS MADRE.

---

### CÉLULAS MADRE COMO MODELO Y TERAPIA PARA LA ELA: MITO O REALIDAD.

En los últimos años ha aumentado considerablemente el uso de modelos experimentales basados en el empleo de células madre con el objetivo de elucidar los mecanismos que conducen a la ELA. Los estudios preclínicos parecen mostrar resultados muy prometedores. Las células madre han comenzado a ser empleadas también en estudios clínicos con pacientes con ELA. Sin embargo, a pesar de los avances recientes, la aplicación de células madre como tratamiento de la ELA aún se encuentra en fases iniciales. En este artículo se muestran brevemente los últimos estudios puestos en marcha, así como los aspectos más polémicos sobre su uso terapéutico, tales como modo de administración, tipo de célula utilizada en el trasplante, etc.

Entre los tipos de células empleados en los estudios clínicos realizados en pacientes con ELA se incluyen las células madre neuronales (NSC), las mesenquimales (MSC) y las células mononucleares procedentes de médula ósea (BMNC).

Numerosos estudios realizados en modelos murinos de ELA han analizado el potencial terapéutico de las NSCs. Su trasplante parece ralentizar tanto el inicio como la progresión de la enfermedad así como prolongar la supervivencia, lo cual parece ser debido a una variedad de procesos entre los que se incluyen su capacidad para producir factores tróficos, preservar la función neuromuscular y reducir la astrogliosis e inflamación.

La compañía NeuralStem llevó a cabo recientemente un estudio clínico fase I (NCT01348451) con un tipo de NSCs denominadas NSI-566RSC HSSC que constituyen una línea celular procedente de la médula ósea de un feto abortado de 8 semanas de gestación. Los 12 pacientes reclutados recibieron 5 inyecciones unilaterales o bilaterales a nivel lumbar con 10.000 células/ inyección. Las células fueron trasplantadas mediante un dispositivo quirúrgico patentado por NeuralStem, que permite su liberación dentro de la médula espinal a una velocidad lenta y constante mediante micropunciones, reduciendo así al mínimo el trauma en la médula espinal ocasionado por la aguja. Todos los pacientes toleraron el tratamiento sin ninguna complicación. Durante los 18 meses de seguimiento tras el trasplante los pacientes no mostraron ninguna evidencia de aceleración de la progresión de la enfermedad debido a la interven-



ción. Un paciente mostró mejoría en su estatus clínico, aunque ese dato debe ser interpretado con cautela ya que este ensayo no fue diseñado para medir la eficacia del tratamiento.

En 2013 concluyó un segundo estudio fase I que confirmó la seguridad del sistema de inyecciones en la médula espinal a nivel cervical y toracolumbar. A finales de 2014 finalizó el estudio fase II (NCT01730716) con el objetivo principal de determinar la máxima dosis tolerada y cuyos resultados se esperan para inicios de 2015.

Otro tipo de células consideradas viables para terapia celular son las MSCs, las cuales pueden obtenerse de diferentes tejidos del propio paciente (principalmente de médula ósea) lo cual evitaría el posible rechazo tras el trasplante así como todo tipo de problemas éticos derivados del empleo de células embrionarias. El potencial regenerativo de estas células troncales adultas en órganos como hígado, músculo y corazón ha sido ampliamente estudiado y ha demostrado ser factible y seguro. En 2010 Mazzini et al, publicaron los resultados de un estudio fase I con 10 pacientes con ELA, en el que se confirmó que el trasplante de MSCs en la médula espinal era seguro. Dichos autores sugirieron el empleo de técnicas quirúrgicas como la empleada por NeuralStem para reducir eventuales efectos adversos debidos a la cirugía y la realización del trasplante en los segmentos cervicales de la médula ósea para mejorar el potencial beneficio terapéutico de las MSCs. En ese mismo año Karussis et al presentaron un estudio fase I/II llevado a cabo en 34 pacientes (15 con esclerosis múltiple intratable y 19 con ELA) los cuales recibieron por vía intratecal e intravenosa un total de 60-100x10<sup>6</sup> MSCs provenientes de la médula ósea. Los efectos adversos fueron de carácter leve (dolor de cabeza y fiebre principalmente), únicamente un paciente sufrió meningitis aséptica atribuida a los efectos de restos de dimetilsulfoxido en el medio de cultivo. La media en la puntuación en la escala ALSFRS, un instrumento que evalúa el status funcional de los pacientes con ELA, permaneció estable durante los primeros seis meses. Además se evaluó el efecto inmunoregulador de las MSCs trasplantadas, observándose cambios mayores que los inducidos tras el tratamiento con medicación convencional inmunomoduladora. La compañía BrainStorm ha puesto en marcha recientemente una serie de estudios con un tipo de MSC al que denominan NurOwn™ ([www.brainstorm-cell.com](http://www.brainstorm-cell.com)). Se trata de MSCs autólogas modificadas para que secreten factores neurotróficos. Dos estudios han concluido recientemente aunque todavía no han sido publicados. Un estudio

fase I/II (NCT01051882) cuyos datos se terminaron de recoger en marzo de 2013 y un estudio fase II (NCT01777646) con escalado de dosis (94 106/141 106/188 106 células) administradas mediante una única inyección intratecal y múltiples inyecciones intramusculares, con fecha estimada de fin de recogida de datos en octubre de 2014. Además actualmente hay en activo otro estudio fase II (NCT02017912) multicéntrico, randomizado, doble ciego, con placebo como control, llevado a cabo en 48 pacientes con ELA, con los objetivos de evaluar seguridad y eficacia del trasplante de las células NurOwn y que se estima finalizará en marzo de 2016.

Otro tipo de células estudiadas en terapia celular son las BMNC. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio fase I realizado con este tipo de células en España, en el hospital Universitario Virgen de Arrixaca en Murcia. El objetivo principal de dicho estudio fue valorar la seguridad de la infusión intraespinal de BMNC autólogas así como analizar la presencia de señales histopatológicas de neurotropismo celular. Los 11 pacientes con ELA reclutados recibieron un trasplante 46 2x10<sup>6</sup> BMNC de media (2,77 106 CD34+, 2,31x10<sup>6</sup> CD117 y 1,30 106 CD133) procedentes de la extracción de 60 ml de médula ósea de la cresta iliaca posterior. La infusión se realizó mediante una laminectomía en T3-T4 y empleando un dispositivo especialmente modificado que permitía liberar lentamente (3min/ml), con una aguja 22G para punción lumbar, las células dentro de la mayor parte de la superficie pial sin vascularización en el funículo espinal posterior, aproximadamente 1-2.5 mm desde la línea media y a una profundidad de 6 mm desde la superficie. Ninguno de los 11 pacientes experimentaron ningún efecto adverso grave relacionado con la intervención, además todos los efectos adversos no graves (definitivamente, probablemente o posiblemente relacionados con el tratamiento) fueron leves (grado  $\leq 2$ ) y muchos de ellos transitorios ( $\leq 2$  meses). No se observó una aceleración en la disminución de la CVF (capacidad vital forzada), o en la puntuación de las escalas ALSFRS, Norris o MRC (que mide la capacidad de contracción de los músculos). El análisis histopatológico de la médula espinal mostró un significativo mayor número de motoneuronas en los segmentos tratados respecto a los no tratados ( $4.2 \pm 0.8$  vs.  $0.9 \pm 0.3$  mns/sect). Además en los segmentos tratados se observaron que las motoneuronas estaban rodeadas de células CD90+ y no presentaban muestras de degeneración debida a la presencia de depósitos de ubiquitina. Esto sugiere que las BMNC son

capaces de injertar en el asta anterior de la medula espinal de pacientes con ELA, sobrevivir durante largo tiempo formando nidos perineuronales que protegen a las motoneuronas de neurodegeneración.

En resumen, aunque queda mucho trabajo por hacer, los resultados esperanzadores procedentes de estudios preclínicos y los estudios clínicos puestos en marcha permiten sentar las bases para seguir avanzando. Queda sin embargo por determinar en el futuro muchos aspectos, entre los que se incluirían el tipo celular más apropiado o el protocolo de administración de la terapia celular (lugar, modo y número de células) más seguro y eficaz que permita obtener los mejores resultados en el tratamiento de la ELA.

#### Referencias:

**Coatti et al. Stem cells for amyotrophic lateral sclerosis modeling and therapy: myth or fact? *Cytometry A*. 2015 Mar;87(3):197-211**

**Karussis et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010 October ; 67(10): 1187-1194.**

**Glass et al. Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a phase I trial in 12 patients. *Stem Cells*. 2012 Jun;30(6):1144-51.**

**Blanque M. et al Neurotrophic Bone Marrow Cellular Nests Prevent Spinal Motoneuron Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Pilot Safety Study. *Stem Cells*. 2012;30:1277-1285.**

---

## TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE NEURALES HUMANAS EN ELA: RESULTADOS INICIALES ENSAYO CLÍNICO DE FASE I.

La terapia celular se está convirtiendo en una potencial opción terapéutica en la ELA, aunque quedan por superar numerosos temas científicos, técnicos, éticos y normativos. Una de estas cuestiones fundamentales se refiere al tipo de células madre para ser utilizadas en terapia celular para la ELA. Las células donantes no sólo deben sobrevivir en el sistema nervioso central humano, sino que deben ser capaces de mejorar el estado fisiopatológico del tejido, posiblemente mediante la modulación de reacciones inflamatorias e inmunes locales y antagonizando los fenómenos tóxicos. No obstante, el primer requisito fundamental que las células madre deben cumplir en las aplicaciones clínicas se refiere a su seguridad.

En el artículo publicado a finales de Enero en

*Journal of Translational Medicine* por el grupo de Mazzini y colaboradores del Maggiore della Carità Hospital de la Universidad Occidental de Piamonte en Novara Italia, se presentan los primeros resultados de un ensayo clínico en Fase I clínica para la ELA. Se trasplantaron células madre neurales fetales grado GMP procedentes de abortos involuntarios naturales (hNSCs) en los cuernos anteriores de la médula espinal para examinar la seguridad tanto de las células como de los procedimientos neuroquirúrgicos en estos pacientes. El ensayo fue aprobado por el Instituto Superior de Sanidad y los competentes Comités Éticos y fue supervisado por un Consejo de Seguridad externa.

En el ensayo se trataron seis pacientes no ambulatorios. Tres de ellos recibieron 3 microinyecciones unilaterales de hNSCs en el tracto espinal lumbar, mientras que los restantes recibieron microinyecciones bilaterales (n = 3 + 3). Ninguno manifestó eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, a pesar de que los pacientes que recibieron el trasplante bilateral se les inyectaron casi 5 veces más de células y en un régimen mucho más suave de inmunosupresión en comparación con los ensayos anteriores.

No se observó aumento de la progresión de la enfermedad debido al tratamiento al menos hasta 18 meses después de la cirugía. Incluso, dos pacientes mostraron una mejoría transitoria de la subpuntuación en deambulación en la Escala de Calificación Funcional de la ELA (ALSFRS-R, de 1 a 2). Un tercer paciente mostró mejoría en la puntuación en la escala MRC para fuerza muscular del tibial anterior, que persistió durante 7 meses. Los dos últimos pacientes se negaron a la colocación de una sonda por gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) y a una ventilación invasiva y murieron 8 meses después de la cirugía debido a la progresión de la insuficiencia respiratoria. Las autopsias confirmaron que esto estaba relacionado con la evolución de la enfermedad.

En resumen, en este artículo se describe una terapia de células segura que permite el tratamiento en ensayos clínicos de grupos más grandes de pacientes de ELA en fase tardía, mientras se justifique una buena reproducibilidad. Estos ahora pueden llevarse a cabo en condiciones más estandarizadas, basadas en un repertorio más homogéneo de hNSCs con grado clínico. Además, el uso de tejido cerebral de abortos naturales involuntarios elimina las preocupaciones éticas que pueden derivarse de la utilización de material fetal.

#### Referencias:

**Mazzini L, et al. "Human neural stem cell transplantation in ALS: initial results from a phase I trial". *J Transl Med*. 2015;13:371.**

---

## BRAINSTORM RECIBE LA NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN PARA SU PLATAFORMA TECNOLÓGICA NUROWN™ DE LA OFICINA DE PATENTES DE ISRAEL.

BrainStorm Cell Therapeutics Inc. (NASDAQ: BCLI), una empresa líder en el desarrollo de tecnologías con células madre adultas para enfermedades neurodegenerativas, anunció el 9 de febrero que ha recibido la notificación de aprobación de la Oficina de Patentes de Israel para la solicitud de patente titulada "Aislamiento de poblaciones de celulares, métodos de generación, y usos de los mismos en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central". Esta patente se ha realizado conjuntamente con Ramot, empresa de transferencia de tecnología de la Universidad de Tel Aviv.

Esta patente recoge métodos para producir células secretoras de factores neurotróficos derivadas de células madre mesenquimales, y métodos de uso de estas células para el tratamiento de enfermedades neurológicas. Esta asignación de patentes en Israel amplía aún más el alcance geográfico de la propiedad intelectual de la empresa, están recibiendo peticiones similares de EE.UU., y se están tramitando solicitudes adicionales en otras partes del mundo. Dado el origen de esta tecnología en la Universidad de Tel Aviv y el fuerte compromiso con las operaciones en Israel, la empresa está feliz de que la Oficina de Patentes de Israel también haya reconocido la innovación de la plataforma de tecnología de NurOwn.

BrainStorm Cell Therapeutics Inc. es una compañía biotecnológica pionera en su género dedicada al desarrollo de terapias con células madre adultas derivadas de células autólogas de médula ósea para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. La compañía tiene los derechos para desarrollar y comercializar su tecnología NurOwn™ a través de un acuerdo de licencia exclusiva mundial con Ramot, la compañía de transferencia de tecnología de la Universidad de Tel Aviv. NurOwn™ se ha administrado a más de 30 pacientes con ELA en los ensayos clínicos llevados a cabo en Israel y se está analizando actualmente en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en los Estados Unidos.

### Referencias:

**"BrainStorm Receives Notice of Allowance for its NurOwn™ Technology Platform from Israel's Patent Office". BrainStorm Cell Therapeutics Inc.**  
<http://www.brainstorm-cell.com/index.php/news-events/338-february-9-2015>.

---

## CLÍNICA

---

### CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ELA: PERCEPCIONES, RECURSOS DE ADAPTACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD.

La definición de calidad de vida (QOL – quality of life) se ha realizado con bastante ambigüedad e inconsistencia, generalmente se describe como una construcción global que comprende el estado de salud del paciente, los tratamientos médicos y los resultados de sus intervenciones. QOL también incluye las reflexiones de los pacientes y las reacciones a aspectos no médicos de sus vidas como finanzas, trabajo, familia, amigos y otras circunstancias de su vida.

Al estudiar las diferencias individuales de la QOL desde la perspectiva del paciente, se define y se cuantifica dentro de este contexto general evaluando una QOL global, al investigar áreas subjetivas como necesidades, percepciones, experiencias, relaciones, trabajo, ocio y aplicando medidas objetivas de la función física. El término "QOL relacionado con la salud" se define normalmente de una manera más estricta como la medida de la salud física del paciente y la adecuada valoración funcional realizada por el facultativo e intervención pero sin enfatizar en el sufrimiento y la percepción de la enfermedad del paciente. La evaluación de la QOL en la ELA está ganando la atención en los ensayos clínicos. El primer objetivo del estudio realizado por Nelson y colaboradores del departamento de Neurología de la Universidad de Medicina Baylor en Houston (Texas, EE.UU.) fue evaluar y comparar la QOL en dos grupos de pacientes con ELA: aquellos con un informe más positivo de calidad de vida y aquellos más negativos. El segundo objetivo fue examinar las similitudes y diferencias entre los dos grupos de pacientes con ELA y evaluar los efectos de factores físicos, demográficos y psicosociales, percibidos por el paciente, en QOL.

Un centenar de pacientes con ELA participaron en este estudio transversal y descriptivo, realizado en una clínica de ELA. La calidad de vida se clasificó de dos maneras: (1) una cuestión global sobre la calidad de vida presente, dando cuatro opciones (la vida no podría ser mejor, por lo general buena, a veces buena, y no buena), que los investigadores dividieron en dos grupos: el de calidad de vida más positiva y la calidad de vida más negativa y (2) las respuestas de los

pacientes a un cuestionario abierto de 25 ítems generado internamente. Además, la Escala Appel de Calificación de ELA cuantificó objetivamente los datos de la fuerza física y funcionamiento. Los resultados de cien pacientes (68 hombres y 32 mujeres) con una edad media de 58,2 años (intervalo, 29-82) que participaron en el estudio se recogieron en la revista *Journal of Palliative Medicine*. La duración media de la enfermedad fue de 1,9 años (intervalo, 0,08-15). Los pacientes que informaron de una calidad de vida más positiva eran más jóvenes, tenían una duración de la enfermedad más corta y experimentaron una gravedad de la enfermedad menor ( $p < 0,05$ ). Aquellos con una QOL más positiva informaron de un mejor estado financiero y de menos estrés sobre las características de su enfermedad ( $p < 0,05$ ).

Las características de la enfermedad influyen en la calidad de vida de los pacientes con ELA, pero no son las únicas preocupaciones. Cuando se evalúa la calidad de vida en pacientes con ELA, las características singulares de los factores psicosociales, rasgos de personalidad y factores espirituales, además de síntomas de la enfermedad, se deben identificar y discutir con los pacientes y sus familias a lo largo de la enfermedad.

#### Referencias:

**Nelson ND, et al.** "Quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: perceptions, coping resources, and illness characteristics". *J Palliat Med.* 2003 Jun;6(3):417-24.

---

## LA PERCEPCIÓN DE LA ENFERMEDAD, DEL ESTADO DE ÁNIMO Y DE LA SALUD ESTÁN RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ELA.

AEn la ELA, cuando la enfermedad progresa, los pacientes se enfrentan al aumento de discapacidades físicas que conducen a una completa parálisis, fallo respiratorio y la incapacidad para hablar y deglutir. La discapacidad física puede terminar en lo que se conoce como el estado de enclaustramiento en el que un cerebro sano está encerrado en un cuerpo paralizado. Dadas estas características de la enfermedad, mejorar la calidad de vida es uno de los objetivos principales en el tratamiento. Las personas sanas y los profesionales sanitarios asumen que la calidad de vida es deficiente y que surgen estados de ánimo depresivos especialmente con la progresión de la enfermedad. Sin embargo,

existen estudios que sugieren que la depresión clínica o los síntomas depresivos importantes no son comunes en los pacientes con ELA y que la mayoría de los pacientes se adaptan al estrés asociado con la enfermedad en todas las fases. No obstante los estudios sobre la calidad de vida de los pacientes con ELA están muy influidos por el tipo de medida usado.

En el artículo publicado por Miglioretti del departamento de Psicología de la Universidad de Milán-Bicocca, en Italia, dividieron a pacientes con ELA en dos grupos en función de la representación de su enfermedad e identificaron, entre los dos grupos, las diferencias entre el estado funcional, estado de ánimo y calidad de vida. Para ello reclutaron setenta y cuatro pacientes con ELA de diferentes regiones de Italia, después de haber asistido a consultas multidisciplinares. El deterioro funcional de los pacientes fue evaluado por la Escala Funcional de la ELA, así como por la Puntuación Bulbar y la Capacidad Vital Forzada. Las características psicológicas y la calidad de vida de los pacientes con ELA se evaluaron mediante el perfil del estado anímico, el cuestionario de Percepción de la Enfermedad y el Cuestionario de Salud SF-36.

Sólo algunos de los pacientes ELA estudiados mostraron calificaciones críticas del estado de ánimo. En general, la percepción de la calidad de vida, el estado de ánimo y las dimensiones relacionadas con la representación de su enfermedad parecen estar correlacionadas con el estado funcional y la capacidad respiratoria. La agrupación de los pacientes en función de la representación de la enfermedad permitió destacar que los pacientes con ELA se pueden dividir en dos grupos: los adaptados y no adaptados. Los pacientes de los dos grupos, difirieron en su capacidad respiratoria, así como en su estado de ánimo y la salud relacionados con la calidad de vida.

Este estudio apoya el Sentido Común Modelo (CSM) de la representación de la enfermedad. Sus reacciones psicológicas a la enfermedad y la calidad de vida no sólo dependen de la gravedad de la enfermedad sino también de la forma en que la enfermedad les influye. Por lo tanto, el CSM podría convertirse en el marco teórico de las intervenciones psicológicas en pacientes con ELA.

#### Referencias:

**Miglioretti M, et al.** "Illness perceptions, mood and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis". *J Psychosom Res.* 2008 Dec;65(6):603-9.

---

## ADAPTACIÓN EMOCIONAL EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA.

A lo largo de los años, las evidencias que apoyan la visión de la ELA como una enfermedad multisistémica, que no sólo implica déficit motor, han aumentado. El deterioro cognitivo, especialmente el que afecta a las funciones frontales se ha encontrado en un 5-50% de los pacientes dependiendo del tipo de test aplicado. Una pequeña proporción 5-15% reúne los criterios diagnósticos de una demencia frontotemporal. Muchos factores relacionados o no con la discapacidad interactúan para causar profundos efectos en las vidas de individuos con discapacidad crónica.

A pesar del devastador deterioro motor, varios estudios sugieren que un número significativo de pacientes con ELA mantiene una buena adaptación psicosocial, una buena percepción de calidad de vida no relacionada con su estado físico, lo que se conoce como "paradoja de la discapacidad" y que se refiere al hecho de que las personas con discapacidades graves y persistentes relatan una buena calidad de vida. Los pacientes con ELA presentan cambios en sus prioridades en relación con aspectos sociales. Con la progresión de la enfermedad, los pacientes con ELA mencionan a la familia y el contacto social más frecuentemente como factores determinantes de su percepción de calidad de vida que los controles sanos. En el artículo publicado por Lulé de la Sección de Neurofisiología de la Universidad de Ulm, Alemania, investigan si es específico en la ELA o es una característica más general de una enfermedad terminal. La adaptación psicosocial se investigó en 30 pacientes con ELA, 29 pacientes con cáncer en tratamiento paliativo y 29 controles sanos emparejados por edad, género y nivel de educación. Ambos grupos de pacientes tienen un pronóstico negativo comparable, con diferentes etiologías.

La calidad de vida subjetiva (SQOL), el grado de los síntomas depresivos y de adaptación fueron evaluados como medidas del ajuste psicosocial, y también se describieron distintos factores de personalidad. Los pacientes con ELA y con cáncer mostraron una buena adaptación psicosocial, la calidad de vida subjetiva y los niveles de depresión no difirieron significativamente, presentando ambos grupos de pacientes una buena SQOL. El nivel de síntomas depresivos leves en ambos grupos de pacientes fue similar y ninguno mostró depresión clínica relevante. Sin embargo, los pacientes con ELA mostraron menos estrategias de afrontamiento activo que los pacientes con cáncer que fueron explicados por las diferencias de género. En defi-

nitiva, ambos grupos de pacientes mostraron un comparable ajuste psicosocial a su enfermedad. En general, en los pacientes con enfermedades terminales la respuesta psicológica al pronóstico no se asocia con cambios neurobiológicos (por ejemplo, asociados con el déficit subclínico en ELA) o con deterioro físico.

### Referencias:

**Lulé D, et al. "Emotional adjustment in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)". *J Neurol.* 2012 Feb;259(2):334-41.**

---

## EL IMPACTO DEL DETERIORO FÍSICO EN EL BIENESTAR EMOCIONAL EN ELA.

El impacto del deterioro físico en el bienestar psicológico y en la calidad de vida en la ELA ha sido objeto de controversia en los últimos años. Existen evidencias de que la calidad de vida subjetiva en pacientes con ELA es relativamente buena, sin relación con el estado de funcionamiento físico. Otros estudios, sin embargo, muestran una correlación de débil a moderada entre la severidad de la enfermedad y el bienestar emocional. En 1999 se desarrolló el Cuestionario de Valoración de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSAQ-40), que no se adaptó a las medidas existentes sino que se diseñó específicamente para la enfermedad mediante la exploración de entrevistas en profundidad de pacientes con ELA, constituyendo en la actualidad una herramienta estándar y perfectamente establecida del estado de la salud en la ELA. El objetivo de Abdulla del Centro Alemán de Enfermedades Neurodegenerativas en Magdeburg, y sus colaboradores, fue analizar el impacto de la discapacidad física en el bienestar emocional cuando se evalúa específicamente la enfermedad y visto a través de los ojos del paciente con una evaluación clínica adicional. Los resultados de este trabajo se publicaron en Junio de 2014 en Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. Las emociones más frecuentes que afligen a los pacientes son las preocupaciones sobre el futuro, ser una carga, sentimientos de no tener libertad y de desesperanza sobre el futuro. Mediante el Cuestionario de Valoración de la ELA (ALSAQ-40) se evaluó el estado emocional de 121 pacientes, el estado físico se evaluó mediante la Escala Ampliada de Calificación Funcional de la ELA (ALSFRS-R), la escala de disnea de Borg y mediante el examen clínico de la fuerza muscular y la función pulmonar. Los resultados estadísticos en los análisis de regresión múltiple y correlación mostraron que



la discapacidad física y la tasa de progresión del deterioro físico en la enfermedad tuvieron un impacto significativo y explican un 23,5% de la varianza en el bienestar emocional ( $R^2$  ajustado = 0,22). La función pulmonar y la sensación de disnea se correlacionan significativamente con un débil a moderado nivel de bienestar emocional y existe también una tendencia a la significación en la correlación con la fuerza muscular de las extremidades superiores.

Para concluir, los resultados publicados, empleando instrumentos de medida específicos para los pacientes de la enfermedad revelaron un impacto moderado del deterioro físico en relación al bienestar emocional. Este estudio desafía la "paradoja de la discapacidad" y los resultados pueden apoyar la necesidad de proporcionar una prestación de cuidados adecuada para los pacientes de ELA. Se necesitaría investigar como podría mejorar el estado emocional de los pacientes y cuidadores, incluyendo la atención adecuada con dispositivos que alivien el estrés causado por la progresión de la enfermedad.

#### Referencias:

**Abdulla S, et al. "The impact of physical impairment on emotional well-being in ALS". *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014 Sep;15(5-6):392-7.**

---

## CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON ELA.

El deterioro progresivo de los pacientes con ELA genera un gran impacto sobre su calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La medida del nivel de CVRS tiene una creciente importancia como estimador del resultado de los programas e intervenciones en el ámbito sanitario. Si bien no existe acuerdo acerca de la definición del concepto de CVRS, la mayoría de los autores coinciden en que es un concepto subjetivo y multidimensional, en el que se considera que la salud no implica solo la ausencia de enfermedad, sino que también se asocia a otros factores. Las dimensiones más relevantes que se relacionan con la CVRS son: el funcionamiento social, físico y cognitivo; la movilidad y el cuidado personal, y el bienestar emocional. Esta definición parte de la percepción que tiene el individuo sobre su propia salud y es utilizada con frecuencia como sinónimo del concepto de salud autopercebida.

En el estudio publicado en la revista *Neurología* por Sánchez-López de la Facultad de Psicología de

la Universidad de La Laguna en Tenerife, España, se evalúa la CVRS en una muestra de pacientes diagnosticados de ELA y se pretende estimar la capacidad predictiva de un conjunto de variables sociodemográficas en las distintas dimensiones que conforman el cuestionario. Para ello se evaluó a un total de 63 pacientes diagnosticados de ELA, a través de un cuestionario sociodemográfico y del cuestionario genérico de salud SF-36. Se estudiaron variables sociodemográficas como sexo, edad, existencia de cuidador, situación laboral y tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad.

El cuestionario SF-36 muestra una correlación positiva entre las diferentes dimensiones que la componen lo que demuestra su fiabilidad. Las puntuaciones medias obtenidas en cada una de las dimensiones del SF-36 son mayores en hombres que en mujeres, aunque esta diferencia es significativa solo en la dimensión Rol Físico, de tal forma que son los hombres quienes perciben menor interferencia en el trabajo y en las actividades de la vida diaria. En esta misma dimensión también aparecen diferencias significativas con respecto a la edad. Los participantes de edades comprendidas entre 56 y 66 años (rango medio) perciben menos dificultades en esta dimensión.

En la Función física las diferencias significativas están relacionadas con la variable situación laboral, presentando las mejores puntuaciones los jubilados/as y aquellos pacientes que no necesitan cuidador. Estos resultados contrastan con los obtenidos para las dimensiones correspondientes a la Función social, Rol emocional y Salud mental, lo que contribuye a reforzar el concepto de la «paradoja del bienestar» descrita para esta enfermedad. En estas dimensiones también se obtienen diferencias significativas en algunas de las variables sociodemográficas analizadas. En Función social y Salud mental son los más jóvenes y los que están de baja transitoria y/o permanente los que perciben menor interferencia en la vida social y mayor bienestar general.

En general es el grupo de pacientes de menor edad (menos de 56 años) quienes presentan puntuaciones medias más altas en la mayoría de las dimensiones del SF-36. Con respecto a las variables que explican las puntuaciones obtenidas en este cuestionario, se aprecia que es la existencia del cuidador la que determina gran parte de las puntuaciones obtenidas. En este sentido, el paciente que no necesita cuidador se percibe con mejor CVRS que aquellos que sí lo necesitan. Por lo tanto, parece que es esta variable la mejor predictora de la calidad de vida autopercebida por parte del paciente, al explicar la mayor parte de la varianza de la prueba.

Estos resultados confirman la capacidad del SF-36 como medida válida y fiable de la CVRS para pacientes con un diagnóstico de ELA, que discrimina entre pacientes con diferentes estados de salud según su nivel de dependencia. También podrían estar indicando que, ante la ausencia de procedimientos terapéuticos de efectividad demostrada para el tratamiento de la ELA y ante la escasa disponibilidad de terapias que logren modificar el curso clínico de esta enfermedad, la medida de la CVRS puede ser una estrategia útil, válida y práctica para recoger la respuesta a los tratamientos sintomáticos y a las intervenciones rehabilitadoras que contribuyen a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Pone a disposición de políticos sanitarios y profesionales el perfil de necesidades de estos pacientes y sus familias para una mejor adecuación de estrategias terapéuticas que mejoren y optimicen su CVRS.

#### Referencias:

**Sánchez-López CR, et al. "Health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Neurologia*. 2014 Jan-Feb;29(1):27-35. [Article in Spanish]**

---

### ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO GRUPAL SOBRE GESTIÓN DE CASOS DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES Y DEL ESTRÉS DEL CUIDADOR EN LA ELA.

No existe aún una cura para la ELA y el tratamiento se limita a un cuidado neuropaliativo óptimo, que se anticipa a la imparable progresión de la debilidad muscular y sus consecuencias en la participación de las actividades diarias. En los Países Bajos, conforme a las directrices internacionales la mayoría de los pacientes con ELA están apoyados por uno de los equipos específicos que proporcionan cuidados multidisciplinarios proactivos. Los cuidados neuropaliativos son diversos y complejos y se sabe a partir de la práctica clínica y de las evaluaciones de la calidad de vida (QOC) de los pacientes y cuidadores, que la atención en la ELA no siempre se dirigen adecuadamente a las necesidades de los pacientes y de sus cuidadores. Los programas de gestión de casos se han sugerido como una estrategia innovadora para optimizar la calidad de la atención y de este modo mejorar la satisfacción del paciente, del cuidador y su calidad de vida (QOL), estos programas a menudo están dirigidos a pacientes con enfermedades potencialmente mortales. En el estudio presentado por Creemers y sus colaboradores del Centro de

ELA de los Países Bajos, en Utrecht y publicado a principios de 2014 en la revista *Neurology* investigan el valor añadido de la gestión de casos al cuidado multidisciplinar de la ELA.

Los investigadores llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorio (ECA) grupal multicéntrico con el equipo de atención multidisciplinario de ELA como unidad de asignación aleatoria. Durante 12 meses, los pacientes con ELA y sus cuidadores recibieron a un gestor de casos, más la atención habitual o únicamente la atención habitual. Las medidas de los resultados se realizaron mediante el cuestionario de Evaluación de la ELA de 40-items (ALSAQ-40), el dominio de la función emocional (EF); el Índice de Esfuerzo del Cuidador (IEC); y la puntuación QOC. Estas medidas fueron evaluadas al inicio y a los 4, 8 y 12 meses.

La gestión de casos no dio lugar a ningún cambio en la ALSAQ-40 EF, IEC, o QOC desde el inicio hasta los 12 meses. Las puntuaciones ALSAQ-40 y EF de ambos grupos fueron similares al inicio del estudio y no cambiaron con el tiempo ( $p = 0,331$ ). Las puntuaciones del IEC en ambos grupos aumentaron significativamente ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes con ELA de ambos grupos calificaron su QOC percibida al inicio del estudio con una puntuación media de 8, que no cambió significativamente durante el seguimiento.

En el contexto de los equipos de atención multidisciplinarios en ELA, la gestión de casos parece no conferir ningún beneficio para los pacientes con ELA o sus cuidadores. Este estudio proporciona un nivel de evidencia de clase III (evidencia que proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados) sobre que la gestión de casos además de una atención multidisciplinaria en la ELA no mejora significativamente la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Estos datos no apoyan la implementación de la gestión de casos como parte de la atención en la ELA. Debido a que los sistemas de cuidado sanitario varían considerablemente entre países, al igual que el tipo de implementación de la atención multidisciplinaria en la ELA, los diseños de estas investigaciones promueven proyectos futuros de investigación de programas de gestión de casos en otros países, así como proyectos fuera del contexto de equipos especializados en ELA. Tales estudios determinarán el efecto de los modelos de gestión de casos en la atención de la ELA.

#### Referencias:

**Creemers H, et al. "Cluster RCT of case management on patients' quality of life and caregiver strain in ALS". *Neurology*. 2014 Jan 7;82(1):23-31.**

---

## ESTUDIOS CLÍNICOS.

---

### EVIDENCIAS ELECTROFISIOLÓGICAS Y DE IMÁGENES DE LA COLUMNA VERTEBRAL PARA LA DISFUNCIÓN SENSORIAL EN LA ELA.

La ELA es la enfermedad de la neurona motora más común caracterizada por la degeneración de la neurona superior e inferior. Muestras anatomopatológicas postmortem han revelado también degeneración de fibras sensoriales pero en menor medida que en los axones motores y se ha sugerido que el sistema sensorial podría estar también afectado, aunque la degeneración esté menos avanzada en el momento de la muerte. La prevalencia de la deficiencia sensorial en una etapa temprana de la ELA todavía se discute y es difícil establecer una relación entre las alteraciones anatómicas y funcionales de las rutas sensoriales en ELA puesto que se basan en SEPs (potenciales evocados somatosensoriales) que dependen de las vías periféricas aferentes y de la excitabilidad córtico-subcortical. El objetivo del estudio fue el de investigar las propiedades anatomofuncionales de las vías sensoriales en pacientes con ELA, combinando imágenes con tensor de difusión (IDT) de la médula y potenciales evocados somatosensoriales. Los resultados se publicaron en la revista *BMJ Open* en febrero por Caroline Iglesias de la Universidad de la Sorbona en París.

El ensayo caso-control fue desarrollado en el centro de especialidades de ELA y en el laboratorio de imagen biomédica en París, Francia. Para ello, se reclutó a un grupo bien caracterizado de 21 pacientes con ELA con discapacidad moderada (con una puntuación media en la escala ALSFRS, de  $39.3 \pm 1.0$ ) y sin señales sensoriales clínicas y un grupo control de 21 sujetos sanos emparejados por género y edad. Las medidas de los resultados se realizaron mediante anisotropía fraccional y difusividad de la columna dorsal a nivel C5-T1 (métrica IDT) y los SEP tras una estimulación nerviosa mediana y cubital (latencia y amplitud de los componentes N9 y N20).

Unas métricas IDT anormales indican daños anatómicos de las fibras sensoriales ascendentes en  $\sim 60\%$  de los pacientes ( $p < 0,05$ ). Los datos brutos de SEP (mV) fueron menores en  $\sim 40\%$  de los pacientes, pero la diferencia con los sujetos sanos no fue significativa ( $p > 0,16$ ). Su normalización respecto a la actividad preestímulo reforzó la diferencia entre los grupos ( $p$

$< 0,05$ ) y permitió la identificación de  $\sim 60\%$  de pacientes con valores anormales. De acuerdo a la latencia N9, el tiempo de conducción periférica era normal en los pacientes ( $p > 0,32$ ), pero basándose en la latencia N20, se encontró que el tiempo de conducción central (entre la médula espinal y el cortex parietal) era más lento ( $p < 0,05$ ). También, se encontró una correlación significativa entre las métricas IDT y la amplitud N9 ( $p < 0,05$ ). Los valores alterados de SEP se correlacionaron con la duración de la enfermedad ( $p < 0,05$ ). En conjunto, las imágenes de la columna y la electrofisiología ayudaron a identificar  $\sim 85\%$  de los pacientes con defecto sensorial subclínico mientras que los métodos por separado revelaron valores anormales en  $\sim 60\%$ .

La combinación de los dos métodos sugiere que se han subestimado las deficiencias sensoriales en las primeras etapas de la ELA. Estos resultados muestran por primera vez el interés de combinar la electrofisiología y la formación de imágenes para evaluar la participación del sistema no-motor en la ELA.

#### Referencias:

**Iglesias C, et al. Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open*. 2015 Feb 24;5(2) :e007659.**

---

### PÉRDIDA DE PESO, DISFAGIA, E INGESTIÓN DE SUPLEMENTOS EN PACIENTES CON ELA: IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA Y OPCIONES TERAPÉUTICAS.

La pérdida de peso es una característica frecuente en la enfermedad de la neurona motora. No sólo ocurre asociada a la disfagia sino que también se debe a razones específicas de la enfermedad que todavía no se conocen completamente. Se sabe que la pérdida de peso y un índice de masa corporal bajo (IMC) son factores pronósticos negativos para la supervivencia en la ELA. Una dieta prolonga la supervivencia en ratones transgénicos ELA, sin embargo, la administración de suplementos nutricionales altos en calorías o la realización de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) en caso de pérdida de peso no se realiza con suficiente anticipación, ni frecuencia. En cambio, la automedicación con suplementos dietéticos, también llamados "nutricéuticos" o "alimentos funcionales" se ha

popularizado entre los pacientes con ELA y de acuerdo con la literatura son empleados hasta por un 80% de los pacientes.

En el estudio presentado en la revista *BMC neurology* por Körner y colaboradores de la Universidad Médica de Hannover en Alemania se investigaron las posibles causas de la pérdida de peso en la ELA, su impacto en el estado de ánimo y calidad de vida (QOL) y el beneficio de suplementos dietéticos con alto valor calórico u otros, así como la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).

Se entrevistaron a 121 pacientes con ELA que respondieron cuestionarios estandarizados (Beck Depression Inventory - II, el cuestionario genérico de salud SF36, escala ALSFRS-R). Dos años después de la encuesta inicial se realizó una entrevista de seguimiento.

En la cohorte ELA del estudio, el 56,3% de los pacientes sufrió pérdida de peso. La pérdida de peso tuvo un impacto negativo en la calidad de vida y se asoció con una menor supervivencia. Los pacientes que tomaron suplementos nutricionales altos en calorías respectivamente teniendo un PEG manifestaron haber tenido un gran beneficio en cuanto a la estabilización del peso y/o a la calidad de vida (QOL).

Un 38.2% de los pacientes experimentaron una pérdida significativa de peso sin sufrir disfagia. Para aclarar las razones de la pérdida de peso en estos pacientes, se compararon con los pacientes sin pérdida de peso. Los dos grupos no difirieron en cuanto a la gravedad de la enfermedad, la depresión, la demencia frontotemporal o fasciculaciones, pero los pacientes con pérdida de peso tuvieron más a menudo un incremento en su trabajo respiratorio. La pérdida de peso es un problema grave en la ELA y no siempre se puede atribuir a la disfagia.

De acuerdo con los resultados de este trabajo los efectos de los suplementos nutricionales altos en calorías y PEG son a menudo más altos de lo esperado. Los profesionales de la salud y los médicos deberían fomentar el tratamiento sintomático de la pérdida de peso (suplementos nutricionales altos en calorías y/o PEG) ofreciéndose con mayor frecuencia. Aunque todavía se necesita una futura confirmación de los beneficios mediante estudios prospectivos y una evaluación de la seguridad y eficacia de numerosos suplementos dietéticos para autorizar las recomendaciones apropiadas.

#### Referencias:

**Körner S, et al. "Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options". *BMC Neurol.* 2013 Jul 12;13:84.**

## PARÁMETROS FISIOLÓGICOS DE LA RESPIRACIÓN E IMPACTO DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA (VNI) EN PACIENTES CON ELA.

La ELA, como consecuencia del deterioro progresivo de los músculos respiratorios, a menudo causa insuficiencia respiratoria crónica, indicado por una hipercapnia (elevados niveles de CO<sub>2</sub> en sangre). El estudio, cuyos resultados se publicaron en la revista *Pneumologie* por el Dr. Czudaj y colaboradores analizan los parámetros fisiológicos de la respiración en pacientes con ELA a través del tiempo y también las variables que influyen en el tiempo de supervivencia. En este estudio observacional se analizaron los datos de parámetros fisiológicos (función respiratoria, niveles de gases en sangre y respiración durante el sueño), así como la tasa de supervivencia (de acuerdo con Kaplan-Meier) de 85 pacientes con ELA que permanecieron en la Clínica de Neumología, Medicina del Sueño y Cuidados Intensivos en Hannover, Alemania, durante el período del 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2007.

Después de que se les diagnosticase ELA, todos los pacientes se sometieron a diagnósticos neurológicos estandarizados y durante el período de observación, procedimiento que se repitió cada 3-6 meses. Si se detectaba hipercapnia (presión parcial de dióxido de carbono pCO<sub>2</sub> >45 mm Hg), se prescribía una ventilación no invasiva (VNI) a los pacientes.

En el curso del estudio, los parámetros de la función respiratoria CVI (capacidad vital inspiratoria) y el VEF1 (volumen espiratorio forzado después de 1 segundo) demostraron una reducción significativa del 14-15% por año. La mitad de los pacientes murieron en los 3,1 años siguientes al diagnóstico de ELA. La CVI y el VEF1 no tuvieron impacto en el tiempo de supervivencia. Por el contrario, la pCO<sub>2</sub> se correlacionaba negativamente con el tiempo de supervivencia. El período entre el diagnóstico de la ELA y la manifestación de la hipercapnia fue de 1,9 +/- 2,4 años. A pesar de una indicación clara, algunos de los pacientes no usaban la VNI o no la aceptaron (19 pacientes, 22%). Veintiocho pacientes (33%) comenzaron la VNI con un buen cumplimiento. La tasa de supervivencia de los pacientes con VNI fue de 1,27 años de media, después de la medición inicial de la hipercapnia. El tiempo de supervivencia de pacientes con hipercapnia sin VNI fue sólo de 0,12 años. La hipercapnia tiene un impacto significativo en

el pronóstico de los pacientes con ELA. En el caso de CVF (hipercapnia), el tiempo de supervivencia de los pacientes con ELA se redujo significativamente, sin embargo, la VNI fue capaz de aumentar significativamente el tiempo de supervivencia de los pacientes ELA con hipercapnia.

#### **Referencias:**

**Czudaj KP, et al. "Physiological parameters of breathing and the impact of non-invasive ventilation (NIV) on patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS)". *Pneumologie*. 2009 Dec;63(12):687-92.**

---

### **COSTES SOCIO-ECONÓMICOS Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON ELA EN ESPAÑA.**

La ELA es un proceso que conduce a la incapacidad funcional del individuo en un período relativamente corto de tiempo, con una limitación muy importante de la autonomía y que afecta a la calidad de vida. López-Bastida y colaboradores del Servicio Canario de Salud de Tenerife en España quisieron determinar la carga económica (costes directos e indirectos), así como la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con ELA en España. Anteriormente, estudios realizados por la Red Epidemiológica de Investigación de Enfermedades Raras Española (REpIER) obtuvieron una estimación global de una prevalencia mínima de 2/100,000 habitantes en los registros de los diferentes hospitales de distintas regiones españolas.

Los resultados del estudio transversal que se llevó a cabo en 63 pacientes con ELA durante el año 2004, se recogieron en un artículo publicado en la revista Amyotrophic Lateral Sclerosis. La evaluación retrospectiva de la utilización de los recursos se obtuvo a través de cuestionarios completados por los pacientes y/o los cuidadores de los pacientes. El método utilizado fue un estudio del coste de la enfermedad sobre la base de una perspectiva social, la CVRS se evaluó mediante el EQ-5D. El coste medio anual por paciente con ELA se estableció en 36,194 euros. Las categorías más importantes de los costes correspondían a los de asistencia y cuidados no estructurados, jubilación anticipada, medicamentos y dispositivos ortopédicos. La media del índice de puntuación EQ-5D fue de 0,18 y la media de la puntuación EQ-5D VAS de 29, la CVRS de los pacientes por tanto fue muy baja

y está sustancialmente influida por el grado de severidad de la ELA.

Considerar los costes relacionados con el cuidado para hacer frente a las discapacidades de los pacientes, así como los elevados costes indirectos que resultan de la jubilación anticipada en los pacientes con ELA, deben convertirse en una prioridad para las autoridades de salud en España. Los cuidados diarios que requieren los pacientes son realizados normalmente por la propia familia, lo que implica el aumento de las limitaciones en la calidad de vida de la familia representando globalmente un importante coste económico.

#### **Referencias:**

**López-Bastida J, et al. "Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain". *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Aug;10(4):237-43.**



---

## NOVEDADES EN AYUDAS TÉCNICAS

---

### UNA NUEVA APLICACIÓN QUE USA LAS PROPIAS VOCES DE LOS PACIENTES DE ELA CON DIFICULTADES EN EL HABLA LES AYUDA A COMUNICARSE.

La empresa británica Terapia Box ha lanzado recientemente la primera aplicación para los pacientes con ELA que han comenzado a perder su capacidad de hablar. La aplicación fue diseñada para sustituir los conversores estándar de texto a voz por un sintetizador basado en la propia voz del paciente. La aplicación Predictable 4 ha entrado en el programa ModelTalker, a un coste de 140 dólares al año, como una manera de ayuda a los pacientes con ELA y otras enfermedades discapacitantes para mantener una comunicación efectiva y un sentido de independencia. El programa ModelTalker fue diseñado por un equipo de investigación dirigido por Tim Bunnell, Ph.D. en el Laboratorio de Investigación del habla Nemours en Wilmington, DE, con el fin de proporcionar una nueva solución para influir positivamente en la vida de las personas que luchan con problemas de comunicación. Es la primera aplicación de iOS que entra en este campo sin explorar y que utiliza las voces reales de los pacientes para comunicarse.

“La voz de cada uno es personal; define lo que somos y es parte de lo que nos hace únicos como seres humanos”, añadió el co-fundador de Terapia Box, Rebecca Bright. Anteriormente, los que no podían hablar, por cualquier razón, podían utilizar una herramienta de comunicación “fuera de la plataforma” que ofrece una voz genérica, que en muchos casos no refleja la edad o el dialecto local de la persona. La voz sintética de Stephen Hawking, por ejemplo, tiene un acento americano. La última aplicación permite que estas personas puedan utilizar su propia voz o una aproximación de su voz, por lo que continúan sonando auténticamente como ellos mismos cuando no tienen la capacidad de comunicarse verbalmente”.

Ya está en uso, con un paciente de ELA que ha sido uno de los primeros en probarlo en lugar de usar una voz robótica para comunicarse. Utilizando Predictable durante más de 20 meses mientras él todavía era capaz de hablar creó una voz ModelTalker. Comentó que el uso de Predictable con ModelTalker fue “liberador”. Otra paciente que sufre de discapacidades del desarrollo que provocaron un deterioro del len-

guaje, decidió utilizar la aplicación y emplear su propia voz en el laboratorio del habla Nemours. Con la ayuda de su hermano, registró alrededor de 800 frases con el programa para crear una voz sintética.

“El software permite mezclar el tono y las características únicas del discurso de la paciente con el habla inteligible del hermano, creando así una voz ModelTalker que permitirá a la paciente conversar y transmitir su identidad vocal”, explicó Bunnell. “Es muy gratificante poder proporcionar voces ModelTalker en la aplicación. Además, como sistema de atención médica pediátrica en una importante población con necesidades especiales, Nemours siempre está buscando maneras de llegar a niños que puedan beneficiarse de las nuevas tecnologías de asistencia. Es emocionante ver que los esfuerzos de investigación van desde el laboratorio al iPad”.

Aplicaciones como ModelTalker de Terapia Box son algunas de las hazañas más importantes de la investigación y de la programación en asistencia sanitaria, ya que proporcionan a los pacientes con discapacidad una perspectiva positiva, que se ha demostrado una y otra vez ser crucial en la obtención de resultados más favorables para la enfermedad.

#### Referencias:

**Mateus, L. "New App Uses ALS Patients with Speech Disabilities' Own Voices to Help Them Communicate". *ALS news today*. 13 de Febrero de 2015. <http://alsnewstoday.com/2015/02/13/new-app-uses-patients-with-speech-disabilities-own-voices-to-help-them-communicate/>**

---

## BJOY RING WIRELESS.

Mi nombre es Joaquín Romero, soy afectado de esclerosis múltiple desde hace 25 años y arquitecto técnico de profesión. Recuerdo que en 1990, cuando me diagnosticaron la enfermedad, se hablaba de lo mucho que se estaba investigando la esclerosis múltiple y de los grandes avances médicos que había. En 2002 constituí con mi hermano Borja la empresa BJ Adaptaciones, con el fin de que muchas personas pudieran aumentar su autonomía y mejorar su calidad de vida, a través del empleo de la tecnología de apoyo. Realmente es a lo largo del 2014, cuando he podido descubrir una de las ayudas más valiosas: el BJOY Ring Wireless. Hace 2 años expliqué al equipo de BJ Adaptaciones que notaba dificultad para controlar bien

el mouse del ordenador, el teléfono móvil y la tableta. Mi hermano Borja, director general de BJ Adaptaciones e ingeniero de telecomunicaciones, me propuso algo que me pareció ciencia ficción: "No te preocupes Joaquín, diseñaremos un producto para que puedas controlar esos dispositivos través del joystick de tu silla eléctrica". Le dije que en ese caso si modificaba la silla, el fabricante no me cubriría la garantía. Rápido me respondió: "Será a través de un sistema no invasivo, es decir, sin necesidad de tocar la electrónica de la silla de ruedas". BJ Adaptaciones, en colaboración con la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), ha comprobado que todo lo diseñado era cómodo y fácil de controlar. El BJOY Ring Wireless ya es una realidad.

Ahora tengo accesibilidad y autonomía para controlar un ordenador, una Smart TV, un teléfono móvil o una tablet (como este BJOY es inalámbrico, puedo controlarlos en un radio de acción de hasta dos metros). Con el fin de facilitar aún más su usabilidad, el BJOY Ring Wireless dispone de un sistema de activación por proximidad; de esta forma puedo controlar el dispositivo sin necesidad de ayuda externa. Se personaliza al inicio y todos los parámetros quedan almacenados en el mismo, para poder controlar otros dispositivos. Los clics puedo hacerlos a través de conmutadores externos o bien por espera. Por ejemplo: desde el joystick de mi silla puedo acceder a mi teléfono móvil, a la tablet del trabajo y al ordenador de mi casa.

Cuando recibo una llamada telefónica mientras estoy utilizando el ordenador, tan sólo tengo que hacer un movimiento rotatorio en el joystick de la silla de ruedas para tomar el control del teléfono y responder. Una vez finalizada la llamada, realizo el mismo movimiento para volver a acceder al ordenador. Puedo modificar las características de funcionamiento del ratón, como por ejemplo: la velocidad del puntero, la orientación, las funciones de los botones, etc. En el siguiente vídeo podréis ver todo lo que comento: <https://youtu.be/m6iGcRGVnKY>

El BJOY Ring Wireless me ha facilitado el acceso al mundo digital y potenciar mi autonomía. Y es que para muchas personas con discapacidad el acceso a las nuevas tecnologías es la única alternativa para escribir, leer, comunicarse, acceder a la información y relacionarse.

#### Referencias:

<http://www.bj-adaptaciones.com/catalogo/ratones/ratones/bjoy-ring-wireless>

## CONTROL DEL ORDENADOR CON EL MOVIMIENTO DE LOS OJOS: IRISBOND LANZA NUEVAS ACTUALIZACIONES DE SU SOFTWARE.

Irisbond acaba de presentar las actualizaciones de Irisbond Primma y de Smartplaphoons, que permiten acceder a diferentes aplicaciones del ordenador.

Irisbond tiene como objetivo el desarrollo de sistemas basados en tecnologías de comunicación asistida, tales como el Eye Tracking, aplicados a sectores diversos como la discapacidad, la integración industrial o las aplicaciones científicas. La empresa donostiarra lanzó en octubre de 2013 un sistema de control del ordenador mediante la mirada, fiable, sencillo de usar, preciso y competitivo. Esta tecnología de comunicación asistida es de especial utilidad para personas afectadas por serias discapacidades -ELA, parálisis o daño cerebral...- y en el ámbito industrial para profesionales que trabajan con las manos ocupadas y/o esterilizadas -industria química, cosmética, farmacéutica, alimentaria, etc.- pero necesitan interactuar con el ordenador.

Según Eduardo Jáuregui, co-fundador y CEO de Irisbond, "uno de los motivos de la ampliación de capital, realizada a finales del 2014 con la entrada de everis y Capital Riesgo País Vasco, era la captación de recursos económicos para destinarlos a I+D+i y, de este modo, implementar un método de mejora continua de nuestra tecnología".

Irisbond Primma 2.3 aporta a las versiones anteriores una mayor independencia, ya que introduce opciones de actualizar y realizar instalaciones con la mirada sin perder el control Es más polivalente porque se puede utilizar el ratón mientras está activado el control de la mirada. Por último, permite un mayor movimiento de la cabeza sin afectar a la precisión y mejora la facilidad de uso mediante un indicador visual en el modo de fijación.

Smartplaphoons nació en septiembre de 2014 y es fruto del trabajo en equipo de la Asociación de Esclerosis Múltiple de Guipúzcoa (ADEMGI), Deusto Business School e Irisbond, utilizando como base el programa de software libre "Plaphoons" creado por Jordi Lagares. La nueva versión -Smartplaphoons 2.0- aporta una mayor sencillez y facilidad de uso, gracias a un nuevo diseño de cuatro apartados, y dispone de un acceso más rápido. Permite al usuario una comunicación con su entorno mediante programas como Skype, acceso directo a Facebook, twitter,

correo electrónico o aplicaciones domóticas y aporta un interesante pack de ocio / entretenimiento compuesto por E-book, audiolibros y nuevos juegos.

Irisbond, que se ha basado en las opiniones, experiencias y comentarios de sus usuarios para realizar estas mejoras, ya ha introducido las nuevas versiones en sus equipos de forma totalmente gratuita y los clientes ya pueden descargárselas de la plataforma online sin coste económico alguno.

#### **Más Información:**

**IRISBOND**, [www.irisbond.com](http://www.irisbond.com)

---

## **HALLAZGOS PRECOCES**

---

### **LOS PRIMEROS DEFECTOS EN LA ELA SE INICIAN EN LUGARES DISPARES.**

Se han identificado algunos de los primeros defectos conocidos en modelos de ratón con ELA, de acuerdo con dos artículos presentados el 14 de enero en el *Journal of Neuroscience*. Investigadores de la Universidad de Queensland, en St. Lucía, Australia, publicaron que los signos de que algo anda mal surgen a las pocas semanas de nacer en un modelo agresivo de ELA, al observar la pérdida de espinas dendríticas en las neuronas motoras superiores. En un modelo de progresión más lenta, los primeros signos de la patología se produjeron en el otro extremo de la red de la neurona motora. Científicos de la Universidad de Montreal en Canadá encontraron que en ratones de 4 meses de edad, las células de Schwann que rodean las uniones perisinápticas neuromusculares tuvieron problemas para mantener la reparación de las sinapsis. Los científicos esperan que al entender estas patologías precoces, puedan encontrar maneras de frenar la ELA desde el primer momento. Eso podría ayudar a las personas que tienen una predisposición genética para la enfermedad.

La ELA, por definición, abarca defectos en las neuronas motoras superiores e inferiores, aunque los investigadores se han centrado sobre todo en las segundas. Las neuronas motoras inferiores son hiperexcitables y los investigadores de Queensland, querían saber si las neuronas motoras superiores también lo son. Examinaron la señalización neural en ratones que sobreexpresan SOD1 humana con la mutación de glicina-93-alanina. En este modelo la enfermedad progresa rápidamente; las neuronas motoras de la

médula espinal comienzan a degenerar en 1-2 meses de edad, y los ratones desarrollan síntomas perceptibles, como temblores en la pata trasera, alrededor de los 90 días después del nacimiento.

Observaron más del doble de señales neuronales excitatorias que entran en la capa V de neuronas motoras superiores corticales en cortes de cerebro de ratones SOD de 3 semanas de edad, que en cortes de animales normales. Las espinas dendríticas ya habían comenzado a reducirse a esa edad y en cortes de ratones de 4 semanas de edad, las propias dendritas habían comenzado a contraerse. Las células no se están muriendo todavía, pero definitivamente están alteradas. Estas anomalías dendríticas reflejan algunos de los primeros signos de decadencia en las neuronas motoras inferiores. En Montreal, los investigadores examinaron los axones de las neuronas motoras inferiores, donde inervan la unión neuromuscular. Esta sinapsis depende del apoyo de las células de la glía local llamadas células perisinápticas de Schwann, o PSCs. Tienen dos modos, las PSCs pueden estar en modo de mantenimiento, detectando la acetilcolina liberada por los terminales presinápticos y liberando factores que conforman una sinapsis eficiente y estable. En los casos de lesiones leves, se puede producir una denervación parcial y las PSCs cambiarían a modo de reparación. En este caso detectan la reducción de acetilcolina y reaccionan, por ejemplo mediante la eliminación de desechos de forma que la sinapsis pueda volver a formarse. Varios estudios han sugerido que los astrocitos y la microglía contribuyen a, y tal vez incluso inician, la muerte neuronal en la ELA. Los investigadores se preguntaron si las PSC, también, podrían desempeñar algún papel. Para detectar defectos tempranos, aislaron conexiones nerviosas en los músculos de un modelo lento de ELA, es decir, ratones que expresan SOD1 con la mutación glicina-37-arginina. En estos animales, los síntomas se hacen evidentes alrededor de los 14 meses de edad, la edad media de un ratón. Sin embargo, a los 4 meses, se vieron terminales presinápticos que disparaban con más frecuencia y más fuerza. Al mismo tiempo, las PSCs se volvieron muy sensibles a la acetilcolina. Hasta donde se sabe, este es el primer cambio persistente publicado en este modelo de ratón. Además, a los 13 meses las uniones en los ratones se encontraban desorganizadas, una indicación de que la denervación había comenzado. Hipotetizaron con que las PSCs en los ratones con ELA son tan hiper-sensibles a la acetilcolina que no notan cuando desciende su concentración. Entonces, cuando la ELA ataca las uniones, las PSCs no pueden entrar en el modo de reparación y la sinapsis se deteriora. Los investigadores quieren

probar su hipótesis en el tejido de biopsias de personas con la enfermedad.

Este es el primer estudio que examina la participación de las células perisinápticas de Schwann en la ELA. Es de sentido común que estas células puedan estar implicadas en la ELA y en otros trastornos neuromusculares... estos hallazgos abren una nueva vía de investigación para tratamientos que se dirijan a estas células gliales inusuales e importantes. La evidencia de problemas en los dos tipos de neuronas motoras que simulan la enfermedad humana, pone de relieve la importancia del ratón mSOD1. Si se va a tratar la ELA, se tendrá que tratar tanto las neuronas motoras inferiores como las neuronas motoras superiores por lo que se está probando si las neuronas motoras superiores responden a los mismos tratamientos a los que lo hacen las neuronas motoras inferiores.

Muchas de las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson se inician décadas antes de que las personas noten cualquier síntoma. De hecho, pueden comenzar al nacer y pueden existir muchos años de anomalías metabólicas antes de cualquier cambio estructural. Pero ¿dónde empieza la ELA realmente? Muchos científicos se adhieren a la hipótesis de "la muerte hacia atrás", por lo que la degeneración comienza en la unión neuromuscular cuando las neuronas motoras se retiran de la sinapsis. Algunos otros, prefieren la de "morir hacia delante" o la hipótesis de la neurona motora superior, piensan que la ELA comienza en el cerebro, antes de extenderse a las neuronas motoras inferiores. Muchos de los nuevos hallazgos muestran que la corteza en realidad puede ser el punto de partida para los primeros defectos por lo que se debe empezar a considerar la importancia de los componentes corticales de los circuitos de las neuronas motoras.

La respuesta es importante, porque así los médicos sabrán dónde buscar esos primeros defectos. Sin embargo, no hay consenso sobre dónde empieza la enfermedad y no se está tan seguro de que haya que llegar a un único punto de origen. Estudiando las neuronas motoras inferiores de ratones SOD1-G93A de distintas semanas de edad, no se puede distinguir nada que suceda únicamente en un sitio, probablemente sea un proceso continuo.

#### Referencias:

**Arbour D, et al. "Early and persistent abnormal decoding by glial cells at the neuromuscular junction in an ALS model". *J Neurosci*. 2015 Jan 14;35(2):688-706.**  
**Fogarty MJ, et al. "Motor cortex layer V pyramidal neurons exhibit dendritic regression, spine loss, and increased synaptic excitation in the presymptomatic hSOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis". *J Neurosci*. 2015 Jan 14;35(2):643-7.**

---

## ENSAYOS CLÍNICOS

---

### GENERVON ANUNCIA LOS RESULTADOS DEL ENSAYO DE GM604 EN UN PACIENTE POR USO COMPASIVO.

El pasado octubre, Genervon Biopharmaceuticals anunció los resultados prometedores del ensayo de Fase 2A en la ELA de GM604 (ensayo GALS001), un medicamento a base de péptidos que modula vías involucradas en la inflamación, la apoptosis y la hipoxia. Además se realizó un ensayo por uso compasivo en un paciente con ELA en una etapa avanzada diagnosticado hacía 10 años (ensayo GASL-C). En diciembre, Genervon Biopharmaceuticals recibió un gran número de emails de pacientes con ELA y sus médicos pidiendo información acerca de cómo obtener acceso a GM604. Desafortunadamente, ciertas facciones dentro de la comunidad ELA han comenzado a difundir información engañosa respecto GM604.

En aras de la transparencia y la claridad, Genervon ofrece en su página web declaraciones acerca de ciertos temas sobre GM604 que se han originado a partir de fuentes desconocidas. Ha cumplido con todos los requisitos de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) con respecto a la recopilación de datos, la gestión y el análisis, un proceso que involucra a muchos proveedores y personal independiente precisamente para garantizar la integridad de los datos preclínicos y clínicos.

Algunos han señalado el pequeño tamaño del ensayo de ELA de Genervon en Fase 2A como una razón para desestimar los resultados. Si bien es cierto que es menos probable que un pequeño ensayo produzca resultados estadísticamente significativos, si se logra esta significación en un ensayo pequeño, es aún más notable.

También se ha cuestionado el uso en la evaluación de la eficacia de GM604 de las valoraciones de los denominados "biomarcadores", además de las mediciones clínicas de la progresión de la enfermedad. Puesto que los biomarcadores son una forma objetiva de medir los fundamentos biológicos de la progresión de la enfermedad, la FDA ha alentado su uso como criterios de valoración en los ensayos clínicos. Entre estos biomarcadores se encuentran incluidos la superóxido dismutasa 1 (SOD1), cistatina C, y Tau, así como los datos de los biomarcadores de TDP43 y C9orf72. SOD1 fue la primera mutación genética vincula-



da con ELA. Anteriormente los niveles de SOD1 en biofluidos se habían probado como biomarcadores para controlar la eficacia del tratamiento con oligonucleótidos anti-sentido para disminuir los niveles de SOD1 en modelos animales de ELA y pacientes humanos en los primeros ensayos clínicos. Al inicio del estudio, en la mayoría de los pacientes del ensayo tratados con GM604, las expresiones de SOD1 en plasma fueron más altas que el rango normal. Los pacientes tratados con GM604 redujeron sus niveles SOD1, mientras que en los pacientes a los que se administró placebo los niveles de SOD1 siguieron aumentando indicando una progresión de la enfermedad. En el paciente en una etapa avanzada de la ELA, su nivel de SOD1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) aumentó situándose más cerca de los valores normales. Cabe señalar que GM604 puede modular los biomarcadores de SOD1 en LCR en ambas direcciones. La cistatina C es una de las dos proteínas conocidas para localizar inclusiones en el citoplasma neuronal a menudo referidos como cuerpos de Bunina. Los niveles de cistatina C en el LCR del paciente con ELA avanzada después de 6 dosis en 2 semanas, aumentó acercándose hacia los valores normales. En el ensayo en Fase 2A los niveles de cistatina C en pacientes tratados con GM604 y placebo, se encontraban en el extremo inferior del rango normal. GM604 elevó los niveles de cistatina C en el grupo de tratamiento, pero no en el grupo placebo que seguían cayendo. Tau durante muchos años ha sido un biomarcador de neurodegeneración y se utiliza ampliamente para la enfermedad de Alzheimer y para medir lesiones neuronales tales como casos de conmoción cerebral. Altas concentraciones de tau constituyen una evidencia de degeneración neuronal activa durante la etapa temprana de enfermedades neurodegenerativas tales como la ELA. Los investigadores utilizaron anteriormente tau como un biomarcador para controlar los efectos del tratamiento con memantina en pacientes con ELA en un ensayo clínico de fase 2. Se demostró que la reducción de los niveles de tau en los pacientes de ELA debido al tratamiento con fármacos se correlacionaba con la reducción de los parámetros clínicos de la progresión de la enfermedad. El rango normal de Tau plasma al inicio del estudio en los pacientes con ELA eran más altos que los límites normales. Después de 6 dosis de tratamiento, los niveles de tau en plasma se redujeron significativamente en el grupo tratado. Los estudios realizados por diversos centros de investigación científica demostraron que la reducción de la expresión de la TDP-43 ayudará a aumentar la salud de las neuronas motoras modulando posi-

tivamente la enfermedad. En los ensayos con ELA Fase 2A de Genervon, GM604 disminuyó los niveles de TDP-43 en pacientes tratados en una cantidad estadísticamente significativa respecto a los pacientes a los que se administró placebo. Mutaciones en, o la sobre-expresión de, el gen C9orf72 se ha descubierto que causan ELA, tal vez porque la proteína que es producida por el gen se encuentra alterada y por tanto pueda interferir con la función celular. En estudios in vitro, GM604 redujo la expresión de C9orf72 dentro de las 2 horas tras la infección de las células. Los datos de los ensayos preclínicos, los ensayos Fase 1 y Fase 2A demuestran la seguridad y eficacia de GM604. Con respecto a la seguridad, no se han encontrado efectos adversos clínicamente significativos atribuibles a GM604 en ninguno de los ensayos. Con respecto a la eficacia, normalmente, nadie espera resultados estadísticamente significativos de los ensayos Fase 2A. De hecho, la mayoría de los ensayos tienen dificultades incluso para encontrar una tendencia positiva. Sin embargo los ensayos Fase 2A de Genervon en dos diferentes enfermedades neurodegenerativas –ELA y enfermedad de Parkinson– mostraron mejoras estadísticamente significativas en el grupo tratado en ambas enfermedades y en múltiples mediciones de distintos biomarcadores, a pesar de que los ensayos fueron pequeños. Actualmente, la compañía está enviando datos adicionales a la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos del ensayo por uso compasivo de un solo paciente con ELA en las últimas etapas de la enfermedad. La empresa ha comunicado una pequeña mejoría, aunque significativa respecto al valor basal, que incluye un aumento en el volumen de deglución y en el volumen de consumo oral. Además, los datos de biomarcadores de SOD1, cistatina y tau total que revelaron cambios hacia unos valores normales. Aunque estos datos son el resultado de un solo paciente, la empresa apoya proseguir la evaluación en grandes cohortes de pacientes en una etapa tardía de la enfermedad.

#### **Referencias:**

**"Genervon Announces Results of Testing GM6 in a Compassionate Use Patient". *The ALS Forum*. 15 de Enero de 2015. [http://www.researchals.org/page/news/drug\\_news/14245](http://www.researchals.org/page/news/drug_news/14245)**

**"Statement by Genervon Biopharmaceuticals to Correct Misinformation Regarding GM604". 17 de Febrero de 2015. [http://www.genervon.com/genervon/about\\_pressreleases.php](http://www.genervon.com/genervon/about_pressreleases.php)**



---

## AB SCIENCE OBTIENE LA DESIGNACIÓN DE FÁRMACO HUÉRFANO PARA MASITINIB.

AB Science ha anunciado que a su fármaco candidato para ELA "Masitinib", que se encuentra en estudio en fase III de ensayos clínicos, se le ha concedido la designación de fármaco huérfano por la FDA.

Masitinib, un inhibidor del receptor tirosin quinasa c-kit, inhibe la liberación de sustancias citotóxicas por los mastocitos que pueden provocar daño en el nervio motor y ejerce también efectos anti-inflamatorios. Debido a su acción inmunoterapéutica, masitinib puede tener un efecto sobre la supervivencia, sólo o en combinación con quimioterapia. Masitinib ha exhibido propiedades neuroprotectoras en modelos preclínicos de accidente cerebrovascular y está aprobado para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer en perros.

La designación de fármaco huérfano otorgará a AB Science apoyos financieros para el desarrollo de masitinib, tales como siete años de exclusividad de comercialización tras la aprobación del fármaco, la posibilidad de solicitar la financiación de becas de investigación para los ensayos en fase inicial, créditos fiscales para determinados gastos de investigación, y exención de cuota de usuario de la FDA.

### Referencias:

**McKee, S.** "US orphan status for AB Science's muscle-wasting drug".

*PharmaTimes Digital*. 22 de Marzo de 2015. [http://www.pharmatimes.com/Article/15-03-22/US\\_orphan\\_status\\_for\\_AB\\_Science\\_s\\_muscle-wasting\\_drug.aspx](http://www.pharmatimes.com/Article/15-03-22/US_orphan_status_for_AB_Science_s_muscle-wasting_drug.aspx)

---

## EL FÁRMACO CANDIDATO DE TREEWAY PARA LA ELA, TW001, HA SIDO DESIGNADO MEDICAMENTO HUÉRFANO.

La empresa biotecnológica holandesa Treeway, fundada por los empresarios Bernard Muller y Robbert Jan Stuit, ambos diagnosticados con ELA, ha anunciado que la Administración de Alimentos y Fármacos Americana (FDA) ha concedido la designación de fármaco huérfano al candidato TW001 para una terapia para la ELA.

La estrategia de Treeway se basa en una coherente combinación de enfoques, que en conjunto debe proporcionar una mayor probabilidad de llevar sus tratamientos con éxito y

de una manera eficiente al paciente.

TW001 es un fármaco terapéutico reformulado que actúa como un neutralizador de radicales libres y ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos previos (para una enfermedad no revelada). Treeway acelera el desarrollo de la terapia de ELA mediante la implicación de los pacientes y TW001 es el compuesto más importante dentro del proyecto de Treeway. La obtención de designación de medicamento huérfano para TW001 por la FDA es un hito importante para Treeway, ayudará aún más a coordinarse con la FDA para promover un programa de estudios clínicos en Estados Unidos y a beneficiarse de posibles apoyos financieros relacionados con el estatus de medicamento huérfano, como la reducción de los costes de los ensayos clínicos, una exención de tasa de usuario (aproximadamente de 2.0M\$) para la presentación en un futuro de la solicitud de nuevo fármaco (NDA) y siete años de comercialización exclusiva tras la aprobación eventual de la NDA. La decisión de la FDA sigue a la de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que concedió la designación a TW001 de medicamento huérfano en noviembre de 2014.

### Referencias:

**"Treeway Announces Orphan Drug Designation For TW001".** *Biospace News*. 23 de Marzo de 2015. <http://www.biospace.com/news/treeway-announces-orphan-drug-designation-for/369755>

---

## GENETICA

---

### LA QUINASA 1 DE UNIÓN A TANK SE IDENTIFICA COMO UN NUEVO GEN ASOCIADO A LA ELA.

Un verdadero ejército de genetistas analizando genes relacionados con enfermedades en el ADN de personas con ELA, ha participado en el hallazgo del gen TANK, para ser más precisos la quinasa 1 de unión a TANK, o TBK1, en su relación patológica con la ELA.

El gen, que activa procesos de autofagia y neuroinflamación, surgió en uno de los mayores proyectos de secuenciación del exoma. Tim Harris de Biogen Idec en Cambridge, Massachusetts, autor principal del artículo describió el hallazgo en Science Express el 19 de Febrero. Se ha analizado el ADN codificante de proteínas de 2874 muestras de pacientes de ELA Familiar y 6.405 controles sanos. Aunque Harris estime que menos del 2 por ciento de los casos de ELA se relacionan con el gen, comentó que el estudio ofrece razones para perseguir objetivos terapéuticos relacionados con los procesos de autofagia y neuroinflamación.

Entre los equipos colaboradores en este proyecto de investigación se encuentran las Unidades de ELA de la Comunidad de Madrid.

Los genes ELA están surgiendo últimamente de forma muy rápida, TBK1 es el sexto gen de riesgo potencial identificado en los últimos dos años, siguiendo los pasos de TUBA4A, CHCHD10, Matrin 3, TREM2, y ErbB4. En el estudio se recogen miles de muestras de ADN procedentes de todo el mundo, un control positivo, el gen SOD1 relacionado con la ELA se asoció significativamente con la enfermedad en el ingente conjunto de datos obtenido. Además se descubrieron unas cuantas docenas de variantes en el gen TBK1, distribuidas a lo largo de toda la secuencia, tanto en casos de ELA como en controles. Las secuencias de TBK1 difieren en casi un 1,5 por ciento de los genomas de pacientes con ELA y en un 0,2 por ciento de las muestras control, sin embargo el gen pasa fácilmente pruebas estadísticas que indican que algunas de esas variantes están asociadas con la enfermedad. Debido a que las variantes son raras, se requiere un estudio de esta envergadura para encontrar alguna relación con la ELA.

TBK1 contiene un dominio amino-terminal quinasa, un dominio semejante a la ubiquitina en el interior, y una cremallera de leucina en el

extremo carboxilo. Debido a que las variantes se encuentran distribuidas en toda la región codificadora del gen, los datos genéticos no ofrecen ningún indicio fácil sobre cuál es el problema presente en las personas que llevan dichas mutaciones. Por esa razón ya se está experimentando con proteínas mutantes para determinar qué dominios pueden verse afectados en la ELA. Las funciones de TBK1 ofrecen algunas pistas sobre el papel de la proteína en las neuronas motoras. De hecho, participa en dos procesos que se ha relacionado previamente su alteración con la ELA. Un tema recurrente en esta y otras enfermedades neurodegenerativas es la presencia de defectos en la eliminación de las proteínas desgastadas o de los agregados de proteínas. TBK1 promueve la autofagia mediante la fosforilación de otras dos proteínas vinculadas con la ELA, la optineurina y el secuestrosoma 1 (también conocida como p62). Los investigadores han encontrado TBK1 y optineurina co-localizadas junto con agregados de proteínas en cultivos de células HeLa.

Los investigadores de ELA también han estado estudiando el papel de las células inmunes en la enfermedad; a veces protegen las neuronas y otras veces los atacan. TBK1 juega un papel complejo en la inmunidad, inhibe quinasas que activan el complejo NF- $\kappa$ B, controlando de esta manera la producción de citoquinas pro-inflamatorias tales como el interferón- $\beta$ . Sin embargo, también activa el factor de transcripción IRF-3, que promueve la transcripción de interferón. La optineurina y el secuestrosoma 1 también inhiben la inflamación relacionada con NF- $\kappa$ B. En definitiva, TBK1 podría jugar un papel importante en la respuesta neuroinflamatoria.

Aunque TBK1 fue el único hallazgo definitivo en los análisis, los autores detectaron otros genes que parecían que podrían estar asociados con la ELA. De estos, el mejor puntuado en las pruebas estadísticas fue la quinasa 1 relacionada con NIMA (NEK1), que se situó cerca de los niveles de significación. NEK1 participa en la regulación del ciclo celular, un proceso que no se había vinculado nunca con la ELA. De hecho, la mayoría de las neuronas son post-mitóticas, lo que significa que han detenido sus procesos de división celular hace mucho tiempo. Por un lado, algunas investigaciones in vitro apoyan un papel de este gen en la ELA, se ha encontrado que NEK1 co-immunoprecipita con dos proteínas en células de riñón humano relacionadas con la ELA, Alsina y VAPB. Por otro lado, las variantes de NEK1 son comunes en la población general, por lo que si esas variantes confieren riesgo para la ELA, de-

ben hacerlo en sólo algunos portadores. Analizando cerca de 3.000 exomas sólo encontraron mutaciones ELA raras lo que sugiere que existen más variantes no comunes que encontrar, por lo menos variantes no simples. Este tipo de estudio no detectaría expansiones, tales como fue el caso de la expansión de la repetición del hexanucleótido en el gen C9orf72. Harris planea continuar secuenciando más muestras, probablemente todo el genoma. Además otros investigadores están trabajando en un ratón mutante TBK1 y se está desarrollando una línea de células madre de una persona con una de las mutaciones.

El hallazgo de TBK1 plantea muchas preguntas que los investigadores de ELA pueden abordar. ¿Cómo estas mutaciones afectan a su función quinasa? ¿Se activa TBK1 en los agregados en la médula espinal de las personas con la enfermedad? ¿Qué ocurre con las mutaciones TBK1 en otras enfermedades neurodegenerativas, como la demencia frontotemporal?

#### Referencias:

**Cirulli E.T., et al. "Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways". *Science*. 2015 Feb 19.**

---

## 44 "TRÍOS" DE PADRES Y SU HIJO DAN PISTAS SOBRE 40 GENES CANDIDATOS EN ELA.

Los autores de un artículo publicado el 16 de marzo en *Scientific reports* encontraron estos genes ELA candidatos por secuenciación del ADN de 44 pacientes con ELA y sus padres sanos. El uso de "tríos" padres-hijo y su análisis permitió a los investigadores identificar variantes genéticas raras que probablemente causan la enfermedad de los niños, comentó el primer autor Karyn Meltz Steinberg, de la Escuela Universitaria de Medicina de Washington en St. Louis. Eso sí, ahora los investigadores tendrán que confirmar estos resultados con estudios adicionales.

La ELA esporádica resulta de una combinación de factores de riesgo genéticos y ambientales. Los estudios de asociación del genoma pueden apuntar a variantes de riesgo comunes que se asocian con enfermedades. Sin embargo, los investigadores no habían podido confirmar muchos genes ELA candidatos con este enfoque. Como una estrategia alternativa, un par de grupos de investigación se han dirigido hacia el estudio de tríos genéticos.

Los científicos que estudian las enfermedades complejas, como el autismo, han utilizado tríos para encontrar mutaciones genéticas que aparecen en un niño, pero no en los padres. Anteriormente, en un estudio piloto que identifica el número de copias variantes, pero no cambios de secuencia, en la descendencia, y no en los padres, de una docena de tríos demostró que podría funcionar para la ELA. En otro proyecto, se utilizaron tríos para identificar mutaciones de novo en 25 genes candidatos de ELA.

En comparación con las enfermedades de aparición temprana como el autismo, el enfoque de "tríos" presenta un desafío para las enfermedades, como la ELA, que se inician a finales de la mediana edad. Es muy difícil encontrar tríos donde ambos padres, aún con vida, no se vean afectados y que den el consentimiento a los estudios genéticos. Es más difícil aún encontrar tríos con personas que hubiesen desarrollado ELA en la fase tardía de la vida. La edad media de inicio de síntomas en el estudio fue de 46 años, en comparación con 62 para todas las personas con ELA esporádica representados en el Banco de ADN de enfermedad de neurona motora de Australia. Varias familias tenían padres menores de 70 años, es decir, algunos de esos padres aún podría llegar a desarrollar ELA, por lo que podría convertir a familiar la enfermedad de su hijo. No se pudo evitar este problema.

Al secuenciar los exomas de todos los miembros del trío, buscaron dos tipos de variantes: mutaciones recesivas y cambios de novo. Para el análisis de variantes recesivas, estudió a los niños que habían heredado la misma variante de ambos padres o una variante diferente de cada padre, pero en el mismo gen. Se centró sólo en variantes extremadamente raras que se encuentran en menos del 1 por ciento de la población mundial. También se limitó la búsqueda de variantes a aquellas que predijeron podrían alterar la función de la proteína. Este análisis llevó a variantes en 23 genes candidatos. En el caso de variantes de novo, no presentes en ninguno de los padres, encontraron mutaciones en la secuencia codificante de 17 genes.

Para determinar cómo estos 40 genes podrían contribuir a la enfermedad de la neurona motora, examinaron sus funciones. Algunos de los genes codifican proteínas que participan en la regulación transcripcional, al igual que los genes ELA conocidos como TDP-43 y FUS. Otros están involucrados en el control del ciclo celular, implicado en la enfermedad al menos en otro estudio. Un grupo de genes que codifican dominios similares a dineína; mutaciones en la dineína conducen a síntomas similares a la ELA en ratones. Uno esperaría ver

al menos cierta superposición entre estos resultados y los existentes. Sin embargo, en uno de los estudios anteriores se habían publicado genes implicados en el crecimiento de las neuritas y la remodelación de la cromatina, por lo que la falta de concordancia hace que sea difícil interpretar los hallazgos.

Pero entre todos ellos surgió un gen común. Ambos estudios identificaron en los "tríos" mutaciones de novo en los receptores colinérgicos muscarínicos 1 (CHRM1). El receptor CHRM1 se ha ligado a la neurodegeneración en ratones modelo de la enfermedad de Alzheimer. La eliminación del gen exacerba las deficiencias cognitivas y la patología en las plaquetas de ratones triple transgénicos APP/PS/tau y ratones APP (TgSwDI). Otro gen que ya había aparecido en la literatura sobre ELA fue el del receptor de inositol 1,4,5-trifosfato, tipo 2 (ITPR2). El receptor forma un canal de calcio en el retículo endoplásmico de las neuronas motoras. Un estudio de asociación del genoma sugiere que ITPR2 podría ser un gen de riesgo para la ELA, pero otros no reproducen el resultado. Los autores del estudio señalaron que los estudios de asociación de todo el genoma buscan variantes comunes, mientras que el nuevo trabajo sugiere que las mutaciones raras en ITPR2 podrían ser la base de algunos casos de ELA. Los estudios de "tríos" son una herramienta genética importante, pero en el artículo se preguntan qué genes contribuyen realmente a la ELA. Es difícil interpretar qué variante está verdaderamente con la ELA y cuál no lo está. Especulan con que algunas de esas variantes podrían estar asociadas con enfermedades neurodegenerativas en general, y no específicamente con la ELA. Otras variantes podrían no estar del todo asociadas a la enfermedad. Cada uno de nosotros tenemos muchos cambios en nuestro ADN que nuestros padres no tienen y en la mayoría de los casos, estos cambios no nos causan problemas. De hecho, los autores del estudio señalaron que se sabe que algunos de sus genes varían con frecuencia en los estudios de secuenciación del exoma. Existen muchos genes candidatos para la ELA, que han resultado no ser tales.

Para reducir esta lista a los verdaderos contribuyentes, sugieren secuenciar más personas con ELA, en busca de un exceso de variantes en alguno de los 40 genes candidatos al compararlos con los genomas control.

#### Referencias:

**Steinberg KM, et al. "Exome sequencing of case-unaffected-parents trios reveals recessive and de novo genetic variants in sporadic ALS". *Sci Rep.* 2015 Mar 16;5:9124.**

## DELIMITANDO LA NEURODEGENERACIÓN EN GUAM MEDIANTE SECUENCIACIÓN GENÓMICA DIRIGIDA.

El complejo esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia (PDC) se ha descrito en Guam, Papúa Occidental, y la península de Kii de Japón. El PDC se ha considerado una enfermedad con una inmunopatología común, que podría ser asintomática o expresarse como una enfermedad de la neurona motora, parkinsonismo, y/o demencia. Estos diferentes fenotipos se agrupan en familias y tienen unas latencias largas y variables.

La etiología y la patogénesis de esta compleja enfermedad neurodegenerativa siguen siendo enigmáticas. La ELA en Guam, con una progresiva amiotrofia y espasticidad, es causada por la degeneración de la neurona motora superior e inferior. La PDC en Guam presenta síntomas extrapiramidales de parkinsonismo y declive cognitivo. En las familias afectadas, la ELA ocurre a edades más tempranas que el parkinsonismo y la demencia es un fenómeno tardío en la vida. Todos los casos se caracterizan neuropatológicamente por la abundancia de ovillos neurofibrilares en el lóbulo temporal y en el tronco del encéfalo, con la participación selectiva de la neurona motora superior e inferior. Los estudios inmunológicos indican la presencia de tau 3 o 4 repeticiones,  $\alpha$ -amiloide,  $\alpha$ -sinucleína, proteína de unión al ADN TAR 43 (TDP-43) y ubiquitina en todos los casos. Muchos individuos Chamorro eran neurológicamente asintomáticos cuando murieron aunque presentaban neurodegeneración neurofibrilar severa y generalizada que aumentaba con la edad.

La variabilidad genética en MAPT podría contribuir al riesgo, pero no APOE ni C9orf72, y las mutaciones patogénicas causantes de la enfermedad todavía no han sido dilucidadas. Se han propuesto muchos factores ambientales, pero ninguno se ha probado y todos excepto la predisposición genética o las infecciones parecen improbables.

En el estudio llevado a cabo por Steele del Hospital Memorial de Guam y colaboradores de otros países, han utilizado la secuenciación genómica dirigida para evaluar la contribución de la variabilidad genética en la patogénesis de la ELA-parkinsonismo-demencia en el pueblo Chamorro de Guam. Se secuenciaron 32 genes previamente vinculados o asociados a ELA, Parkinson, demencia y síndromes neurodegenerativos relacionados, en Chamorros, los indígenas de las Islas Marianas. En marzo de



2015 publicaron en la revista *Annals of Neurology* la identificación de las siguientes mutaciones patógenas: p.L347P en homocigosis en PINK1, p.T54I en heterocigosis en DCTN1, p.P431L en FUS y HTT (42 repeticiones CAG).

Los resultados explican la heterogeneidad clínica, patológica y genética observada en algunas familias multi-incidentes y contribuyen a la gran incidencia de procesos neurodegenerativos previamente descritas en Guam. Los investigadores encontraron la contribución genética de la neurodegeneración observada sorprendentemente alta y aunque la causa de ELA/PDC permanece sin determinar, el ambiente contribuye a la variabilidad fenotípica, la futura secuenciación del exoma y el análisis entre los sujetos seleccionados de familias chamorro bien documentadas podrían identificar otros factores genéticos de riesgo para esta oscura enfermedad.

#### Referencias:

**Steele JC, et al. "Defining neurodegeneration on Guam by targeted genomic sequencing". *Ann Neurol* 2015 Mar; 77 (3): 458-68.**

---

### MUTACIONES DELETÉREAS EN HGLE1, FACTOR CLAVE DEL METABOLISMO DEL ARNM, HALLADAS EN LA ELA.

Cada vez se reconoce más la ELA como una enfermedad del metabolismo del ARN donde los agregados que contienen TDP-43 o FUS se observan en las neuronas motoras de la mayoría de los pacientes que sufren esta enfermedad. Además, se han identificado mutaciones causales en los genes que codifican estas proteínas y en genes que codifican otras proteínas de procesamiento global del ARN, en pacientes con ELA. Estas mutaciones se ha observado que afectan varias fases del ciclo biológico del ARN, incluyendo la transcripción génica, el procesamiento del preARNm, la formación del complejo ribonucleoproteico y el transporte y la traducción del ARNm.

El síndrome de contractura congénita letal 1 y la artrogriposis letal con la enfermedad de células del asta anterior, son enfermedades fetales autosómicas recesivas de las neuronas motoras que son causadas por mutaciones en hGle1. hGle1 es una proteína moduladora multifuncional clave de las helicasas de ARN con cajas DEAD y desempeña importantes funciones en la iniciación y la terminación de la traducción del

ARN. En el estudio publicado en *Human Molecular Genetics* el 1 de Marzo por Kaneb y su equipo de colaboradores del Instituto Neurológico y del Hospital de la Universidad McGill en Montreal, se realizó el primer análisis de hGle1 en pacientes con ELA (173 familiares y 760 esporádicas) y se identificaron 2 mutaciones deletéreas (1 sitio de splicing y 1 mutación de cambio aminoacídico) y 1 mutación de terminación de la traducción.

El análisis funcional de los mutantes deletéreos mostró que fueron incapaces de rescatar la patología de la motoneurona en el modelo de pez cebra knock down temporal (morphants) que carece de hGle1. En células HeLa, ambas mutaciones causan la disminución de hGle1 en el poro nuclear donde lleva a cabo un papel esencial en la exportación nuclear del ARNm. Estos resultados sugieren un mecanismo de haploinsuficiencia y apuntan a un papel causal para las mutaciones en hGle1 en pacientes con ELA. También apoyan, aún más, la implicación de los defectos globales del metabolismo del ARN en esta enfermedad.

Además, ningún estudio previo había publicado relación existente entre hGle1 y TDP-43 o FUS. Sin embargo, hGle1 podría por ejemplo requerirse para la exportación nuclear de los ARNms que se necesitan para que TDP-43 y FUS realicen su función. Se necesitan más investigaciones que arrojen luz y caractericen en el futuro el papel de los defectos en el metabolismo del ARN en la neurona motora sana y en la patogénesis de la ELA.

#### Referencias:

**Kaneb HM, et al. "Deleterious mutations in the essential mRNA metabolism factor, hGle1, in amyotrophic lateral sclerosis". *Hum Mol Genet.* 2015 Mar 1;24(5):1363-73.**



---

## MECANISMOS DE NEURODEGENERACIÓN

---

### VULNERABILIDAD DE LA NEURONA MOTORA: ¿EL CASO DE LA CHAPERONA QUE FALTA? .

¿Qué hace aumentar la sensibilidad de las neuronas motoras a la neurodegeneración en la ELA? Un artículo del 19 de marzo publicado online en la revista *Neuron* sugiere una deficiencia de una chaperona llamada factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF). El autor senior, Don Cleveland y sus colaboradores de la Universidad de California en San Diego, mostraron que MIF impide que las formas mutantes de la proteína superóxido dismutasa 1 relacionada con la ELA se plieguen mal. Al añadir MIF al cultivo neuronal se previno la toxicidad de la SOD1 mutante.

Distintas mutaciones en SOD1 producen cerca del 20 por ciento de los casos de ELA familiar. Las enzimas mutantes se pliegan incorrectamente y luego se localizan de manera inapropiada en la mitocondria y en el retículo endoplásmico. La forma mutante de SOD1 también forma agregados, pero es la SOD1 deslocalizada y no los agregados, la que inicia la enfermedad. En las mitocondrias SOD1 impide la captación de ADP, mientras que en el retículo endoplásmico interfiere con la degradación de las proteínas mal plegadas, provocando una respuesta de estrés.

Debido a que SOD1 se expresa de forma ubicua, los autores del trabajo se preguntaron por qué sólo se localiza inadecuadamente en la mitocondria y en el retículo endoplásmico de las neuronas motoras. Estas neuronas deben poseer algo, o faltarles algo, que cree las condiciones para que mSOD1 se unan a estos orgánulos.

Para ver si el factor misterioso era un componente de los propios orgánulos, o un constituyente del citosol circundante, aislaron mitocondrias normales del hígado y de la médula espinal de ratas normales y los incubaron con el citoplasma y/o dismutasa aislada de ratas mutantes SOD1. Sin citosol presente, la mSOD1 se une a la mitocondria. El citosol del hígado, sin embargo, inhibe esta interacción pero el citosol de la médula espinal no. No había nada especial en la mitocondria, pero el citosol del hígado contenía una molécula que inhibía la unión de mSOD1, y además, las neuronas de la médula espinal carecían de esta molécula.

Para descubrir al actor desconocido, aplicaron el citosol del hígado a través de una columna de

exclusión por tamaño y utilizaron espectrometría de masas para identificar las proteínas que inhibían interacciones mSOD1-mitocondrias en las distintas fracciones. Esto les condujo a MIF, y confirmaron que MIF purificada impedía la unión de mSOD1 a las mitocondrias aisladas de una forma dependiente de dosis. También verificaron la expresión de MIF en las médulas espinales de ratas, y observaron que, si bien se expresaba en células gliales, no estaba presente en las neuronas motoras, lo que indica que la médula espinal tiene niveles más bajos de MIF que el hígado.

Para ver si MIF protegía los orgánulos en un entorno de células completas, co-expresaron mSOD1 y MIF en una línea celular de neuronas motoras de ratón (NSC-34) y en cultivos de neuroblastomas humano (SH-SY5Y). La unión de SOD1 a orgánulos disminuyó en cultivos transfectados con MIF.

Debido a que ya se conocía que MIF era una chaperona hipotetizaron con que podría ayudar a mSOD1 a plegarse, comprobándose *in vitro* y en los cultivos celulares. Sin MIF, SOD1 se acumula en las neuronas y se une a un anticuerpo específico para las formas mal plegadas de la superóxido dismutasa 1. Al añadir MIF, las neuronas producen cantidades similares de SOD1 y casi ninguna se plegó mal. Las neuronas motoras privadas de MIF permiten a SOD1 mutante plegarse mal y a envolver a la mitocondria y al retículo endoplásmico.

A continuación, utilizaron neuronas motoras derivadas de las células madre pluripotentes inducidas de ratones mSOD1 para probar si MIF mejoraba la supervivencia celular. Normalmente, estas neuronas mueren rápidamente, sobreviviendo menos del 10 por ciento después de cinco días de cultivo. Cuando introdujeron el gen MIF en las células mediante lentivirus, sobrevivieron tres veces más neuronas durante el mismo período de tiempo.

Otros investigadores comentaron que podría ser curioso estudiar los efectos de MIF en co-cultivos más complejos, con glía presente. El laboratorio de Cleveland había descubierto previamente que la glía expresaba, en un ataque de las neuronas motoras mSOD1, una toxina soluble no identificada que aceleraba la progresión de la enfermedad pero no el inicio, por lo que piensan probar los efectos de MIF en cocultivos y en ratones.

Sin embargo, la ausencia de MIF podría no ser un factor clave. Los autores no han excluido otros factores contribuyentes a la vulnerabilidad de las neuronas motoras, por ejemplo,

han sugerido que la ausencia de otra proteína cochaperona, SIL1, hace que el retículo endoplásmico de ciertas neuronas motoras sea susceptible al estrés. Piensan que es demasiado pronto para estimar la magnitud del papel de MIF en la vulnerabilidad.

MIF podría tener una importancia más general, si los científicos demostrasen que el mal plegamiento de SOD1 salvaje tiene lugar también en las formas esporádicas de ELA. Se preguntan si MIF podría ayudar a plegar otras proteínas que se agregan en la enfermedad, como la TDP-43, una importante vía de estudio que debería ser explorada.

Además de su papel como chaperona intracelular, MIF cuando se secreta actúa como una citoquina por lo que esta forma extracelular de MIF podría prevenir la propagación de la forma defectuosa de SOD1 de célula a célula como priones, modelo que ha propuesto Cashman. Esto parece posible y sería fácil de probar.

#### Referencias:

**Israelson A, et al. "Macrophage migration inhibitory factor as a chaperon inhibiting accumulation of misfolded SOD1". *Neuron*. 2015 Apr 8;86.**

## ¿AUMENTAN LAS TASAS DE DISPARO DE LA NEURONA MOTORA, Y A CONTINUACIÓN CAEN EN LA ELA?.

Al inicio, en la ELA, las neuronas motoras se disparan como ametralladoras, pero luego se quedan sin munición y se silencian, de acuerdo con un artículo publicado el 12 de enero en Nature Communications.

Un grupo de investigadores de la Universidad de St. Andrews en Escocia vieron este patrón en las neuronas motoras que expresan mutaciones en TDP-43 o la expansión en C9orf72, dos de las principales causas genéticas de la ELA. Observaron estas neuronas en cultivo a lo largo del tiempo y encontraron que sus tasas de disparo inicialmente se elevan y a continuación caen, antes de que las células muestren otros signos de la enfermedad. Encontrar el mismo problema en ambos tipos de neuronas sugiere que una vía común podría estar en el funcionamiento de los dos tipos de ELA familiar. Estos cultivos serían un buen campo de pruebas para buscar terapias. Paralizados por modelos animales imperfectos, los científicos han probado teorías y tratamientos en células madre pluripotentes inducidas (iPS) obtenidas de las personas con enfermedad

ya que pueden dar a esas células iPS un destino neuronal que imita las enfermedades neurodegenerativas en una placa de cultivo. Los primeros experimentos sobre la bioquímica de estas neuronas procedentes de pacientes con ELA, sin embargo, encontraron que no eran muy diferentes de las células procedentes de controles sanos. Recientemente, y estudiando la actividad eléctrica de dichas neuronas, un grupo observó una disminución en la excitabilidad de las neuronas con la expansión en C9orf72, mientras que otro publicó una hiperexcitabilidad en las células con mutaciones en SOD1, C9orf72, o en FUS. Sin embargo, debido a que los investigadores miraron en diferentes momentos de la vida de las neuronas, es posible que las células pudieran presentar diferentes actividades en diferentes etapas.

En el proyecto que aquí presentamos, se estudiaron las células durante 10 semanas. En primer lugar, recogieron fibroblastos de la piel de una persona con ELA debida a una mutación en TDP-43, dos con ELA relacionadas con C9orf72 y tres donantes controles sanos. Transformaron estos fibroblastos en células iPS y luego los dirigieron hacia un linaje de neurona motora (primero se transforman en células madre y una vez obtenidas dichas células madre "iPS" se diferencian hacia el tipo celular deseado, en este caso, neurona motora, se trata de un proceso muy complejo pero muy útil para obtener células de tejido afecto, procedentes de un tejido muy accesible como es la piel).

Después de un par de semanas, muchas células maduraron a un punto donde estaban eléctricamente activas, disparando repetidamente potenciales de acción en respuesta a la estimulación. Sin embargo, las líneas de ELA disparaban potenciales de acción más frecuentemente que las líneas de control para una estimulación dada. Definitivamente eran más excitables.

Sin embargo, con el envejecimiento de las células, el porcentaje de neuronas capaces de generar potenciales de acción disminuyó en las líneas de ELA. A las siete semanas, muchas de esas neuronas se silenciaron, no obteniéndose ningún pico de actividad. Esto probablemente explica el conflicto entre los artículos anteriores, obteniéndose probablemente la mejor evidencia hasta la fecha de la idea de la progresión desde una hiperexcitabilidad a una reducción de la excitación. Es difícil determinar cómo esa semana de duración de la progresión en cultivo se puede comparar con el desarrollo de décadas de duración de la ELA en una persona. Estos eventos podrían ocurrir durante el desarrollo del embrión humano. Por lo tanto, los investigadores no pueden

estar seguros de la relevancia de estos cambios en la excitabilidad para las enfermedades humanas. No obstante, varios estudios realizados en modelos de ratón y personas con ELA apoyan la idea de que la excitabilidad aumenta o disminuye conforme avanza la enfermedad. ¿Qué causa este aumento-disminución de la excitabilidad? El Dr. Miles se apoya en que han observado el mismo fenómeno en las líneas TDP-43 y C9orf72. Las dos mutaciones podrían promover una vía común, tal vez a través de sus efectos en el procesamiento del ARN.

Si la hiperexcitabilidad formase parte del proceso de la ELA, Wainger del Hospital General de Massachusetts en Charlestown, un miembro del grupo que previamente había observado este fenómeno, ya tendría un tratamiento en mente. En un trabajo anterior con el medicamento Retigabina, un agonista del canal de potasio dependiente de voltaje aprobado contra la epilepsia, encontró que bloqueaba la hiperexcitabilidad y mejoraba la supervivencia de las neuronas motoras en la ELA.

Se está planeando un ensayo de Fase 2 para ver si este medicamento afecta la excitabilidad neuronal motora en personas con ELA.

#### Referencias:

**Devlin AC. "Human iPSC-derived motoneurons harbouring TARDBP or C9ORF72 ALS mutations are dysfunctional despite maintaining viability". *Nat Commun.* 2015 Jan 12;6:5999.**

---

## LA EXPANSIÓN Y LA METILACIÓN VAN DE LA MANO EN C9ORF72.

El gen C9orf72 obstaculiza a los científicos los intentos de su secuenciación o de amplificación. Recientemente, los investigadores han logrado analizar el estado de metilación de la expansión de la repetición del hexanucleótido que se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas. Xi y sus colaboradores de la Universidad de Toronto, publicaron el 26 de febrero en la revista online *Acta Neuropathologica* que una vez que esta región se extiende más allá de 90 repeticiones GGGGCC, siempre capta grupos metilo. La metilación normalmente apaga la transcripción, aunque los investigadores aún no han demostrado que se produzca en este caso. Hipotetizan con que la metilación no sólo reprime la producción de ARN y péptidos anormales, sino también la producción de proteína normal C9orf72. La expansión de las repeticiones en el intrón 1

de C9orf72, que se contabilizan en centenas o miles, son una causa común de ELA y demencia frontotemporal (DFT). Debido a una transcripción y una traducción anormal, las células que portan las repeticiones se llenan de foci de ARN y agregados de dipéptidos y los científicos sospechan que una o ambas de estas formaciones podrían ser neurotóxicas. Sin embargo, las células portadoras de la expansión de la repetición normalmente producen cerca de la mitad de la cantidad normal de ARN de C9orf72, lo que lleva a los investigadores a la hipótesis de que la haploinsuficiencia de la proteína, la cual no tiene una función conocida clara, también pueden dañar las neuronas.

Debido a que los grupos metilo silencian la expresión de genes, los científicos se han preguntado si tales modificaciones explican la falta de proteínas C9orf72. Múltiples estudios han detectado grupos metilo en la región promotora del gen, pero ¿qué hay de las propias repeticiones? Por esta razón, recogieron 270 muestras de sangre de ADN de los portadores de la expansión y de controles para comprobar el estado de metilación.

Sin embargo, la evaluación de la metilación dentro de las repeticiones no es un experimento sencillo. Los ácidos nucleicos ricos en guanina y citosina se pliegan en horquillas que pueden interferir con la reacción en cadena de la polimerasa típica y los protocolos de secuenciación, técnicas necesarias para evaluar la metilación. Para superar estos problemas, Xi desarrolló un método de dos etapas utilizado para estudiar expansiones ricas en CG en un gen asociado con el síndrome de X frágil. En primer lugar, trataron el ADN con bisulfito de sodio. Esto convierte cualquier citosina no metilada en uracilo, que luego se convierten en timina en la PCR subsiguiente. Las citosinas metiladas permanecen sin cambios. La metilación se produce específicamente en la última citosina en la secuencia GGGGCC porque la primera guanina en la siguiente repetición crea un dinucleótido CpG susceptible de fijación del grupo metilo. Por lo tanto, cualquier repetición no metilada se convierte en GGGGTT y la metilada en GGGGTC. A continuación, los autores amplificaron el ADN modificado con cebadores específicos para secuencias no metiladas (ahora GGGGTT) y metiladas (ahora GGGGTC). Los autores advierten que su técnica no indica qué porcentaje de la expansión de la repetición está metilada frente a no metilada, o dónde se producen esos metilos, es una prueba de sí o no. Debido a que la PCR principalmente amplifica el ADN dentro de las primeras 20 a 30 repeticiones de la expansión,

se identificó la metilación en esta región. Por esta razón, los autores no pudieron decir hasta dónde se extendían los grupos metilo. Cuando examinaron los datos de esas 270 muestras de sangre, surgió un patrón claro. Para el ADN con un máximo de 70 repeticiones, no hallaron metilación. Para todas las muestras con más de 90 hexanucleotidos, siempre había grupos metilo. No encontraron muestras con 70 a 90 repeticiones, los investigadores necesitarían analizar más muestras para determinar la longitud en la que comienza la metilación. Este patrón fue válido independientemente del diagnóstico de ELA o DFT de una persona. La metilación parece ser una consecuencia directa de la expansión. Es interesante que no haya diferencias entre DFT y ELA. Por tanto, la razón por la que un portador de la expansión desarrolle DFT mientras que otro ELA aún permanece sin explicación.

De hecho, los científicos sólo pueden especular sobre lo que significa la metilación de la enfermedad. No entienden por qué esta región está metilada o no metilada. Es probable que se produzca silenciamiento génico, pero esta razón no está confirmada. La célula a menudo metila secuencias repetitivas, debido quizás a que son inestables. Tal silenciamiento "apaga" la producción de ARNs y péptidos tóxicos, una ventaja, pero también da lugar a una haploinsuficiencia de la proteína C9orf72 correcta.

Xi sugirió a los científicos que podrían utilizar su método de dos pasos para identificar expansiones metiladas como una forma rápida para predecir, aunque vagamente, la longitud de la repetición. La técnica estándar para medir el tamaño de repetición, se realiza mediante transferencia Southern, requiere varios microgramos de ADN y esta cantidad es a menudo difícil de obtener. La técnica de PCR utilizando bisulfito de sodio emplea sólo medio microgramo de ADN y discrimina muy bien entre repeticiones de longitudes largas e intermedias.

#### Referencias:

**Xi Z, et al. "The C9orf72 repeat expansion itself is methylated in ALS and FTL D patients". *Acta Neuropathol.* 2015 Feb 26.**

## LA PEPTIDYLPROLYL ISOMERASA A DIRIGE LA FUNCIÓN DE TDP-43 Y ENSAMBLA COMPLEJOS DE RIBONUCLEOPROTEÍNAS HETEROGÉNEAS NUCLEARES.

La peptidylprolyl isomerasa A (PPIA), también conocida como ciclofilina A, es una proteína multifuncional con actividad peptidil-prolil cis-trans isomerasa. PPIA se ha relacionado con enfermedades humanas, pero su papel en la función normal en el sistema nervioso central y en la patogénesis del mismo se desconoce. La expresión de PPIA se encuentra aumentada en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) en pacientes con ELA, asociándose a la enfermedad. Además, está enriquecida en agregados proteicos aislados de tejidos post-mortem de pacientes con ELA y con degeneración del lóbulo frontotemporal (DLFT). Como PPIA se regula de forma similar en modelos animales mutantes para SOD1 y en pacientes con ELA esporádica, se puede considerar un biomarcador traslacional para la ELA que puede sugerir mecanismos patogénicos comunes.

En el artículo publicado el 13 de Febrero en la revista *Brain*, Lauranzano, del Instituto Dulbecco Telethon en Milán, Italia y su equipo de colaboradores muestran que PPIA es una pareja funcional de TDP-43. PPIA regula la expresión de ARNs que son dianas conocidas de TDP-43 y es necesaria para el ensamblaje de TDP-43 en los complejos de ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNPs).

En un estudio previo, el mismo grupo de investigación mostró que PPIA es uno de los componentes proteicos de los agregados insolubles en Tritón aislados de la médula espinal de ratones SOD1(G93A), y que sus niveles aumentan con la progresión de la enfermedad. Este trabajo, encuentra que PPIA tiene afinidad preferencial por el mutante SOD1 y además mostraron un aumento de SOD1 mutante insoluble en ratones knockout para PPIA. Esto podría contribuir, junto al aumento de la patología TDP-43, al empeoramiento de la enfermedad.

Los datos sugieren que la alteración de la interacción PPIA/TDP-43 causa la patología denominada 'TDP-43proteínopatía'. PPIA podría estabilizar y replegar la SOD1 mal plegada mediante una interacción directa, actuando como chaperona molecular. Así, PPIA podría ser accidentalmente secuestrada en los agregados de SOD1 mutante. Esto y la deacetilación podrían reducir la cantidad de PPIA disponible para interactuar con TDP-43, desestabilizando los



complejos de ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNPs), dando lugar a la agregación de TDP-43 y afectando a sus funciones. La alteración del equilibrio en la interacción PPIA/TDP-43 dentro de los complejos de ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares constituiría la intersección del ARN en la ruta de homeostasis proteica y el "eslabón perdido" de varias enfermedades aparentemente no relacionadas como las proteinopatías TDP-43.

Consistente con este modelo, muestran que la interacción PPIA/TDP-43 se altera en varios estados patológicos. Además, la disminución de PPIA induce la agregación de TDP-43, regula a la baja HDAC6, ATG7 y VCP y acelera la progresión de la enfermedad en el modelo de ratón de ELA SOD1(G93A). La interacción PPIA/TDP-43 podría constituir el objetivo de una nueva vía terapéutica para enfermedades relacionadas con la patología TDP-43, como son la ELA y la degeneración del lóbulo frontotemporal.

#### Referencias:

**Lauranzano E, et al. "Peptidylprolyl isomerase A governs TARDBP function and assembly in heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complexes". *Brain*. 2015 Apr;138(Pt 4):974-91.**

### LA DISFUNCIÓN EN EL DIÁLOGO ENTRE EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO (RE) Y LA MITOCONDRIA SUBYACE A LA PÉRDIDA DE FUNCIÓN MEDIADA POR SIGMAR1 EN LA DEGENERACIÓN DE NEURONA MOTORA.

Las enfermedades de la neurona motora agrupan enfermedades neurológicas incurables caracterizadas por la degeneración gradual y progresiva de las neuronas motoras. La acumulación de pruebas a partir de modelos en ratón de enfermedades de la neurona motora implican patología sináptica, alteraciones de la función mitocondrial, deterioro de la señalización por calcio, estrés del retículo endoplásmico (RE) y alteraciones del transporte axonal como factores involucrados en la degeneración de la neurona motora en ELA.

Recientemente se identificaron mutaciones en el receptor Sigmar 1 en pacientes con ELA juvenil y también en casos con degeneración del lóbulo frontotemporal combinada con ELA. La interrupción de Sigmar1 en ratón provoca déficits locomotores, sin embargo, los mecanismos celulares subyacentes al fenotipo motor en humanos y en ratón con alteración funcional de Sigmar1 no se habían descrito hasta el momento.

Bernard-Marissal en su laboratorio de la Universidad de Lausanne en Suiza ha utilizado una combinación de enfoques in vivo e in vitro para investigar el papel de Sigmar1 en la biología de la neurona motora. La caracterización de ratones Sigmar1(-/-) (deficitarios del gen, es decir, en dichos animales se ha eliminado el gen Sigmar1 por ingeniería genética) reveló que los animales afectados mostraban déficits locomotores asociados con debilidad muscular, degeneración axonal y pérdida de la neurona motora. Empleando cultivos primarios de neuronas motoras observaron que la inactivación farmacológica o genética de Sigmar1 conducía a una degeneración axonal en la neurona motora seguida de la muerte celular. Los resultados de este estudio se publicaron en febrero en la revista *Brain*.

La interrupción de la función de Sigmar1 en la neurona motora altera el contacto mitocondria-RE, afecta la señalización por calcio intracelular y se acompaña por la activación del estrés del retículo endoplásmico y por defectos en la dinámica y el transporte mitocondrial. Estos defectos no se observan en las neuronas sensoriales en cultivo, destacando la sensibilidad exacerbada de las neuronas motoras a la función de Sigmar1. Curiosamente, la inhibición de la fisión mitocondrial es suficiente para inducir en la mitocondria alteraciones en el transporte axonal, así como la degeneración axonal similares a los cambios observados después de la inactivación o pérdida de Sigmar1. La captación de calcio intracelular y la inhibición del estrés del retículo endoplásmico son capaces de restaurar la función mitocondrial y por lo tanto previenen la degeneración de la neurona motora. Estos resultados revelan los mecanismos celulares subyacentes a la degeneración de la neurona motora mediada por la pérdida de la función de Sigmar1 y proporcionan nuevas perspectivas terapéuticas para el futuro desarrollo de tratamientos en pacientes con defectos en Sigmar1 y, de forma más general, en el campo de las enfermedades de la neurona motora.

#### Referencias:

**Bernard-Marissal N, et al. "Dysfunction in endoplasmic reticulum-mitochondria crosstalk underlies SIGMAR1 loss of function mediated motor neuron degeneration". *Brain*. 2015 Apr;138(Pt 4):875-90.**



## UN GEN ACTOR MALO DE LA DFT EN MUCHAS PROTEINOPATÍAS TDP-43.

Una variante del gen TMEM106B, originalmente descubierto en personas con demencia del lóbulo frontotemporal (DFT) con patología TDP-43, influye también en la proteína TDP-43 en otras enfermedades neurodegenerativas, según un estudio publicado el 4 de febrero en la revista online *Neurology*.

Los investigadores del Centro Rush de la Enfermedad del Alzheimer en Chicago detectaron la variante en personas con patología TDP-43 pero sin DFT, incluyendo a aquellos que eran cognitivamente normales o tenían Alzheimer. La autora principal, Julie Schneider y sus colaboradores también encontró que el polimorfismo en TMEM106B afecta a la expresión del propio gen y a la de la progranulina, otro gen relacionado con DFT, pero los científicos todavía tienen que averiguar cómo estos y otros genes controlan la patología TDP-43.

TDP-43 forma inclusiones citoplasmáticas anormales en los cerebros de personas con diversas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo ELA, DFT, así como una fracción de casos de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de cuerpos de Lewy, y la esclerosis del hipocampo. TDP-43 se ha considerado como un marcador de neuronas dañadas; además, últimamente se ha demostrado que sigue una ruta estándar en todo el cerebro y se correlaciona con los síntomas clínicos. TDP-43 debería unirse al círculo íntimo de proteínas neurodegenerativas mal plegadas que ahora incluyen a  $\beta$ -amiloide, tau, y  $\alpha$ -sinucleína.

¿Qué conduce a esta proteína patológica a agregarse? En 2010, un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) ofreció una pista: una región de ADN en el cromosoma siete, que contiene el gen TMEM106B, se asoció con la DFT con patología TDP-43. Poco se sabía de este gen, que codifica una proteína transmembrana. Desde entonces, los investigadores han determinado que TMEM106B controla el tráfico lisosomal.

El hallazgo inicial del estudio GWAS se basó en un polimorfismo adenina/guanina que se encontró en una región no codificante cerca de TMEM106B. La guanina indica un riesgo 60% menor de DFT. Los investigadores aún no han determinado la secuencia responsable de esa protección, pero creen que debe ser una variante diferente que co-hereda con la guanina. Los estudios in vitro sugieren que podría ser una sustitución-treonina-serina en el aminoácido

185 de TMEM106B.

Yu y sus colaboradores querían entender cómo TMEM106B contribuye a la propagación patológica de TDP-43 a través del cerebro en enfermedades distintas a la DFT. Analizaron el tejido cerebral de autopsias de 544 personas, de 71 o más años de edad en el momento de la muerte, que no cumplían con los criterios patológicos para la DFT. Como suele ser el caso de las personas mayores sin demencia, la mayoría, un 82% tenía algún tipo de patología cerebral, incluyendo placas y ovillos, cuerpos de Lewy, esclerosis del hipocampo, o una combinación de los mismos. Antes de morir, el 70% de los donantes de tejido a través de estas patologías tenían signos de deterioro cognitivo. La mitad de los cerebros tenía algún nivel de patología TDP-43, y el alelo con adenina de mayor riesgo se asociaba a las fases más avanzadas.

TMEM106B influye en la proteinopatía TDP-43 "por encima y más allá de la DFT". Otros investigadores también han vinculado a TMEM106B con la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis del hipocampo, la enfermedad de cuerpos de Lewy, y la ELA.

Por otra parte, la correlación entre el estado de TMEM106B y la propagación de TDP-43 fue válido independientemente de cualquier otra neuropatología. Incluso en las personas normales, el genotipo TMEM106B afecta a la propensión a desarrollar patología TDP-43. Se sugirió que los individuos sanos con el alelo adenina TMEM106B y patología TDP-43 podían haber dado un paso en el camino hacia la DFT u otra enfermedad neurodegenerativa. Y que se necesitarían sucesos posteriores para alcanzar un estado sintomático. Esto sugiere que la neurodegeneración podría ser un proceso muy largo y lento. Al igual que con la proteína amiloide del Alzheimer y la  $\alpha$ -sinucleína del Parkinson, que echan raíces mucho antes de que el pensamiento o el movimiento se altere, TDP-43 parece infiltrarse en el cerebro antes de que la persona muestre signos de DFT u otra enfermedad.

Habiendo demostrado que el genotipo TMEM106B afecta a la proteinopatía TDP-43, Yu y sus colaboradores analizaron cómo podría ocurrir. Se ha demostrado que TMEM106B regula su propia expresión, así como la de la progranulina, otro gen asociado con DFT. Yu midió las cantidades de ARN en los tejidos de las autopsias, y confirmó que tanto TMEM106B como PGRN aumentaban en las personas con el alelo de alto riesgo, la adenina de TMEM106B.

Debido a que otros científicos habían planteado la hipótesis de que la metilación suprime la ex-

presión de la progranulina, Yu comprobó el estado de los 132 posibles sitios de metilación en el locus de TMEM106B. De ellos, cinco sitios tuvieron algo menos de metilación en las personas con la adenina en el locus de TMEM106B, lo que sugiere que la variante podría activar el gen PGRN.

Sus datos y análisis proporcionan un apoyo clave para la hipótesis de que las variantes en TMEM106B son patológicamente importantes y ejercen su influencia por encima en la expresión de progranulina. Sin embargo, los resultados no significan necesariamente que el genotipo de TMEM106B cause la sobreexpresión de la progranulina. Si la proteína TDP-43 provocase neuroinflamación y activación microglial, esto sería suficiente para regular al alza a la progranulina, comentaron otros investigadores. El estudio de la metilación de la progranulina con respecto al genotipo de TMEM106B es una novedosa línea de investigación, pero los datos no son concluyentes, no parece haber un efecto fuerte. Yu y sus colegas están analizando la activación de la microglía en el tejido de las autopsias.

La ruta entre TMEM106B y TDP-43 es probablemente compleja, en este estudio se están observando los primeros pasos de la red. Yu espera que haya muchos más genes que participen en la cascada, y quiere emplear más análisis de todo el genoma de personas con proteinopatía TDP-43 para identificar actores adicionales.

#### Referencias:

**Josephs KA y Nelson PT. *Unlocking the mysteries of TDP-43. Neurology. 2015 Feb 4.***

**Yu L, et al. "The TMEM106B locus and TDP-43 pathology in older persons without FTL". *Neurology. 2015 Feb 4***

---

## LA MICROGLÍA INICIA UNA REACCIÓN INFLAMATORIA EN CADENA.

Spongamos la imagen de un resto de membrana bacteriana que circula por el cerebro. Cuando una célula de microglía vigilante lo advierte genera avisos celulares que inducen también a la microglía vecina a agudizar los oídos. Se acaba de publicar que su llamada de atención consiste en una proteína llamada galectina-3, que se une al receptor 4 Toll-like (TLR4) en otras células de microglía.

El 10 de marzo en Cell Reports, el primer autor Miguel Burguillos, de la Universidad Queen Mary de Londres y sus colaboradores también publicaron que la galectina-3 y el TLR4 abundan en los cerebros de las personas que sufrieron is-

quemia, lo que sugiere que el mismo sistema de alerta podría estar activo en los seres humanos después de la pérdida de flujo sanguíneo en el cerebro. En cuanto a las enfermedades neurodegenerativas, se sabe que la galectina-3 inunda la médula espinal de las personas con ELA. Los investigadores son conscientes de la existencia de un fuerte componente neuroinflamatorio en varias enfermedades neurodegenerativas, pero aún no han analizado la galectina-3 en detalle. Las galectinas, una familia de proteínas de unión de azúcares, interactúan con los hidratos de carbono de moléculas como glicoproteínas. Realizan su función dentro de las células y en el espacio extracelular, y participan en una variedad de procesos, que incluyen la proliferación, el crecimiento de neuritas y la apoptosis. Las galectinas pueden asumir papeles opuestos dependiendo de su ubicación y de las circunstancias. Por ejemplo, la galectina-1 modula la unión de las células a la matriz extracelular; promoviendo esta unión en células de melanoma, pero inhibiéndola en el músculo.

Los científicos conocían desde hace tiempo que la galectina-3 participa de alguna manera en la inflamación. De hecho, los investigadores la utilizan como un marcador de microglía y de macrófagos activados, aunque en ese contexto, a menudo se conoce por otro nombre, Mac-2. La galectina-3 se puede encontrar en el núcleo, citosol, las membranas celulares y las células la exportan en respuesta a estímulos inflamatorios, tales como lipopolisacáridos (LPS), un componente de las membranas bacterianas, o interferón- $\gamma$ .

La galectina-3 parece promover o prevenir la inflamación, dependiendo de su ubicación. Por ejemplo, en un modelo de ratón de ELA, anular el gen aumenta la neuroinflamación y acelera la enfermedad, lo que sugiere que la galectina-3 debe ser antiinflamatoria. Sin embargo, en un proyecto en ratones con encefalomiелitis autoinmune experimental, la pérdida de la galectina-3 alivia la enfermedad, lo que sugiere una capacidad proinflamatoria.

Burguillos se centró en la forma extracelular secretada de la galectina-3 liberada en respuesta a LPS o isquemia. En colaboración con el coautor José Venero de la Universidad de Sevilla, encontraron un papel proinflamatorio de la galectina-3 en este contexto. Estudios anteriores sobre la potenciación de la inflamación indicaban que la galectina-3 podía unirse a los receptores toll-like, así como al LPS, iniciando la inflamación a través de TLR4.

Por lo tanto, los autores se preguntaron si la misma galectina-3 podría interactuar con TLR4.

En la línea celular microglial BV2 de ratón, la galectina-3 extracelular colocalizaba con TLR4, y las dos proteínas coinmunoprecipitaban. Midiéron la expresión de genes relacionados con la inmunidad en las células tratadas con la galectina-3, y observaron un perfil pro-inflamatorio. Burguillos razonó que si la galectina-3 mediaba la inflamación, entonces el bloqueo de la proteína debería amortiguar la respuesta microglial a LPS. En cultivos de células BV2, neutralizando la galectina-3, ya sea con ARN de interferencia o con anticuerpos, se producía la reducción de la producción de óxido nítrico sintasa, un marcador de inflamación. Los experimentos con microglía primarias corroboraron estos resultados. En resumen, los resultados sugieren que la galectina-3 secretada puede amplificar la inflamación. ¿Se produciría también in vivo?

Profundizando en esta línea, Burguillos examinó la actividad de la galectina-3 en dos modelos diferentes de ratones de neuroinflamación. En primer lugar, creó una situación similar a la enfermedad de Parkinson mediante la inyección de LPS en la sustancia negra. La galectina-3 y TLR4 colocalizaban en células que expresan el marcador microglial Iba1, los macrófagos se reunieron cerca del sitio de la inyección y la mitad de las neuronas dopaminérgicas murieron. Por otro lado, en ratones knockout para galectina-3 (deficientes en el gen que la produce), se reclutaron menos macrófagos y las neuronas sobrevivieron. En segundo lugar, Burguillos desarrolló un modelo de isquemia. Provocó la oclusión de las arterias carótidas durante 13 minutos lo que causó un aumento en las poblaciones de células microgliales Iba1-positivas y la muerte de las neuronas piramidales en el hipocampo de ratones normales. Una vez más, los knockouts de galectina-3 estuvieron protegidos.

Finalmente, Burguillos examinó muestras de tejido cerebral de cinco personas que habían muerto de un paro cardíaco, lo que limitó el flujo de sangre al cerebro. Estas muestras contenían más galectina-3 y TLR4 que los cerebros de los controles de la misma edad.

Los autores concluyen que la liberación de galectina-3 originaba una reacción inflamatoria en cadena mediante la activación de las otras células microgliales. Sospechan que sólo actúa sobre las células de microglía y astrocitos o tal vez sobre monocitos cercanos de una manera paracrina (activando células adyacentes). Las células toman la galectina-3 de forma rápida, por lo que probablemente no alcancen la microglía lejana. Los datos en humanos sugieren, pero no confirman, que un proceso similar se

produce en las personas.

Aunque Burguillos estudió procesos de isquemia, especuló con que la galectina-3 podría estar involucrada en neuroinflamación en otras enfermedades donde se ha implicado a TLR4, entre ellas Alzheimer, Parkinson y ELA

¿Qué significan exactamente estos nuevos datos en estas enfermedades? Es difícil decidir dado las dispares funciones pro y antiinflamatorias de la galectina-3 en diferentes modelos de enfermedad. Se especula con que la galectina-3 podría afectar a la inflamación a través de distintos receptores TLR4 en diferentes enfermedades. Burguillos señaló que se encontró con un papel proinflamatorio de la galectina-3 extracelular, pero la variante intracelular posiblemente podría hacer lo contrario y de esta manera la galectina-3 podría contribuir a la biología de otras enfermedades.

En el caso de la ELA, el papel de la galectina-3 sigue estando en duda, pero parece estar implicada. Los científicos han informado de su regulación al alza en la microglía y los músculos de ratas SOD1, líquido cefalorraquídeo de personas con ELA y la médula espinal de las personas que murieron de la enfermedad, lo que conduce a la propuesta de que podría constituir un biomarcador. La galectina-3 puede desempeñar un papel en la propagación microglial de las respuestas proinflamatorias. Si bien es necesario seguir trabajando para demostrar la naturaleza paracrina de estos efectos, tal vez este sistema represente un mecanismo por el que pequeñas lesiones o inflamaciones pueden conducir a la generalizada y prolongada activación de la microglía, posiblemente neurotóxico en las enfermedades neurodegenerativas.

Sin embargo, otro investigador cuestionó los experimentos de cultivos celulares. Advirtió que el marcador Iba1 utilizado para identificar microglía también se produce en monocitos periféricos, que generalmente expresan más galectina-3 que la microglía y que ni las células BV2 ni la microglía de ratones jóvenes expresan el mismo patrón de genes que la microglía en adultos. También indicó que le gustaría ver a los experimentos repetidos en la microglía de ratones adultos. Burguillos está de acuerdo en que los cultivos de ratones adultos reforzarían sus argumentos.

#### **Referencias:**

**Burguillos MA, et al. "Microglia-secreted Galectin-3 acts as a Toll-like Receptor 4 ligand and contributes to microglial activation". *Cell Rep.* 2015 Mar 4.**

## ¿SON LOS PROBLEMAS DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR UN PRELUDIO A LA ENFERMEDAD?.

Las neuronas motoras corticoespinales son los capataces del sistema motor, escuchan lo que quiere el cerebro y luego dicen a las neuronas motoras inferiores que lo hagan. Si el capataz transmite el mensaje equivocado, pueden sobrevenir trastornos del movimiento como la ELA o la enfermedad de Parkinson. El 16 de enero en la revista online *Cerebral Cortex*, Özdinler de la Facultad de Medicina Feinberg de la Universidad de Northwestern de Chicago y sus colaboradores muestran cómo las neuronas motoras corticoespinales (CSMN) son muy sensibles al estrés celular. Cuando estamos estresados, sus dendritas degeneran, bloqueando las señales entrantes y mutilando las instrucciones que transmiten. En la misma edición online, científicos de la Universidad de Roma publicaron que las CSMN en un modelo de ratón de la ELA comunican demasiado, disparándose rápidamente y liberando flujos de glutamato potencialmente tóxicos, que pueden contribuir a su muerte.

En el laboratorio de Özdinler, estaban intrigados por las publicaciones de que los trastornos del movimiento son el resultado de mutaciones en el gen ubiquitina carboxiterminal hidrolasa L1 (UCHL1). Un estudio encontró una variante en el gen de hermanos con la enfermedad de Parkinson; otro publicó una mutación en UCHL1 en hermanos con una enfermedad de inicio en la infancia, que incluía ataxia y espasticidad. Aunque un metanálisis apoyó a UCHL1 como un gen de la enfermedad de Parkinson, estudios posteriores no lo confirmaron.

Independientemente de la controversia, Özdinler encontró un indicio de que UCHL1 podría ser importante para la biología de las CSMN. Se sabe que UCHL1 contribuye a la homeostasis de proteínas mediante la adición y eliminación de ubiquitina en proteínas.

Obtuvieron ratones con mutaciones no funcionales en UCHL1. Las extremidades de estos animales se vuelven rígidas a los 40 días de edad y apenas pueden caminar a los 65 días. Examinando sus cerebros, observaron que las CSMN comenzaron a degenerar a los 40 días. A los 100 días, la mayoría de esas neuronas habían desaparecido y las que quedaron se encontraban encogidas, con escasas espinas dendríticas dispersas. Sin embargo, las neuronas no motoras cercanas estaban muy bien, lo que sugiere que las CSMN, en particular, eran susceptibles a la pérdida UCHL1.

¿Qué las hace tan sensible? Debido a que UCHL1 contribuye al control de calidad de las proteínas, muchas de las cuales se lleva a cabo en el retículo endoplásmico (RE), Özdinler y sus colaboradores plantearon la hipótesis de que las CSMN podrían hacer frente al estrés grave del RE. Efectivamente, se observó un exceso de proteínas ubiquitinadas y marcadores de estrés del RE en las CSMN de ratones UCHL1 nulos. En cultivos de células, incluso de tipo normal, las CSMN murieron en presencia de tunicamicina o bortezomib, inductores de estrés del RE, mientras que otros tipos neuronales sobrevivieron. Los investigadores en Roma, dirigidos por Cristina Zona, examinaron cómo la pérdida de dendritas de las CSMN altera la producción de las neuronas. Utilizaron técnicas de electrofisiología para examinar la señalización de las neuronas motoras corticales en modelos de ratones de ELA que sobreexpresan un gen mutante de la superóxido dismutasa 1 (mSOD1). Sin embargo, las neuronas motoras examinadas por Zona podrían ser o no exactamente las mismas CSMN estudiadas por el grupo de Özdinler. Se centraron en las neuronas piramidales de la capa V de la corteza, que disparaban un patrón repetitivo similar a las de las CSMN. Esto sugiere, pero no confirma, que las neuronas eran CSMN, comentó Özdinler, que prefiere utilizar el etiquetado retrógrado u otros marcadores específicos para identificar CSMN.

Sin embargo, en cortes de cerebro, las supuestas CSMN mutantes en SOD1 se disparaban con más frecuencia, ya fuese espontáneamente o en respuesta a la estimulación, que las neuronas control de ratones normales. ¿Que podría causar esta hiperexcitabilidad? Los autores razonaron que las vesículas presinápticas podrían sobrecargarse con glutamato. Debido a que los transportadores de glutamato vesicular VGLUT1 y VGLUT2 son responsables de llenar esas vesículas, los autores examinaron su expresión en la corteza motora. Los ratones mSOD1 tenían niveles VGLUT1 normales, pero más VGLUT2. Esto podría aumentar la liberación de glutamato, lo que sería tóxico para las neuronas. Estas alteraciones indican que el área cortical tiene un papel fundamental en el inicio y la progresión de la ELA y por ello se podrá tener en cuenta para el tratamiento de esta enfermedad neurodegenerativa.

Otros investigadores han comentado que es difícil vincular UCHL1 directamente a la patología de una enfermedad específica, como la ELA. Ese vínculo puede resultar de estudios futuros,

los genetistas podrían buscar mutaciones en UCHL1 o genes relacionados en las personas con ELA. También es curioso cómo los defectos observados afectan a las neuronas motoras inferiores, que por definición, también están involucradas en la ELA.

Estos artículos subrayan que las neuronas motoras superiores contribuyen a la ELA. Sería prudente no pasar por alto la importancia de las neuronas motoras superiores... si se va a mejorar los efectos de la traducción. Tanto UCHL1 como la excitotoxicidad del glutamato son potencialmente factores importantes en la ELA.

¿Qué pasa con otras enfermedades? En muchas, el peso recae sobre la neurona motora superior. La paraplejia espástica hereditaria es el ejemplo clásico, pero, la esclerosis lateral primaria, la enfermedad de Parkinson y las lesiones de la médula espinal también podrían responder a los tratamientos dirigidos a las neuronas CSMN. Özdinler propuso que los ratones UCHL1-negativos podrían ser un buen modelo para estudios preclínicos.

#### Referencias:

**Jara JH, et al. Corticospinal Motor Neurons Are Susceptible to Increased ER Stress and Display Profound Degeneration in the Absence of UCHL1 Function. *Cereb Cortex*. 2015 Jan 16.**

**Saba L, et al. "Altered Functionality, Morphology, and Vesicular Glutamate Transporter Expression of Cortical Motor Neurons from a Presymptomatic Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis". *Cereb Cortex*. 2015 Jan 16.**

---

### EN MOSCAS DE LA FRUTA, UN MICROARN PROTEGE LA SINAPSI CONTRA LA EXCITOTOXICIDAD .

Por su capacidad para ajustar de forma rápida la expresión génica, los microARNs son un regulador natural de la actividad sináptica en respuesta a las necesidades cambiantes del sistema nervioso. Se conocen pocos micro-gerentes que funcionen en la parte presináptica, ahora los investigadores han identificado uno nuevo, el miR-1000. Este microARN tiene una secuencia similar al miR-137 en mamíferos y regula hacia abajo la expresión del transportador de glutamato que carga las vesículas presinápticas con el neurotransmisor. La excitotoxicidad producida por el glutamato paraliza las neuronas en las moscas en las que falta el miR-1000, produ-

ciéndose neurodegeneración, publicó el autor principal, Stephen Cohen y sus colaboradores del Instituto de Biología Molecular y Celular en Singapur el 2 de febrero en la revista online *Nature Neuroscience*.

El miR-1000, además, participa con otros microARNs conocidos en la regulación sináptica, en la mayoría de los estudios que se ha realizado en neuronas del hipocampo de los roedores. Algunos microARNs actúan en el extremo post-sináptico, por ejemplo, tres microARNs diferentes actúan en la fuerza de la sinapsis y en la respuesta del glutamato en ratas o ratones. Se sabe menos acerca de la actividad de los microARNs en la terminal presináptica, aunque, por ejemplo, un microARN parece mediar en la densidad de la sinapsis y en la expresión del receptor de glutamato en ratas.

Cohen no estaba buscando específicamente microARNs sinápticos, había estado desarrollando knockouts de microARNs en *Drosophila* para cualquier tipo de defecto neurodegenerativo.

Sin embargo, Verma, el primer autor, observó dos signos reveladores de la neurodegeneración en las moscas que carecían de miR-1000: subían mal las paredes de sus viales, y morían jóvenes. Los mutantes vivieron durante tres semanas después de salir de sus pupas como adultos, mientras que las moscas normales viven el doble de tiempo. Para determinar si las neuronas de las moscas se degeneraban, examinaron sus cerebros con un anticuerpo para la caspasa-3 activada, un marcador de apoptosis. Efectivamente, los cerebros de adultos de 2 días de edad, ya presentaban la caspasa activada, y a los 10 días de edad tenían 10 veces más. Las vacuolas también salpicaban los cerebros de las moscas de 10 días de edad, un signo de la neurodegeneración relacionada con la edad. Verma concluyó que las moscas sufrieron la aparición temprana de una neurodegeneración progresiva. ¿Qué causó el fenotipo? Los microARNs suelen tener cientos de objetivos y un programa informático predijo que el miR-1000 podría regular 374 genes diferentes. Verma se concentró en sólo siete que sabían que funcionaban en el sistema nervioso. La mayoría de los microARNs apagan sus objetivos, en los knockout miR-1000 la expresión de sólo uno, el transportador vesicular de glutamato (VGluT) se intensificó. Si el exceso de VGluT era el problema en estos mutantes, entonces debía ser capaz de solucionarlo reduciendo el VGluT. Efectivamente, cuando cruzó knockouts miR-1000 con moscas con una producción de VGluT disminuida, vio un rescate del fenotipo. Los dobles mutantes subieron me-



por y vivieron más tiempo.

Una explicación obvia para la neurodegeneración fue que demasiado glutamato en las vesículas presinápticas llevaba a la excitotoxicidad. Si los terminales presinápticos liberaban el exceso de glutamato, la reducción de la actividad del receptor de glutamato en el extremo postsináptico debía aliviar el problema. En primer lugar, trataron las moscas mutantes miR-1000 con memantina bloqueador del receptor, mejoró sus habilidades para escalar. A continuación redujeron la expresión de receptores de glutamato eliminando una copia de sus genes. Una vez más, esto solucionó los problemas de escalada, y aumentó la esperanza de vida de las moscas. La señalización por glutamato debería conducir a una mayor actividad neuronal. Debido a que en las moscas el glutamato es el neurotransmisor de las uniones neuromusculares, y son relativamente fáciles de diseccionar, examinaron las larvas de los mutantes miR-1000. Las uniones tenían más botones sinápticos que las larvas normales, y esos botones eran más grandes. Cuando se registró la actividad espontánea de las neuronas en las uniones, se vio que los potenciales de acción eran inusualmente grandes y frecuentes.

Cohen sugiere que el papel normal del miR-1000 es afinar la actividad sináptica. Eso no significa que la regulación de VGluT sea sólo tarea del miR-1000. De hecho, el microARN miR-137 relacionado con mamíferos puede ser un supresor tumoral que está silenciado en algunos tipos de cáncer. La función particular de un microARN frecuentemente varía según el tipo de célula y el grado de desarrollo. Para explorar este mecanismo de neurodegeneración en mamíferos, Verma eliminó el miR-137 en cultivos de neuronas corticales primarias de ratón. Las células producen caspasa-3, lo que indica apoptosis. Cuando se agota el miR-137 en los cerebros de ratones adultos, estos producen más VGluT2 de mamíferos.

¿Explica esta mosca la enfermedad neurodegenerativa humana? Los investigadores todavía están intentando entender cómo los microARNs contribuyen a una fisiología saludable y a la enfermedad. Sin embargo, hay indicios de que el mecanismo neuroprotector que Verma describió podría, tal vez, estar implicado en los trastornos humanos. Los microARNs, incluyendo miR-137, se han implicado en los trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia. Además, un estudio encontró niveles inusualmente bajos de miR-137 en siete cerebros de personas que tenían la enfermedad de Alzheimer.

La excitotoxicidad del glutamato se ha señalado como un posible mecanismo en la enfermedad

del Alzheimer, así como del Parkinson y de la ELA. Cohen especula que las variantes en el miR-137, o en la secuencia diana del gen transportador de glutamato, podrían provocar una pequeña diferencia de carga del glutamato y causar excitotoxicidad que podría, a lo largo de décadas, aumentar el riesgo de neurodegeneración. Valdría la pena investigar esta posibilidad aunque podría ser difícil encontrar la evidencia de un defecto de miR-137 en los tejidos post-mortem humanos porque sólo ciertas neuronas vulnerables del cerebro o de la médula espinal pueden tener el problema. En cuanto al estudio de los órganos en su conjunto, los científicos podrían también estar perdiéndose algo.

#### **Referencias:**

**Verma P, et al. "A neuroprotective role for microRNA miR-1000 mediated by limiting glutamate excitotoxicity". *Nat Neurosci.* 2015 Mar;18(3):379-**