

# FUNDELA

# Boletín Científico 43

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos científicos referentes a los últimos avances de la investigación, tratamientos sintomáticos y cuidados al paciente con ELA.

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

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

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

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

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

● **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de Asociación ELA Principado, La Caixa, Caja Navarra, Larios y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA.

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

**Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:**  
<http://www.fundela.es/captaBanco.php>

## COMIDA ANIVERSARIO 2012

**Sábado 29 de Septiembre de 2012**

Para conmemorar nuestro 10º aniversario, celebraremos una comida en Madrid. Los fondos recaudados serán utilizados para llevar a cabo los objetivos de la fundación.

Precio: 45 Euros

Hora: 14:00 horas

Lugar: Restaurante SANTA CRUZ:

[www.restaurantesantacruz.com](http://www.restaurantesantacruz.com)

Parque de los castillos, s/n

Alcorcón, Madrid

Teléfono: 916 108 759

**Esperamos contar con tu asistencia!**

\*\*Existe la mesa "0", para aquellos que no puedan asistir y quieran colaborar, vuestra donación es fundamental para que la investigación en la ELA, no quede en el olvido.

Más información: [fundela@fundela.es](mailto:fundela@fundela.es)



### Colaboradores voluntarios de este número:

Dr. Alberto García Redondo (Bioquímico, Unidad de ELA - Hospital 12 de octubre)  
Adrián Galiana Rodríguez-Barbero (Bioquímico)  
Dra. María Teresa Solas (Biología, Universidad Complutense)

Dra. María Elena Rodríguez (Bioquímica, voluntaria de FUNDELA)  
Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III)  
Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Director de la Unidad de ELA - Hospital Carlos III)

03 ----->

## EDITORIAL

04 ----->

UNA ÚNICA DOSIS DEL ACTIVADOR MUSCULAR CK-2017357 ES SEGURA Y EFECTIVA EN LA ELA

EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE PUEDE SER REALIZADO CON SEGURIDAD EN ELA

05 ----->

¿ES EFECTIVO EL MARCAPASOS DIAFRAGMÁTICO EN ELA?

EL BLOQUEO DE PROTEÍNAS METABÓLICAS MEJORA EL MOVIMIENTO EN EL MODELO ANIMAL DE ELA

06 ----->

ENSAYO EN ELA EN FASE II POSITIVO

ENSAYO DE CÉLULAS MADRE POR UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

EL "PROGRAMA DE MUERTE" AXONAL PUEDE SER INTERRUMPIDO, PROTEGIENDO A LOS AXONES DAÑADOS.

MUTACIONES EN UN NUEVO GEN LIGADO A LA ELA Y A LA ALTERACIÓN DEL CRECIMIENTO DE CÉLULAS NERVIOSAS

08 ----->

PROCESAMIENTO DEL ARN ALTERADO EN ELA.

10 ----->

EL PROCESAMIENTO DEL ARN APARECE ALTERADO EN OTRA ENFERMEDAD MÁS DE LA NEURONA MOTORA

12 ----->

COMPRIENDIENDO CÓMO FUS Y TDP-43 PROVOCAN LA ELA

UNA TERAPIA PROMETEDORA PARA LA ELA

13 ----->

DESCUBREN BIOMARCADORES EN SANGRE QUE PUEDEN AYUDAR A LA ELA

14 ----->

LA EXPANSIÓN DE LA REPETICIÓN DEL HEXANUCLEÓTIDO GGGGCC EN UNA REGIÓN NO CODIFICANTE DE C9ORF72 CAUSA LA DFT Y ELA LIGADA AL CROMOSOMA 9p21

16 ----->

¿QUÉ ESCONDE LA REGIÓN C9ORF72 CAUSANTE DE LA DFT Y ELA LIGADA AL CROMOSOMA 9p21?

17 ----->

DIFERENCIAS FENOTÍPICAS ENTRE PACIENTES DE ELA CON REPETICIONES EXPANDIDAS EN C9ORF72 Y PACIENTES CON MUTACIONES EN OTROS GENES ASOCIADOS A ELA

18 ----->

FRECUENCIA DE LAS REPETICIONES EXPANDIDAS DEL HEXANUCLEÓTIDO C9ORF72 EN PACIENTES CON ELA Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

19 ----->

ELA ESPORÁDICA Y FAMILIAR: EN ALGUNOS CASOS, INDISTINGUIBLE

20 ----->

LA INMUNIZACIÓN ANTI-SOD1 RETRASA EL INICIO Y AUMENTA LA ESPERANZA DE VIDA EN RATONES MODELO DE ELA

EL DÉFICIT EN EL TRANSPORTE INTRACELULAR NO ES UNA CONDICIÓN NECESARIA PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA

----->  
EFECTOS DE TDP43 MUTANTE EN NEURONAS DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE INDUCIDAS

23 ----->

## NOTICIAS

**Q**ueridos suscriptores, como todos los años celebramos la Comida Anual Benéfica el próximo sábado 29 de Septiembre, tenéis todos los datos del evento en la portada.

Desde aquí queremos agradecer a todos los que participáis, año tras año, vuestra importante e inestimable ayuda la cual, desde FUNDELA, va destinada al fomento de la investigación, al apoyo de Proyectos y Ensayos Clínicos con un importante objetivo, mejorar de la calidad de vida de los enfermos de ELA, y por supuesto, el objetivo final y más importante de encontrar una cura.

A los que en ocasiones anteriores no habéis participado, quiero animaros a que lo hagáis en esta ocasión, estoy seguro de que una vez que participéis del buen ambiente creado entre enfermos, familiares y amigos estaréis con nosotros en los próximos años.

Como todos sabéis, conseguir grandes subvenciones para llevar a cabo Proyectos de Investigación es muy difícil, por ello es tan importante vuestra ayuda, con poco entre todos lo podemos conseguir.

Existe la fila cero por si no podéis venir, no siendo lo mismo ya que nos gustaría que participéis con nosotros, vuestra colaboración económica siempre es de agradecer.

Joaquín Rodríguez  
Paciente y voluntario de FUNDELA

### UNA ÚNICA DOSIS DEL ACTIVADOR MUSCULAR CK-2017357 ES SEGURA Y EFECTIVA EN LA ELA

Una única dosis de CK-2017357, un fármaco que ayuda al músculo a desarrollar más fuerza en cada contracción, es segura y efectiva en ELA. El fármaco no altera el curso de la enfermedad pero podría ayudar a los pacientes a mantener sus funciones más tiempo, si pudiera demostrarse además que es segura y efectiva cuando se administra durante períodos de tiempo más largos.

El fármaco denominado CK-2017357, ayuda al músculo a liberar más calcio durante la contracción. El calcio es necesario para que las proteínas musculares se acoplen unas sobre otras, lo cual es la base de la contracción. El fármaco es más efectivo en la mitad de la contracción muscular, que en el inicio de la fase final, cuando todo el calcio disponible está siendo utilizado. La mayoría de las actividades diarias, como alcanzar y agarrar usan una fuerza de media potencia, sugiriendo que este tratamiento podría beneficiar la función diaria. En este ensayo, participaron un total de 67 pacientes con ELA recibieron placebo en una dosis y fármaco en dosis bajas o altas, administradas durante una semana de forma aleatoria. Las mejorías obtenidas comunicadas tanto por los pacientes como por los médicos, se observaron en los niveles máximos de ventilación voluntaria, los niveles submáximos de fortaleza en agarre, y la impresión global del cambio producido. Los efectos adversos más comunes observados fueron mareos y fatiga general.

Los investigadores expusieron: "Están en marcha futuros estudios para determinar la seguridad, la tolerabilidad de la repetición de las dosis de CK-2017357 y para establecer la pauta de dosis apropiada en estudios futuros de eficacia". "Sólo ensayos clínicos aleatorios más largos podrán determinar si los efectos vistos en el presente estudio con la administración de CK-2017357 podrán traducirse en una mejoría significativa de las capacidades funcionales de los pacientes con ELA."

**REF:** Shefner J, Cedarbaum JM, Cudkowicz ME, Maragakis N, Lee J, Jones D, Watson ML, Mahoney K, Chen M, Saikali K, Mao J, Russell AJ, Hansen RL, Malik F, Wolff AA. "Safety, tolerability and pharmacodynamics of a skeletal muscle activator in amyotrophic lateral sclerosis". *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012 May 16. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591195> <http://www.alsa.org/research/journal-news/alsa-research-journal-news-june-2012.html>

### EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE PUEDE SER REALIZADO CON SEGURIDAD EN ELA

Células madre derivadas de la médula espinal humana (HSSCs) se pueden inyectar de forma segura dentro de la médula espinal de pacientes con ELA, según una prueba de concepto realizada en un número pequeño de pacientes. Las células provenientes de fetos humanos, expandidas en cultivo celular, fueron purificadas antes de inyectarse. Debido a que este estudio sólo era de seguridad, el grupo inicial de pacientes elegidos fueron aquellos que ya eran incapaces de andar (era menos probable que perdieran funciones debido a los efectos adversos de la cirugía o tratamiento). Después de que la seguridad del tratamiento fuese probada en este grupo, se introdujeron en el estudio pacientes que todavía podían andar. Un total de 12 pacientes recibieron inyecciones de células junto con inmunosupresores para prevenir el rechazo inmunológico. No se observaron efectos adversos relacionados con las células en sí mismas aunque el procedimiento quirúrgico pudo causar un número de efectos adversos. Durante el tiempo de seguimiento, entre 6 y 18 meses, no hubo evidencias de que el tratamiento pudiera causar una aceleración en el progreso de la enfermedad. Aunque un paciente mejoró después de la cirugía, el ensayo no fue lo suficientemente largo para permitir emitir conclusiones acerca de los potenciales efectos beneficiosos. "Basándonos en estos resultados positivos, nosotros podemos avanzar este ensayo mediante inyecciones intraespinales en la médula espinal a nivel cervical con la meta de proteger los grupos de neuronas motoras que afectan a la función respiratoria, lo que podría prolongar la vida de los pacientes con ELA," concluyeron los autores.

**REF:** Glass JD, Boulis NM, Johe K, Rutkove SB, Federici T, Polak M, Kelly C, Feldman EL. *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. doi: 10.1002/stem.1079. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415942> <http://www.alsa.org/research/journal-news/alsa-research-journal-news-june-2012.html>

## ¿ES EFECTIVO EL MARCAPASOS DIAFRAGMÁTICO EN ELA?

En 2011, The United States Food and Drug Administration (el sistema estatal americano encargado de aprobar la administración de tratamientos médicos, entre otras cuestiones) aprobó un sistema de marcapaso diafragmático para usarlo en pacientes con ELA. Este sistema implanta electrodos en el diafragma, el músculo respiratorio encargado de inflar los pulmones. Los electrodos funcionan mediante un estimulador implantado y regulado mediante un controlador externo. El sistema aprobado en la ELA es similar a uno usado en el daño causado por lesión en la médula espinal. El objetivo del tratamiento es reemplazarlo por la habitualmente utilizada presión positiva en pacientes que requieren ayuda de ventilación. En este artículo, los autores revisan la literatura sobre los marcapasos diafragmáticos en ELA. Existen varios ensayos, pero ninguno son doble ciego o aleatorio. Además, los ensayos se han realizado en grupos de pacientes escogidos, por lo que los resultados no pueden ser generalizados a poblaciones más amplias de enfermos de ELA. Los autores también comentaron que la progresión de la ELA y la atrofia del diafragma plantean una cuestión sobre la seguridad a largo plazo de los electrodos de metal implantados en el músculo.

“Basándonos en los datos disponibles,” concluyen, “el marcapasos diafragmático parece razonablemente seguro a corto plazo en pacientes cuidadosamente seleccionados mediante criterios estrictos de inclusión/exclusión. Nosotros no hemos encontrado información acerca de la seguridad a largo plazo. Debido a la naturaleza progresiva de la ELA y la progresiva atrofia en la denervación muscular, los datos de seguridad a largo plazo de los pacientes con lesión medular no son trasladables a ELA.” Actualmente se están planificando estudios sobre el marcapasos diafragmático en pacientes con ELA en varios países.

**REF:** Scherer K, Bedlack RS. *Diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis: A literature review. Muscle Nerve.* 2012 Jul; 46(1):1-8  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692995>  
<http://www.alsa.org/research/journal-news/alsa-research-journal-news-june-2012.html>

## EL BLOQUEO DE PROTEÍNAS METABOLICAS MEJORA EL MOVIMIENTO EN EL MODELO ANIMAL DE ELA

La inhibición de proteínas que ayudan a mantener el balance energético celular aumenta la movilidad de animales modelo de ELA y reduce la muerte de células nerviosas que controlan el movimiento, según un estudio publicado el 18 de Enero en el “The journal of neuroscience”. Estos resultados podrán aportar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la ELA, para la cual no existe actualmente ninguna cura.

En muchas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la ELA, las células nerviosas tienen dificultades a la hora de mantener el aporte energético necesario para su funcionamiento, un factor que contribuye a la disfunción neuronal y la muerte celular. Estudios recientes muestran que algunas personas con ELA experimentan defectos metabólicos, como gasto energético y cansancio incluso cuando están en reposo.

Los investigadores, dirigidos por el Dr. Robert Kalb, examinaron células de la médula espinal de ratones modelo de ELA. Las células mostraron una elevada y anormal actividad de una enzima que ayuda a equilibrar el gasto y producción de energía, la AMPK o proteína quinasa activada por AMP. Reduciendo la actividad de la AMPK en el ratón modelo, los investigadores encontraron como resultado un descenso en la muerte celular de las neuronas motoras.

Otro experimento para confirmar esta idea, fue llevado en otro modelo animal muy usado. Crearon un gusano (*C.elegans*) portador de la misma proteína mutante que el ratón modelo y observaron que, inicialmente, el gusano mostraba dificultades motoras. Sin embargo, cuando los investigadores redujeron la actividad AMPK, la movilidad mejoró.

Actualmente existen numerosos fármacos que bloquean la AMPK, pero no ha sido probada como tal en el caso de la ELA. Experimentos como éste abren la posibilidad de comenzar ensayos clínicos con los inhibidores de AMPK como protagonistas, para mejorar el estado motor de los pacientes con ELA.

**REF:** National Institute of Neurological Disorders and Stroke, *The Journal of Neuroscience*



---

## ENSAYO POSITIVO EN ELA. FASE II

Un ensayo clínico para la ELA desarrollado por la compañía biotecnológica del sur de San Francisco, Cytokinetics, espera aumentar la sensibilidad muscular al calcio y mejorar así la función muscular en pacientes con ELA, ha mostrado resultados positivos, que permiten pensar ya en el desarrollo de la fase III. El fármaco, CK-101357, fue distribuido en cuatro grupos de personas que recibieron dosis variadas del mismo o placebo. Aquellos tratados con las dosis más altas mejoraron sustancialmente las funciones motoras y respiratorias. Muchos fármacos en fase de ensayo no superan las primeras fases y se quedan en promesas, y aunque superar la fase II no es garantía de una futura aprobación y comercialización del mismo, es sin duda, una buena noticia. Estaremos atentos a los resultados del medicamento en la fase III.

**REF:** Nota de prensa de Cytokinetics, San Francisco – 30 Noviembre, 2011. [http://www.cytokinetics.com/press\\_releases/release/pr\\_1322608545](http://www.cytokinetics.com/press_releases/release/pr_1322608545)

---

## ENSAYO DE CÉLULAS MADRE POR UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Un ensayo clínico en faso I/II llevado a cabo en Israel en pacientes con ELA, dirigido por BrainStorm Cell Therapeutics, consistente en la terapia con células troncales (células madre), ha mostrado características positivas. Éstas permitirán avanzar en las siguientes fases. El tratamiento es de una tolerancia elevada, parece seguro y no presenta riesgos excesivos para el paciente. Más aún, en algunos enfermos se han registrado signos de estabilización de la enfermedad, mejora en la función respiratoria en algunos y mejora de la fuerza muscular en otros. Se espera una comunicación oficial final para finales de año, fecha en la cual los pacientes cumplirán 9 meses desde el inicio del tratamiento. Aunque son solo resultados preliminares, aventuran, junto con otros estudios, que la terapia celular es posible y que en un futuro ayudará a desarrollar estrategias terapéuticas clínicamente útiles.

A los pacientes de estos ensayos se les extrajeron células madre de la médula ósea y se modificaron hasta convertirlas en células madre neuronales mediante un proceso de reprogramación genética, para después ser trasplantadas de nuevo en el paciente. La idea es que sustituyan o den soporte trófico a las neuronas en degeneración.

**REF:** TEL AVIV (Reuters)

---

## EL “PROGRAMA DE MUERTE” AXONAL PUEDE SER INTERRUMPIDO, PROTEGIENDO A LOS AXONES DAÑADOS.

Los axones son largas extensiones de las neuronas que acoplan otras neuronas a los músculos. En las neuronas que están dañadas, los axones degeneran de una manera característica, llamada degeneración Walleriana. Durante mucho tiempo se pensaba que este proceso era pasivo, no requería instrucciones genéticas procedentes de la neurona. Los investigadores han demostrado que, por el contrario, la degeneración Walleriana es un proceso activo y que puede ser bloqueado inutilizando una proteína llamada Sarm 1. Cuando la acción de Sarm 1 es bloqueada, los axones dañados de la célula permanecen intactos durante semanas después de la degeneración de los axones dañados en los que Sarm 1 está activa. Los resultados de este estudio son potencialmente relevantes para la ELA ya que los axones de la neurona motora empiezan a degenerar mientras que los cuerpos celulares de estas neuronas permanecen todavía vivos. Si se pudiera demostrar que el bloqueo de Sarm 1 en modelos de ELA mejora la función o supervivencia, esto podría representar una nueva y prometedora vía para el tratamiento de la enfermedad.

**REF:** Osterloh JM, Yang J, Rooney TM, Fox AN, Adalbert R, Powell EH, Sheehan AE, Avery MA, Hackett R, Logan MA, Macdonald JM, Ziegenfuss JS, Milde S, Hou YJ, Nathan C, Ding A, Brown RH Jr, Conforti L, Coleman M, Tessier-Lavigne M, Züchner S, Freeman MR. *dSarm/Sarm1 Is Required for Activation of an Injury-Induced Axon Death Pathway. Science. 2012 Jun 7. [Epub ahead of print]*  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678360>  
<http://www.alsa.org/research/journal-news/als-research-journal-news-june-2012.html> 20:45 15/08/2012

---

## MUTACIONES EN UN NUEVO GEN LIGADO A LA ELA Y A LA ALTERACIÓN DEL CRECIMIENTO DE CÉLULAS NERVIOSAS

Un grupo de investigadores han descubierto recientemente la unión entre mutaciones génicas y algunos casos con esclerosis lateral Amiotrófica (ELA). Ofreciendo más luz sobre cómo en la ELA se destruyen las células y se da lugar a la

parálisis de los músculos, los investigadores encontraron que las mutaciones en este gen afectan la estructura y el crecimiento de las células nerviosas.

Científicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, en Worcester, colaboraron con otros investigadores internacionales para la búsqueda de mutaciones génicas en 2 grandes familias con una forma hereditaria de ELA. Los investigadores utilizaron la técnica de realizar la lectura de sólo las porciones de ADN que codifican por proteínas, conocido como el EXOMA, lo que permite una eficiente y minuciosa búsqueda de las regiones de ADN que más comúnmente se encuentran ligadas a mutaciones causantes de enfermedad. Esta secuenciación en profundidad del exoma dió lugar a la identificación de varias mutaciones distintas en el gen que codifica por la proteína profilina (PFN1) que se encuentra presente sólo en los miembros de las familias que desarrollaron la ELA. Una ulterior investigación de otros 272 sujetos con ELA que pertenecían a otros patrones de herencia familiar en todo el mundo mostró que las mutaciones en la profilina también se encontraron en un pequeño grupo (entre un 1 y un 2 %) de los casos con ELA familiar estudiados.

La proteína profilina es una parte clave en la creación y remodelización del citoesqueleto y el andamiaje de una célula nerviosa. En modelos de mosca, la interrupción de la profilina detiene el crecimiento de los axones – las largas proyecciones celulares utilizadas para transmitir señales de una neurona a la siguiente o desde neuronas motoras a las células musculares. Tras la identificación de las mutaciones en PFN1 en pacientes con ELA, los investigadores demostraron que estas mutaciones también inhibían el crecimiento axonal en neuronas motoras en cultivo en el laboratorio. Y también encontraron que la profilina mutante se acumulaba en grupos en las células nerviosas, como se ha observado para otras proteínas anormales asociadas con la ELA, la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer. Las células nerviosas con mutaciones en PFN1 también contenían acúmulos de una proteína conocida como TDP-43. Estos grupos de células anormales de TDP-43 se han encontrado en la mayoría de los casos de ELA, más aún ligados con profilina.

El Dr. John Landers, profesor asociado de neurología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, describió como el estudio de la ELA en grandes familias re-

quiere un profundo esfuerzo. “La ELA es una enfermedad de inicio tardío, rápidamente progresiva. A menos que se haya estado siguiendo a una familia durante décadas, es duro conseguir muestras de ADN para su estudio” dijo el Dr. Landers. “Fuimos afortunados en obtener muestras de ADN con la ayuda de nuestros colaboradores en la investigación y de las familias afectadas”.

Sobre una docena de genes se han identificado en la ELA, y estos hallazgos apoyan los estudios realizados que sugieren que la interrupción del citoesqueleto celular juega un papel principal en la ELA y otras enfermedades de neurona motora. Las neuronas motoras son células enormes con axones largos que conectan con el músculo, y las proteínas del citoesqueleto son especialmente importantes en el transporte de proteínas a lo largo del axón hasta remotas partes de la neurona. Esta información podría ser muy útil en el desarrollo de estrategias para la detección y tratamiento de la ELA.

“En todos los genes causantes que identificamos, buscamos por funciones y caminos comunes”, dijo el Dr. Landers. “Cada vez que somos capaces de identificar un gen, tenemos otra pieza del puzzle. Cada uno de estos genes nos ayuda a comprender lo que está ocurriendo. Cuantos seamos más capaces de localizar, más vamos a saber sobre qué está ocurriendo en la ELA”.

La ELA familiar supone el 10 por ciento de los casos totales de ELA, pero la mayoría de los casos son esporádicos, en los que la causa es completamente desconocida. Incluso aunque esta nueva mutación esté ligada con la ELA familiar, nos revela información sobre los mecanismos que dan lugar a la degeneración de neuronas motoras en general, y también puede tener implicaciones más extensas para la comprensión de la ELA esporádica.

“Este descubrimiento es altamente significativo y abre una nueva área de investigación”, comentó la Dra. Amelie Gubitzi, directora del programa en el Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y derrame cerebral (NINDS), que apoyó la investigación. “Hay una evidencia creciente en que la ELA puede estar causada por una variedad de defectos celulares y que no se trata de una enfermedad con un origen simple. Dónde estas vías de enfermedad convergen es un área activa de investigación con importantes implicaciones para el desarrollo de terapias”.

Científicos de instituciones de investigación

desde varios países contribuyeron a este artículo. De EEUU Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, de la Universidad Emory de Medicina en Atlanta, y la Facultad de Medicina de la Universidad Duke en Durham, N.C. De Italia, investigadores de la Universidad de Milán, el Instituto de Hospitalización, Cuidado e Investigación Científica de la Universidad de Piza. De Israel, investigadores del Centro Médico Sourasky en Tel Aviv. Además, investigadores del Centro Médico Universitario de Utrecht en Holanda, la Universidad de Guelph en Canadá, y el Hospital Salpetriere en París. Esta investigación subvencionada por el NIH (Instituto Nacional de la Salud Americano), con becas del NINDS. También por la Asociación de Distrofia Muscular americana (MDA), la Agency of Research for Amyotrophic Lateral Sclerosis (AriSLA), SMA Europe, ALS Therapy Alliance, Project ALS, Partners in ALS research, The Angel Fund, the Pierre L. de Borugknecht ALS Research Foundation, the Al-Athel ALS Research Foundation, the ALS Family Charitable Foundation and a donation from Francesco Caleffi.

**REF:** \*Wu, C-H., et al. "Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis." *Nature*, published online July 15, 2012.

## PROCESAMIENTO DEL ARN ALTERADO EN ELA.

La investigación sobre la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) está experimentando una era de descubrimientos sin precedentes con la identificación de nuevos genes como la principal causa genética de la enfermedad. Las causas más comunes de esta enfermedad incluyen mutaciones en proteínas de unión de ARN/ADN, TDP-43 y FUS/TLS y más recientemente la expansión de un hexanucleótido en el gen C9orf72. TDP-43 y FUS/TLS participan en varios pasos del procesamiento del ARN y están anormalmente agregados y deslocalizados en la ELA, mientras que la expansión en el pre-mARN de C9orf72 sugiere fuertemente el secuestro de una o más proteínas de unión a ARN en foci (acúmulos) patológicos de ARN. Las investigaciones de los mecanismos por los que TDP-43 y FUS/TLS disparan la neurodegeneración están en sus inicios y no se sabe si la neurodegeneración se debe a una pérdi-

da de función, un aumento de las propiedades tóxicas o la combinación de las dos por su secuestro en agregados nucleares o citoplásmicos. Si consideramos la hipótesis de pérdida de función, la siguiente pregunta sería cuáles son los papeles de TDP-43 y FUS/TLS en las células afectadas. Ambas proteínas se relacionan estructuralmente con la familia de ribonucleoproteínas heterogéneas (hnRNP), que están implicadas en el procesamiento de ARN a múltiples niveles que incluyen transcripción, splicing, transporte y traducción. Sería fácil de imaginar las devastadoras consecuencias de un fallo en las funciones de TDP-43 y FUS/TLS para la homeostasis celular.

La hipótesis alternativa que se propone es que la aparición de inclusiones citoplasmáticas de TDP-43 y FUS/TLS tendrían propiedades tóxicas conduciendo a la enfermedad. Algunos de los mecanismos neurotóxicos propuestos sugieren que las inclusiones de TDP-43 o FUS/TLS iniciarían la formación de agregados de diferentes proteínas plegadas inadecuadamente implicadas en la ELA y otras enfermedades neurodegenerativas. Además TDP-43 y FUS/TLS están implicados en la formación de gránulos de estrés, foci citoplasmáticos que contienen ARN en complejos con proteínas de unión a ARN que aparecen transitoriamente bajo estrés celular. También el secuestro de ARN específicos celulares en las inclusiones podrían reducir la biodisponibilidad a componentes esenciales para ARN, contribuyendo a la patogénesis.

El mecanismo patogénico de la expansión del hexanucleótido en el gen C9orf72 tampoco se conoce, pero existen dos posibles explicaciones que surgen de la observación de los pacientes. El primer mecanismo estaría relacionado con la haploinsuficiencia de C9orf72 provocando la reducción en un 50% de los niveles de transcrito observados en los pacientes con la expansión. Igual que actualmente no existe información de la estructura ni de la función de la proteína de C9orf72, tampoco existen evidencias de las consecuencias de la haploinsuficiencia de C9orf72. La segunda posibilidad es que el ARN expandido formase foci patogénicos que atrapasen una o más proteínas de unión a ARN. Este mecanismo de toxicidad de ARN se explica por la disminución y pérdida funcional de proteínas específicas de unión a ARN con afinidad por el ARN expandido. Esto ha sido establecido en otras enfermedades neurológicas, especialmente las distrofias miotónicas tipo 1 y 2, o del Sí-



drome de temblor/ataxia asociado al X-Frágil (FXTAS). Si un mecanismo similar se demostrase en la ELA, enfatizaría el papel crucial de la regulación del ARN en la patogénesis. Además, la importancia del metabolismo del ARN en la ELA se subraya por las mutaciones en angiogenina y senataxina causantes de la enfermedad, dos proteínas implicadas en procesos de ARN, así como el reconocimiento de un intermediario largo con expansiones de poliglutamina en ataxina 2 como factor de riesgo para la ELA.

En estudios recientes se han analizado los patrones de expresión en tejido postmortem de pacientes con ELA esporádica. Aunque existe una gran variación en los resultados mostrados, probablemente reflejo de la heterogeneidad del fondo genético, el estado de la enfermedad y la preservación del tejido se han visto activadas vías de neuroinflamación en las médulas espinales de los pacientes y en la corteza motora, así como el aumento de genes asociados a muerte celular en neuronas motoras aisladas. También se han descrito en pacientes con ELA alteraciones en el splicing, alguno de los cuales se han relacionado directamente con TDP-43. Además se han descrito errores en la edición del ARN en pacientes con ELA, posiblemente por la pérdida de la enzima editora de ARN, ADAR2.

TDP-43 y FUS/TLS se asocian con otros factores de splicing en el spliceosoma, y su depleción o sobreexpresión afecta al patrón de splicing en dianas específicas. Uno de los ejemplos mejor caracterizados de la regulación del splicing alternativo para TDP-43 proviene de los transcritos de los reguladores transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). El pre-ARNm de CFTR contiene una huella intrónica UG que es reconocida por TDP-43, permitiendo de este modo la eliminación del exón 9 en el ARNm de CFTR.

Menos se conoce del papel de FUS/TLS en la regulación del procesamiento del ARN. Sin embargo, análisis proteómicos han identificado FUS/TLS como parte de la maquinaria del spliceosoma. FUS/TLS se asocia *in vitro* con los grandes complejos de transcripción-procesamiento que se unen en los lugares de splicing 5' del pre-ARNm y directamente en el extremo 3' del pre-ARNm.

Estudios recientes usando la última tecnología en secuenciación de ADN han proporcionado datos iniciales sobre las funciones normales de TDP-43 dentro del sistema nervioso central. Más de 6000 dianas de ARN han defini-

do un mapa de interacciones ARN-proteína, demostrando un extenso papel de TDP-43 en el procesamiento del ARN. De acuerdo con los estudios *in vitro*, los lugares de unión *in vivo* de TDP-43 están enriquecidos en secuencias que contienen repeticiones GU. La mayoría de estos lugares se encuentran en regiones intrónicas alejadas más de 2kb del límite exón-intrón más próximo. Este descubrimiento es sorprendente para una proteína de la que previamente se ha caracterizado un papel en la regulación del splicing a través de su unión 10 bases upstream del exón en el pre-ARNm de CFTR, el gen mutado en la fibrosis quística. Aunque la mayoría de los lugares de unión han sido encontrados dentro de los intrones, es importante mencionar que se une a más de un millar de ARNs en sus extremos 3' (3'UTR), relacionando un papel en la estabilidad y en el transporte local del ARN, procesos decisivos para la integridad neuronal y en la modulación de la plasticidad neuronal.

TDP-43 – así como FUS/TLS – se ha encontrado en los gránulos de ARN que se translocan a las espinas dendríticas después de diferentes estímulos neuronales. Se han identificado sitios de unión en el extremo 3'UTR en varios genes involucrados en la patogénesis de la ELA incluyendo FUS/TLS, la cadena ligera de neurofilamentos (NFL) y el transportador de glutamato EAAT2.

Para identificar la contribución de TDP-43 en el mantenimiento de los niveles y patrones de splicing de ARNs, se usó la técnica de silenciamiento mediante oligonucleótidos anti-sentido (ASO) eliminando TDP-43 dentro del sistema nervioso central de un ratón adulto. La pérdida de función de TDP-43 provocó cambios en los niveles de 601 ARNm, alterándose 965 eventos de splicing. Se identificaron pocos lugares de unión a TDP-43 dentro de estos genes, aunque, los 100 genes más regulados a la baja contenían una media de 37 sitios de unión y 12 contenían más de 100 sitios de unión. Otra propiedad que mostraban estos genes era que contenían intrones excepcionalmente largos. Algunos de estos ARNs codifican proteínas con papeles decisivos en la actividad y función sináptica y que se han implicado en enfermedades neurológicas. No obstante, los mecanismos moleculares que subyacen en esta regulación no se han establecido todavía, y sería crucial identificar cuáles de estos ARNs están alterados en los pacientes con ELA.

La identificación de sitios de unión de TDP-43

revela que la proteína TDP-43 se une a un intrón del extremo 3' de su propio pre-ARNm. Los mecanismos de autorregulación de TDP-43 proporcionarían un modelo atractivo de retroalimentación para explicar la progresión de los pacientes con ELA. En células con acumulaciones citoplasmáticas de TDP-43 se esperaría un aumento en la producción estable de ARNm de TDP-43 y el consecuente aclaramiento nuclear, lo que podría promover el crecimiento de agregados citoplasmáticos, a los que se incorporarían cada vez más proteínas TDP-43. Los niveles aumentados de ARNm en las neuronas motoras de los pacientes con ELA respaldan este punto de vista. Por otro lado, aunque el campo de los micro-ARN (miARN) es todavía nuevo, observaciones recientes indican que TDP-43 y FUS/TLS juegan un papel importante en el procesamiento de los miARN.

Los miARNs resultan de 2 etapas de procesamiento, mecanismo que comprende la rotura del pre-miARN en el núcleo por la ARNasa "Drosha". TDP-43 y FUS/TLS se ha visto que se asocian a DROSHA. Además, se ha encontrado que TDP-43 está implicada en el paso de corte – mediada por otra ARNasa "Dicer" – como se evidencia su asociación con las proteínas que se sabe que forman parte del complejo Dicer. El miARN que se procesa finalmente se incorpora en el "complejo de silenciamiento inducido por ARN" o RISC que degrada o silencia ARNm.

Aunque seamos testigos de un momento de un gran progreso en el conocimiento del papel de TDP-43, FUS/TLS y otras proteínas de unión a ARN en la homeostasis y degeneración del sistema nervioso, existe todavía una larga lista de claves, de cuestiones que deben ser respondidas en un futuro cercano. Responder a todas estas preguntas hará a la investigación en ELA más excitante que en el pasado y los nuevos descubrimientos permitirán desarrollar intervenciones terapéuticas para tratar estas enfermedades tan devastadoras.

**REF:** Polymenidou M, et al. "Misregulated RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis". *Brain Res.* 2012 Jun 26;1462:3-15

Verma A. "Altered RNA metabolism and amyotrophic lateral sclerosis". *Ann Indian Acad Neurol [serial online]* 2011 [cited 2012 Jun 18];14:239-44.

## EL PROCESAMIENTO DEL ARN APARECE ALTERADO EN OTRA ENFERMEDAD MÁS DE LA NEURONA MOTORA

Si hubiera algo que la neurona motora no puede manipular, parece que sería las perturbaciones de su maquinaria de ARN. En el *Nature Genetics* online del 29 de Abril se publicó que además de los genes con funciones relacionadas con el ARN en la esclerosis lateral amiotrófica y la ataxia espinocerebelosa, o en otra enfermedad de la neurona motora, la hipoplasia pontocerebelar, aparecen mutaciones en los componentes del exosoma de ARN que se encuentran afectados. Investigadores de la Universidad de California, Los Ángeles, publicaron el descubrimiento de mutaciones en EXOSC3 (componente 3 del exosoma) en varios pacientes con esta rara enfermedad. "Esto además enfatiza la importancia del metabolismo del ARN (en la neurona motora)," dijo la autora senior Joanna Jen.

La hipoplasia pontocerebelosa (PCH) es una enfermedad heterogénea que puede causar degeneración de neuronas motoras y cerebelosas en el cerebro y la médula espinal, así como en las uniones del cerebelo a la corteza cerebral (Namayar et al., 2011). La prevalencia de esta rara condición autosómica recesiva se desconoce. La enfermedad afecta a los niños, y muchos de los pacientes con PCH no sobreviven a su infancia temprana. Jen abordó el problema por una familia en la que cuatro niños presentaban un síndrome inusual que diagnosticó inicialmente como PCH. "Básicamente no tienen músculo, es como si tuvieran piel sobre el hueso" comentó Jen. Los niños también poseen cerebros particularmente más pequeños que la media, dijo Jean. Jijun Wan del laboratorio de Jen y Michael Yourshaw del laboratorio de Stanley Nelson fueron coautores del estudio. Usaron análisis de ligamiento para identificar cuatro posibles localizaciones de los genes defectuosos, aplicaron la secuenciación del exoma para descubrir una mutación missense que provocaría una sustitución de aminoácido una alanina por un aspártico en el aminoácido 132 del gen EXOSC3. Jen localizó a otros médicos con pacientes con PCH para obtener muestras de su ADN. En una docena de familias el grupo encontró más casos de la mutación Asp132Ala, así como Gly31Ala, Trp238Arg, Ala139Pro, una mutación frameshift, una mutación en un sitio de splicing, todas ellas en el gen EXOSC3.

El componente 3 del exosoma, también conocida como RRP40, participa en el complejo del exosoma que corta o degrada distintas especies de ARN (Decker 1998). Poco se conoce sobre la actividad de la enzima o de los sustratos, dijo Jen, y sólo existe un ensayo estándar para su función. El test depende del hecho de que el exosoma produce el ARNr 5.8S a partir del precursor de tamaño 7S, así que una acumulación de ARNr 7S podría indicar una mala función exosomal. Sin embargo, Wan y sus compañeros fueron incapaces de observar un exceso de ARNr sin procesar en fibroblastos de uno de los pacientes con PCH. Jen sospecha además que la mutación *missense* mantiene alguna actividad. Piensa que las mutaciones de *splicing* y *frameshift*, las cuales tienen lugar en paralelo con una mutación *missense* en algún caso, sean probablemente nulas. Aunque el equipo sea incapaz de obtener evidencias directas para demostrar el efecto deletéreo de la mutación en las personas, encontraron que el bloqueo del gen en embriones de pez cebra da lugar a peces casi sin movilidad y con pequeños cerebros. Al proporcionar ARNm de EXOSC3 se recuperaba el fenotipo de los peces.

"El ARN se mantiene almacenado en las neuronas motoras enfermas," comentó Daryl Bosco de la Universidad de Massachusetts Medical School en Worcester, sin implicación en el trabajo. Además de EXOSC3, genes de endonucleasas TSEN2, TSEN34, y TSEN54 implicadas en el procesamiento de ARNt causan PCH (Budde et al., 2008), así como mutaciones en la RARS2 (Edvardson et al., 2007). En la esclerosis lateral amiotrófica la lista incluiría TDP-43 y FUS, ambas implicadas en la regulación del ARN (Kwiatkowski et al., 2009 y Vance et al., 2009). Los investigadores han sugerido que la expansión del hexanucleótido en el ARN de C9ORF72, que también causa ELA, podría agregar otros ARNs y otras proteínas de unión a ARN (Renton et al., 2011, Dejesus-Hernández et al., 2011) Interesantemente, este artículo nuevo sugiere que las neuronas motoras cerebelosas serían susceptibles a procesos similares, comentó Robert Brown, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Massachusetts. Confirmando esta idea, grandes expansiones en la ataxina 2 causa la ataxia espinocerebelosa (SCA), mientras que repeticiones medias aumentan el riesgo de ELA (Elden et al., 2010). Además, la expansión de un hexanucleótido en la proteína nucleolar NOP56, que ayuda a en-

samblar el ribosoma causa una forma de SCA que incluye patologías de la neurona motora (Kobayashi et al., 2011).

Este nuevo trabajo resalta lo vulnerable que son las neuronas motoras y cerebelosas a los defectos en el ARN, dijo Jen. Sin embargo, los investigadores sólo pueden especular acerca del porqué. Podría ser debido a que son neuronas muy activas, sugirió Jen. Además, ambos tipos tienen cuerpos celulares grandes con largos axones. Brown apuntó que esto era también posible, Bosco especuló que otros tipos de enfermedades neurodegenerativas se podrían deber a defectos del ARN, aunque los ejemplos relevantes no han sido encontrados aún.

"Nuestra comprensión sobre las poblaciones de ARN está todavía en su infancia, y está aumentando extraordinariamente," comentó Brown. En sus palabras, se muestra un desafiante nuevo mundo.

**REF:** Budde BS, et al. "tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia". *Nat Genet.* 2008 Sep;40(9):1113-8.  
Decker CJ. "The exosome: a versatile RNA processing machine". *Curr Biol.* 1998 Mar 26;8(7):R238-40.  
Dejesus-Hernandez M, et al. "Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS". *Neuron.* 2011 Oct 20;72(2):245-56.  
Edvardson S, et al. "Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-transfer RNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia". *Am J Hum Genet.* 2007 Oct;81(4):857-62.  
Elden AC, et al. "Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS". *Nature.* 2010 Aug 26;466(7310):1069-75.  
Kobayashi H, et al. "Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement". *Am J Hum Genet.* 2011 Jul 15;89(1):121-30.  
Kwiatkowski TJ, et al. "Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis". *Science.* 2009 Feb 27;323(5918):1205-8.  
Namavar Y, et al. "Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia". *Brain.* 2011 Jan;134(Pt 1):143-56.  
Renton AE, et al. "A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD". *Neuron.* 2011 Oct 20;72(2):257-68.  
Vance C, et al. "Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6". *Science.* 2009 Feb 27;323(5918):1208-11.  
Wan J, et al. "Mutations in the RNA exosome component gene EXOSC3 cause pontocerebellar hypoplasia and spinal motor neuron degeneration". *Nat Genet.* 2012 Apr 29.

<http://www.researchchals.org/page/4746/9029/>

---

## COMPRIENDIENDO CÓMO FUS Y TDP-43 PROVOCAN LA ELA

Varios artículos recientes analizan la contribución de mutaciones genéticas de FUS y TDP-43 en la ELA dando una idea del amplio rango de estudios que informan del actual estado de conocimiento acerca del papel de los genes en la salud y en la enfermedad.

Ambas, FUS y TDP-43, son proteínas de unión a ácidos nucleicos que están normalmente localizadas en el núcleo celular en gran parte. Las mutaciones que se relacionan con la ELA provocan que la proteína se deslocalice en el citoplasma. La mayoría de las mutaciones en estos genes provocan una enfermedad con herencia dominante, lo que significa que sólo una copia del gen alterada es suficiente. Esto sugiere que los mutantes deben adquirir propiedades nuevas, un papel tóxico (ganancia de función) más que el hecho de no ser funcionales (pérdida de función). Aunque, una pérdida de función es posible, si, como algunos investigadores sugieren, la eliminación de TDP-43 deja a la célula inservible para llevar a cabo funciones vitales.

Se han encontrado proteínas mutadas en agregados proteicos en la mayor parte de las formas de ELA, incluyendo la forma esporádica, aunque no en la mayoría de los casos de ELA causados por la mutación en SOD1 (un artículo de Neurology describe mutaciones en TDP-43 en un paciente con una mutación rara en SOD1). Por qué aparecen en agregados y por qué la ELA relacionada con SOD1 difiere en este aspecto, se desconoce. Se está utilizando una selección de modelos animales para analizar la base biológica de cada proteína, tanto su forma normal como la mutada. Las hipótesis de mecanismos de la enfermedad incluyen la posibilidad de que la proteína mutante altere la producción, edición, transporte, y/o expresión de diferentes mensajeros de ARNs, los intermediarios entre los genes y las proteínas que codifican.

El descubrimiento de estos dos genes refuerza la idea de que anomalías en el procesamiento del ARN pueden ser clave en el desarrollo de la ELA. Esta hipótesis se está consolidando por el reciente descubrimiento del gen C9orf72, el cual, cuando está mutado, crea grandes cantidades de ARN excedente, posiblemente induciendo su acumulación. Un posible aspecto de la patogénesis de la enfermedad podría ser que la proteína pudiera tomar una conformación errónea, lo

cual induciría a otras moléculas de la misma proteína a hacer lo mismo. Las proteínas que propagan enfermedades a través de este patrón se denominan en general "proteínas prion-like" (proteínas de tipo priónico). Cada vez hay más evidencias que procesos prion-like podrían estar involucrados en un gran número de enfermedades neurodegenerativas, incluidas las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y probablemente la ELA.

**REF:** 1. King OD, Gitler AD, Shorter J. *The tip of the iceberg: RNA-binding proteins with prion-like domains in neurodegenerative disease.* *Brain Res.* 2012 Jun 26; 1462:61-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445064>  
2. Lanson NA Jr, Pandey UB. *FUS-related proteopathies: Lessons from animal models.* *Brain Res.* 2012 Jun 26; 1462:44-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342159>  
3. Tsao W, Jeong YH, Lin S, Ling J, Price DL, Chiang PM, Wong PC. *Rodent models of TDP-43: Recent advances.* *Brain Res.* 2012 Jun 26; 1462:26-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608070>  
4. Xu Z. *Does a loss of TDP-43 function cause neurodegeneration?* *Mol Neurodegener.* 2012 Jun 14; 7(1):27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22697423> <http://www.alsa.org/research/journal-news/alsa-research-journal-news-june-2012.html>

---

## UNA TERAPIA PROMETEDORA PARA LA ELA

Científicos de la Universidad de Kioto (Japón) han obtenido resultados positivos para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con el uso de células madre pluripotenciales inducidas (iPS), según un trabajo publicado en Science of Transnational Medicine. El equipo ha empleado en su investigación los hallazgos del reconocido científico japonés Shinya Yamanaka, que en 2006 fue el primero en generar células madre pluripotentes inducidas y es el actual director del Centro para la Investigación y la Aplicación de Células iPS de la Universidad de Kioto.

El equipo, del Centro para la Investigación y la Aplicación de Células iPS de esta universidad nipona, planea desarrollar ahora un tratamiento experimental para esta enfermedad. El objetivo es verificar la seguridad y la viabilidad de aplicar ácido anacárdico sobre células nerviosas de tipo motor, algo que le ha dado resultados positivos en los experimentos realizados en el laboratorio.



La investigación podría tardar en torno a una década en desembocar en la producción de un medicamento comercial, pero representa un avance significativo para el tratamiento de la ELA. Tras los estudios realizados, el grupo de científicos, liderado por el profesor Haruhisa Inoue, ha estimado que la afección podría estar provocada por una anomalía estructural en las células nerviosas motoras.

El descubrimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de la ELA siempre se ha visto obstaculizado por la dificultad en el acceso a neuronas motoras de pacientes de ELA y la carencia de modelos animales apropiados. Por ello, el equipo reunió células cutáneas de tres personas que padecen ELA familiar, portadores de mutaciones en TDP-43, y de cinco que no la sufren. A partir de ese material genético el equipo generó células iPS (que poseen la capacidad de convertirse en cualquier tipo celular especializado), y a partir de ellas produjo células nerviosas de tipo motor.

Todas las neuronas motoras derivadas de las células iPS de pacientes con ELA contenían agregados similares a los vistos en tejidos postmortem de pacientes con ELA y mostraban que las protuberancias que transmiten señales desde el cerebro a los músculos esqueléticos eran más cortas, tal como se ha visto en las neuritas de un modelo de ELA de pez cebra. Todas las neuronas motoras se caracterizan por el incremento de la proteína mutante TDP-43 unida al factor spliceosomal SNRPB2 (interviniente en la maquinaria de procesamiento genético – ARN) en una forma insoluble en detergente (es decir, que forman agregados muy estables). Los análisis de arrays de expresión detectaban incrementos pequeños en la expresión de genes involucrados en el metabolismo de ARN y el descenso en la expresión de genes que codifican para proteínas del citoesqueleto.

Los investigadores examinaron cuatro componentes químicos y encontraron que cuando expusieron las células al ácido anacárdico, inhibidor de la histona acetiltransferasa y compuesto químico de origen vegetal que se cree podría inhibir el crecimiento de algunos tumores cancerígenos, las protuberancias alcanzaron una longitud normal y el nivel de la proteína descendió, produciéndose el rescate del fenotipo anormal en la neurona motora de ELA. Estos hallazgos sugieren que las neuronas motoras genera-

das de pacientes de ELA, células derivadas de células madre inducidas, constituyen una herramienta muy útil para investigar la patogénesis de la enfermedad de ELA y testar fármacos candidatos.

**REF:** Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto MC, Gage FH, Yamanaka S, Inoue H. "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells". *Sci Transl Med.* 2012 Aug 1;4(145):145ra104.

[www.abc.es/salud/noticias/terapia-prometedora-para-12903.html](http://www.abc.es/salud/noticias/terapia-prometedora-para-12903.html)

---

## DESCUBREN BIOMARCADORES EN SANGRE QUE PUEDEN AYUDAR A LA ELA

Investigadores del Hospital Brigham de Mujeres (Boston, Estados Unidos) han descubierto que los cambios en los monocitos (células sanguíneas pertenecientes a la maquinaria inmunológica) podrían servir como biomarcador para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Este descubrimiento, publicado en *The Journal of Clinical Investigation*, supone un avance significativo en el desarrollo del tratamiento de la enfermedad. Aunque la ELA no se considera una enfermedad inflamatoria o inmune, aparecen mecanismos inmunes que desempeñan un papel en la patogénesis de la enfermedad. Tanto en pacientes con ELA como en modelos animales se observan respuestas inflamatorias. Además, durante la progresión de la enfermedad se activan células no neuronales como microglia y astrocitos existiendo evidencias de que pueden contribuir a la muerte neuronal.

El equipo de Weiner investigó la respuesta inmune innata en un modelo murino de ELA (ratones transgénicos SOD1 con la mutación G93A). Observaron que dos meses antes de la aparición de la ELA, los monocitos del bazo comenzaban a mostrar propiedades proinflamatorias. Los monocitos expresaban un fenotipo polarizado hacia macrófago, que incluía un aumento de los niveles del receptor de quimioquinas CCR2. Cuando la enfermedad se



iniciaba, las células de microglía expresaban niveles aumentados de CCL2 y otras moléculas asociadas a procesos quimiotácticos, que activaban y dirigía el reclutamiento de los monocitos a la médula espinal pero no al cerebro, correlacionándose el incremento de la apoptosis en la microglía CD39+ con la infiltración de monocitos Ly6Chi y la pérdida neuronal.

El tratamiento con anticuerpos anti-Ly6C modula el perfil de producción de citoquinas en monocitos Ly6Chi, reduciendo el reclutamiento de monocitos a la médula espinal, disminuyendo la pérdida neuronal, y prolongando la supervivencia.

En humanos con ELA, los monocitos análogos (CD14+ CD16-) muestran un patrón de microARN inflamatorios específico de ELA similar al observado en el modelo murino de ELA, relacionando el modelo animal con el modelo humano de la enfermedad. También observaron un descenso de los monocitos (CD14+ CD16-) de sangre periférica en los pacientes de ELA estudiados, hallazgo que es consistente con que los monocitos Ly6Chi de sangre periférica son reclutados al sistema nervioso central en asociación con el aumento en la expresión de CCL2 en la microglía en el modelo murino. De este modo, el perfil de monocitos en pacientes de ELA podría servir como biomarcador del estadio o progresión de la enfermedad.

Ensayos clínicos con agentes antiinflamatorios en la ELA no han demostrado eficacia (minociclina, talidomida, celecoxib, ciclofosfamida). Sin embargo, ninguno de estos tratamientos se dirigía específicamente a las vías de señalización que se encuentran activadas en la ELA. "Muchas personas se preguntan si el sistema inmune juega un papel importante en enfermedades neurológicas como la ELA. El sistema inmune es complicado y los ensayos sobre inmunoterapia previos no tuvieron éxito", afirma Howard Weiner, autor del estudio. "Pero ahora sabemos qué falla en la sangre". Los resultados de la investigación sugieren que el reclutamiento de monocitos inflamatorios desempeña un papel importante en la progresión y que la modulación de estas células podría ser una propuesta potencialmente terapéutica. Cabe destacar, que el ensayo clínico con una molécula diana en la activación de macrófagos, NP001, está actualmente en fase II (Clinicaltrials.org NCT01091142) pudiendo constituirse en una aproximación más selectiva en el tratamiento inmunológico de la ELA.

**REF:** Butovsky O, Siddiqui S, Gabriely G, Lanser AJ, Dake B, Murugaiyan G, Doykan CE, Wu PM, Gali RR, Iyer LK, Lawson R, Berry J, Krichevsky AM, Cudkowicz ME, Weiner HL. "Modulating inflammatory monocytes with a unique microRNA gene signature ameliorates murine ALS". *J Clin Invest.* 2012 Aug 6.

<http://www.diariomedico.com/2012/08/06/area-cientifica/especialidades/neurologia/descubren-biomarcadores-sangre-ayudar-a-la-ela>

---

## LA EXPANSIÓN DE LA REPETICIÓN DEL HEXANUCLEÓTIDO GGGGCC EN UNA REGIÓN NO CODIFICANTE DE C9ORF72 CAUSA LA DFT Y ELA LIGADA AL CROMOSOMA 9p21

Dos grupos independientes uno encabezado por Rosa Rademakers perteneciente a la Clínica Mayo (Florida, USA) y el segundo por Bryan J. Traynor del Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health (Bethesda, USA) han identificado una expansión de GGGGCC en C9ORF72 genéticamente ligada al cromosoma 9p21 como la principal causa de demencia frontotemporal autosómica dominante (DFT) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

La demencia frontotemporal y la esclerosis lateral amiotrófica son enfermedades neurológicas devastadoras. La DFT es la segunda causa más común de demencia presenil en la que la degeneración de los lóbulos frontales y temporales del cerebro provoca cambios progresivos en la personalidad, comportamiento y lenguaje con una relativa conservación de la percepción y la memoria. La ELA afecta a 2 de cada 100.000 personas y tradicionalmente ha sido considerada como una enfermedad en la que la degeneración de neuronas motoras superiores e inferiores causan una progresiva espasticidad, desgaste muscular y debilidad, provocando la muerte por fallo respiratorio, dentro de los 2-5 años desde el inicio de los síntomas. La ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa en el mundo occidental, y actualmente no existen terapias efectivas. La ELA empieza a ser considerada una enfermedad multisistémica con incapacidades en las funciones frontotemporales conductuales y de comportamiento en un 50% de los pacientes. De la misma manera, como la mitad de los pacientes DFT desarrollan síntomas clínicos de disfunción neuromotora, se podría pensar que la ELA y la DFT representan un amplio

espectro clinicopatológico de la misma enfermedad, caracterizada patológicamente por la presencia de inclusiones TDP-43 positivas a lo largo del sistema nervioso central.

Por otro lado, se observa una historia familiar en aproximadamente el 10% de los pacientes con ELA, y en un 50% de pacientes con DFT o con cambios en el comportamiento y en la conducta, apoyando una importante contribución de factores genéticos a estas enfermedades. La causa más común que provoca la DLFT-TDP implica mutaciones de pérdida de función en el gen de la progranulina (GRN). En el ELA familiar, en un 15%-20% de los pacientes se encuentran mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa Cu/Zn (SOD1). Los tratamientos muestran ser efectivos en modelos de ratón para SOD1, sin embargo, generalmente no son efectivos en ensayos clínicos de ELA. Además la ausencia de patología TDP-43 (DLFT-TDP) en los casos con mutaciones en SOD1 sugiere que la degeneración neuromotora en estos casos se podría explicar por otros mecanismos diferentes.

Cada nuevo gen implicado en la etiología de ELA o DFT proporciona nuevos conocimientos sobre los mecanismos celulares que subyacen en la degeneración neuronal y que facilitan el diseño y las pruebas de los fármacos dianas. La ELA y la DFT se solapan clínica y patológicamente en algunos pacientes, incluso ambos síndromes clínicos pueden ocurrir dentro de la misma familia, a menudo con un patrón de herencia dominante autosómica. Esta asociación familiar no se explica por los defectos genéticos actualmente conocidos; mutaciones en GRN no se asocian con un déficit neuromotor significativo, de la misma forma pacientes portadores de mutaciones en SOD1, TARDBP, o FUS raramente están afectados por DFT.

Análisis de ligamiento en varias familias en los que los miembros afectados desarrollan ELA, DFT o ambos, y donde la patología es consistentemente positiva, sugirieron un locus para DFT/ELA en el cromosoma 9p21.

Esta región cromosómica ha sido identificada en varios estudios GWAS ("large independent genome-wide association") relacionando el defecto genético del cromosoma 9p a formas esporádicas de ambas enfermedades (Laaksovirta et al., 2010; Shatunov et al., 2010; Van Deerlin et al., 2010; van Es et al., 2009). Además, el riesgo asociado a este haplotipo ha sido el mismo en todas las poblaciones de ELA y DFT estudiadas y también se ha visto en todos los miembros afectados

de varias familias con DFT/ELA asociada al cromosoma 9p21.

Grupo colaboradores del grupo de Rosa Rademakers pertenecientes a la University of British Columbia, la University of California San Francisco, y la Clínica Mayo en Rochester publicaron previamente una expansión autosómica dominante DFT/ELA que denominaron VSM-20 (Vancouver, San Francisco and Mayo family 20). La evaluación post-mortem de 3 miembros afectados mostraron una combinación de DFT y ELA con patología TDP inmunoreactiva. En estos casos, secuenciaciones exhaustivas previas de todos los intrones y exones en la región génica candidata no pudieron identificar la mutación causante de la enfermedad en esta familia (Boxer et al., 2011).

Sin embargo, en el proceso de secuenciación de la región no codificante de C9ORF72 se detectó un polimorfismo consistente en la repetición del hexanucleótido GGGGCC, localizado en la región no codificante entre los exones 1a y 1b. El máximo número de repeticiones en los controles fue de 23 unidades, mientras que el número de repeticiones encontradas en los pacientes, se situaba en un rango aproximado de 700 a 1600. El grupo de Rosa Rademakers encontró la evidencia en la familia VSM-20 de que la enfermedad estaba causada por la expansión de la repetición de dicho hexanucleótido y que esta repetición era la causa más común de la DFT y ELA familiar descrita hasta el momento (DeJesús-Hernández, 2011).

La familia VSM-20 forma parte de una serie de probandos cuidadosamente seleccionados de 26. Usando una combinación de "fluorescent fragment-length" y "repeat-primed PCR analyses" encontraron que 16 de las 26 familias portaban el alelo expandido con la repetición del hexanucleótido GGGGCC; 9 con el fenotipo combinado de DFT/ELA y 7 con una clínica DFT pura. Para asegurar la importancia del defecto genético en la etiología de los pacientes diagnosticados con DFT y ELA analizaron 696 pacientes pertenecientes a las Clínicas Mayo en Florida y Rochester.

De la misma manera el grupo de Traynor (Renton et al, 2011), usando "next-generation sequencing technology", para identificar la expansión de la repetición del hexanucleótido en C9ORF72 como la causa de la DFT/ELA ligada al cromosoma 9p, confirmaron la presencia de esta expansión en una considerable proporción de casos de DFT y ELA familiar en

una cohorte de 405 pacientes fineses. La expansión de la repetición del hexanucleótido se encontró cerca de la mitad de los casos de pacientes con ELA fineses y en más de la tercera parte de los casos de ELA con ancestros europeos. Sus datos indican que esta expansión es dos veces más habitual que la mutación en el gen de SOD1 como causante de la ELA familiar y tres veces más común que la combinación de mutaciones en TARDBP, FUS, OPTN y VCP. Tomada junto con la mutación D90A SOD1 explicarían en Finlandia por una simple causa monogénica alrededor del 90% de la ELA.

La identificación de la causa de la neurodegeneración ligada al cromosoma 9p21 permitirá el cribado de poblaciones, la identificación de factores ambientales y genéticos adicionales que puedan dirigir la investigación hacia los síntomas individuales explicando el amplio espectro clínico que actualmente se encuentra en la DFT/ELA. El desarrollo de este rápido y fiable método de cribado (Renton et al, 2011) tiene importantes aplicaciones clínicas al poder identificar inmediatamente pacientes con ELA y/o DFT y el riesgo que tienen de desarrollar los distintos síntomas conductuales o neuromotores, en una enfermedad que cursa en 2-5 años. Además, la identificación de las lesiones genéticas puede convertirlas en una diana ideal para el desarrollo de fármacos con el propósito de reducir el progreso de la enfermedad.

**REF:** Boxer, A.L. "Clinical, neuroimaging and neuropathological features of a new chromosome 9p-linked DFT-ALS family". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011 Feb;82(2):196-203.  
DeJesus-Hernandez M et al. "Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked DFT and ALS". *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):245-56.  
Laaksovirta H. "Chromosome 9p21 in amyotrophic lateral sclerosis in Finland: a genome-wide association study". *Lancet Neurol*. 2010 Oct;9(10):978-85.  
Renton AE et al. "A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-DFT". *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):257-68.  
Shatunov A. "Chromosome 9p21 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the UK and seven other countries: a genome-wide association study". *Lancet Neurol*. 2010 Oct;9(10):986-94.  
Van Deerlin VM. "Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions". *Nat Genet*. 2010 Mar;42(3):234-9.  
Van Es MA. "Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis". *Nat Genet*. 2009 Oct;41(10):1083-7.

## ¿QUÉ ESCONDE LA REGIÓN C9ORF72 CAUSANTE DE LA DFT Y ELA LIGADA AL CROMOSOMA 9p21?

Como hemos visto en el artículo anterior, análisis de ligamiento en varias familias en los que los miembros afectados desarrollan ELA, DFT o ambos, y donde la patología es consistentemente positiva, han definido un locus para DFT/ELA en el cromosoma 9p21. Datos combinados de estos estudios definen una región mínima de 3.7 Mb, que sólo contiene 5 genes conocidos. En el proceso de secuenciación se detectó un polimorfismo consistente en la repetición del hexanucleótido GGGGCC que se localiza en la región no codificante de C9ORF72 (DeJesús-Hernández, 2011), un gen que codifica una proteína que todavía no ha sido caracterizada sin dominios ni funciones conocidas, pero que está altamente conservada en la evolución. A pesar de que parece ser responsable de aproximadamente del 40% de las causas familiares de ELA, este gen ha mostrado serias dificultades para su hallazgo, descubriéndose finalmente su localización en el lugar más insospechado, en las extensiones del ADN que realmente no poseen instrucciones para fabricar proteínas y que se conoce como ADN no codificante.

El grupo de Rosa Rademarkers de la Clínica Mayo en Rochester, EE.UU. mostró en individuos normales la existencia de al menos tres transcritos alternativos resultantes del proceso de procesamiento en C9ORF72 (variantes 1-3) y que se expresan en la mayoría de los tejidos incluido el cerebro. Los análisis inmunohistoquímicos confirman la expresión de C9ORF72 en las neuronas de las regiones neuroanatómicas afectadas en DFT y ELA con un patrón de localización predominantemente citoplasmático y sináptico. Análisis cuantitativos de la expresión del mRNA indican que la expansión de la repetición del hexanucleótido GGGGCC suprime el transcrito de la variante 1 de C9ORF72 en el alelo mutado, produciendo una reducción significativa en la cantidad de transcritos de la isoforma a. Dependiendo de la expresión relativa de los distintos transcritos, la pérdida del transcrito 1 podría tener un impacto importante en determinados tejidos o tipos celulares. Aunque los análisis preliminares de los niveles de proteína C9ORF72 en cultivos celulares y homogenados de tejido cerebral no muestran cambios en los niveles en un estado basal del individuo sano, no excluyen la posibilidad que los niveles de

transcripción reducidos no puedan afectar la traducción de la proteína C9ORF72 en condiciones de estrés o que simplemente pueda afectar al recambio y/o función. Además el grupo no puede garantizar la especificidad de los anticuerpos, que no han sido todavía caracterizados cuidadosamente, por lo que en los próximos experimentos sería crucial generar otros anticuerpos específicos para llevar a cabo aproximaciones cuantitativas de medida de los niveles de C9ORF72 y poder así dilucidar la expresión y localización de cada isoforma en los diferentes tejidos y en los distintos estadios de la enfermedad. Aunque en estos momentos es especular, es posible que los patrones de expresión de C9ORF72 en los pacientes podría contribuir de forma individual a la variabilidad del fenotipo de la enfermedad (DFT versus ELA) o su curso.

Un fenómeno común de las enfermedades relacionadas con la expansión de repeticiones en regiones no codificantes y que está ganando la atención de los investigadores es la acumulación de fragmentos de ARN compuestos por las repeticiones de nucleótidos, constituyendo focos de ARN en los núcleos y/o citoplasma de células afectadas. En muchas enfermedades, estos focos de ARN se ha visto que secuestran proteínas de unión a ARN provocando una desregulación del procesamiento alternativo del ARN. En el artículo de DeJesús-Hernández (2011) del grupo de Rosa Rademarkers, usando una sonda específica con la repetición GGGGCC confirmaron la presencia de estos focos en tejidos postmortem de cortex cerebral y médula espinal. La secuencia GGGGCC predice un motivo potencial de unión de varias proteínas de unión a ARN. Aunque se necesitan estudios futuros para determinar si estas proteínas de unión a ARN juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad, el procesamiento aberrante de ARN es un mecanismo bastante convincente dado las evidencias de la ausencia del procesamiento del ARN en la patogénesis de la DFT y ELA.

Por otro lado, el mínimo tamaño de repeticiones necesarios que causan la DFT/ELA permanece sin determinar y podría ser significativamente menor a las 1000 copias de la repetición que se suele ver en otras enfermedades relacionadas con la expansión de repeticiones en regiones no codificantes. En individuos sanos las unidades del hexanucleótido se sitúa en un rango de 2-23, mientras que en pacientes con DFT/ELA se estima en 700-1600 unidades. Otro aspecto

importante para comprender la patogenia podría ser la inestabilidad que muestra el ADN extraído de sangre periférica. Esta inestabilidad podría ser particularmente relevante en la ELA esporádica, donde la aparente naturaleza aleatoria de la enfermedad podría ser consecuencia de una expansión estocástica del número de repeticiones (Renton et al, 2011). Podría ser posible que la longitud de la repetición pudiera correlacionarse con el momento de aparición de la enfermedad o la presencia de un cuadro clínico. Los hallazgos del grupo de la Clínica Mayo en Rochester sugieren varios mecanismos para la DFT/ELA asociados a la expansión de la repetición incluyendo un efecto directo de la expresión de C9ORF72 afectando la transcripción (mecanismo de pérdida de función) y la generación de focos de ARN tóxicos (mecanismo de ganancia de función). Son necesarios más estudios moleculares para explorar cuál es la contribución de cada uno de los mecanismos en la neurodegeneración. Además, se necesita el estudio de un mayor número de pacientes con DFT y ELA asociados con la expansión de la repetición del hexanucleótido GGGGCC para definir el amplio espectro de fenotipos y la prevalencia de estas enfermedades. Finalmente, el grupo de Rosa Rademarkers sugiere que en futuras publicaciones este defecto genético debería ser referido como c9DFT/ELA.

**REF:** DeJesus-Hernandez M et al. "Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked DFT and ALS". *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):245-56.  
Renton AE et al. "A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome9p21-linked ALS-DFT". *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):257-68.

---

## **DIFERENCIAS FENOTÍPICAS ENTRE PACIENTES DE ELA CON REPETICIONES EXPANDIDAS EN C9ORF72 Y PACIENTES CON MUTACIONES EN OTROS GENES ASOCIADOS A ELA**

Las repeticiones expandidas (>50) del hexanucleótido GGGGCC en el promotor del gen C9ORF72 han sido identificadas y asociadas recientemente a la demencia frontotemporal (DFT) y a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En un artículo publicado este año en el "Journal of medical genetics" se comparó el fenotipo de pacientes con ELA con repeticiones



expandidas de C9ORF72 con el de pacientes con otros tipos de mutaciones que no incluían la anterior. El objetivo fue encontrar las características diferenciales del fenotipo C9ORF72. En dicho trabajo, el grupo de la Dra. Millicamps, del "Centre de Recherche de l'institut du Cerveau et de la Moelle épinière" de Paris, reclutó 950 personas con ELA (225 con ELA familiar y 725 con ELA esporádica) y un grupo control sin ELA de 560 personas, para la búsqueda de relaciones genotipo-fenotipo.

La repetición expandida de C9ORF72 fue encontrada en el 46% de los casos de ELA familiar, en el 8% de los casos de ELA esporádica y en el 0% de los casos control. La comparación fenotípica fue realizada entre pacientes con ELA familiar con la repetición expandida y pacientes con ELA familiar con otros genes mutados relacionados con ELA (SOD1, TDP43, FUS). Los pacientes con ELA esporádica portadores o no de la repetición expandida fueron también comparados entre sí.

El grupo C9ORF72 presentó una mayor frecuencia de inicio sintomático bulbar tanto en los casos familiares como esporádicos y también mostró una relación directa de desarrollo de DFT mucho más marcada en los casos familiares que en los otros casos de ELA. Los pacientes con ELA familiar ligada a C9ORF72 exhibieron una edad de inicio de los síntomas más tardía que aquellos casos familiares ligados a mutaciones en la SOD1. Por último, se vio que la esperanza de vida era menor si se portaba la repetición expandida de C9ORF72 que si la causa de ELA estaba asociada a mutaciones en SOD1, TDP43, en otros casos de ELA familiar y en los casos de ELA esporádica no asociada a C9ORF72.

Estos resultados confirman la importancia de las expansiones repetidas del gen C9ORF72 como causa de ELA y aportan evidencias de que existe realmente una asociación genotipo-fenotipo para esta expansión respecto a otras mutaciones previamente relacionadas con la ELA.

**REF:** *Stéphanie Millicamps et al. Phenotype difference between ALS patients with expanded repeats in C9ORF72 and patients with mutations in other ALS-related genes. J Med Genet 2012;49:258e263.*

## FRECUENCIA DE LAS REPETICIONES EXPANDIDAS DEL HEXANUCLEOTIDO C9ORF72 EN PACIENTES CON ELA Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Las repeticiones expandidas son pequeñas secciones de un gen que, por diferentes motivos, se repiten y expanden en un número anormal. Muchas de ellas están asociadas a enfermedades. Es el caso de la repetición expandida del gen C9ORF72, relacionado con la ELA. Un estudio publicado en la prestigiosa "The Lancet" en Abril de este año, fue realizado para estimar de manera precisa la frecuencia de esta anomalía en pacientes con ELA y demencia frontotemporal (DFT). Para ello, reclutaron 4448 pacientes diagnosticados con ELA y 1425 pacientes con DFT de 17 regiones distintas a lo largo de todo el mundo. Mediante técnicas de amplificación de ADN y secuenciación génica, estudiaron la presencia o no de la expansión del hexanucleotido GGGGCC. En los pacientes con ELA, encontraron 2 casos entre 49 (<4%) entre los pacientes negros procedentes de EEUU y 6 de 72 casos (8-3%) entre pacientes hispanos también procedentes de EEUU. En cuanto al grupo de pacientes blancos, procedentes de EEUU, Europa y Australia, identificaron dicha expansión en 236 casos de 3377 (<7%). La mutación estaba presente en el 39% de los pacientes blancos Europeos y Estadounidenses con ELA familiar. El 6% de los Europeos blancos con DFT esporádica portaban la mutación, así como el 24% de los 400 Europeos blancos con DFT familiar. Los resultados para los otros grupos étnicos fueron poco concluyentes, pero se identificó 1 paciente (de 20) Asiático con ELA familiar y 2 (de 3) con DFT familiar que portaban la mutación. La repetición expandida no estaba presente en ninguno de los tres Nativos Americanos y en ninguno de los 360 pacientes procedentes de Asia y de las Islas del Pacífico con ELA esporádica que fueron incluidos en el estudio, así como en el grupo de 41 Asiáticos con DFT esporádica. Todos los pacientes que portaban la repetición expandida compartían (parcial o totalmente) un haplotipo (una secuencia de ADN heredada en bloque, que es común a un grupo). Esto sugiere que la primera expansión del hexanucleótido ocurrió alrededor de hace 1500 años. La expansión patogénica no fue penetrante en individuos jóvenes (<35 años), mostró una penetrancia del 50% en aquellos con 58 años o más y la penetrancia alcanzó un 100% cuando se so-



brepasaban los 80 años.

Se ha demostrado, por tanto, que la repetición expandida en C9ORF72 está implicada en numerosos casos de ELA esporádica y familiar y en la DFT. El estudio de la misma debería ser considerado a la hora de dirigir y asesorar genéticamente a los pacientes con riesgo de desarrollar o que ya lo hayan hecho, alguna de estas dos severas enfermedades neurodegenerativas.

**REF:** *Majounie E et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2012 Apr;11(4):323-30. Epub 2012 Mar 9.*

## ELA ESPORÁDICA Y FAMILIAR: EN ALGUNOS CASOS, INDISTINGUIBLE

En un nuevo estudio realizado por investigadores italianos, las mutaciones que se sabían, eran causa de la forma familiar de ELA, ahora, en el 11% de los casos, también se encuentran en la forma esporádica. El trabajo consistió en un estudio genético y de seguimiento de 20 años de personas con ELA. Los investigadores encontraron que 53 de las 480 personas con ELA esporádica portaban mutaciones en uno o más genes tradicionalmente asociados únicamente a la ELA familiar. Mediante un estudio paralelo al anterior, se encontraron diferencias en cuanto a la edad de inicio de los síntomas y algunos tiempos de supervivencia correlacionaron con algunas mutaciones particulares. Esto no hace sino confirmar la complejidad genética que hay detrás de la ELA, y que, al menos en algunos casos, la frontera que divide la forma esporádica de la familiar, no existe o al menos es más difusa de lo que se pensaba. Además, estos hallazgos subrayan la necesidad del desarrollo de test genéticos que faciliten el consejo genético, muy complicado en esta enfermedad, para los afectados y sus familiares

## LA INMUNIZACIÓN ANTI-SOD1 RETRASA EL INICIO Y AUMENTA LA ESPERANZA DE VIDA EN RATONES MODELO DE ELA

El trabajo ha sido publicado en el Journal of Neuroscience en julio de este año. Trata sobre la inmunización como terapia frente a la ELA. Estudios anteriores mostraron que, para ratones modelo de ELA donde existe una proteína mutante que causa la enfermedad, la SOD1, era posible ensayar una estrategia tal, pero aún no se había identificado la diana exacta en la superficie de la proteína. Los investigadores autores del artículo señalado, diseñaron un anticuerpo específico para la SOD1, que la unía en una zona determinada y no en otra, de manera que lograba unir dos unidades de SOD1. Normalmente, la SOD1 forma dímeros, pero esa superficie de unión permanecía oculta por los monómeros; ahora, este anticuerpo actúa como puente entre ambas, de manera que no pueden formarse agregados de proteína, una característica propia de la SOD1 mutante. Cuando el anticuerpo se une a esta superficie especial, la célula lo toma como una señal inmune de manera que trabaja por destruirla, reduciendo sustancialmente la aparición de agregados proteicos.

La estrategia a seguir fue inmunizar a los animales modelo de ELA mediante la inyección de un péptido que mimetizaba la superficie. El sistema inmune la localiza inmediatamente y la reconoce como extraña y produce anticuerpos contra ese péptido. El animal inmunizado mostró un retraso en la edad de inicio de la enfermedad de 26 días y aumentó su supervivencia en 40 días. El tratamiento redujo la acumulación de agregados proteicos en la médula espinal y la respuesta inmune fue menos inflamatoria y más protectora de lo esperado.

Como conclusión del estudio, los investigadores señalan que se ha descubierto una nueva diana terapéutica en la zona de la proteína que determina la dimerización de la SOD1, y que una manera de bloquearla puede ser, como en muchas otras terapias, la estrategia del uso de anticuerpos monoclonales.

**REF:** *Liu HN, Tjostheim S, DaSilva K Taylor D, Zhao B, Rakhit R, Brown M, Chakrabartty A, McLaurin J, Robertson J. Targeting of Monomer/Misfolded SOD1 as a Therapeutic Strategy for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Journal of Neuroscience 2012; 32(26):8791-8799*

---

## EL DÉFICIT EN EL TRANSPORTE INTRACELULAR NO ES UNA CONDICIÓN NECESARIA PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA

El transporte de orgánulos y vesículas por el citoesqueleto, a lo largo del axón neuronal, es fundamental para el correcto funcionamiento de la neurona. Numerosos estudios han demostrado que las mutaciones en genes implicados en el transporte pueden ocasionar la degeneración neuronal. Sin embargo, dada la cantidad de sucesos acontecidos en la neurodegeneración y su variabilidad, cabe preguntarse si el fallo en el transporte intracelular es una condición necesaria e imprescindible para la pérdida de función celular o puede haber casos en que la célula degenera sin mostrar dicho fenómeno. Un equipo de investigadores de Alemania, dirigido por el Dr. Thomas Misgeld, publicó en Marzo de 2012 un trabajo donde demostraron que no siempre se produce un déficit en el transporte axonal en la neurodegeneración y por lo tanto no es una condición necesaria para la misma, al menos en la ELA. Para ello, los investigadores hicieron uso de técnicas de imagen para monitorizar el transporte de mitocondrias transgénicas modificadas con marcadores fluorescentes, a lo largo del axón de animales modelo de ELA (diferentes tipos de ratones SOD1 mutantes). Los modelos estudiados fueron, el SOD1 G93A (el más extendido en su uso como animal modelo de la enfermedad), el SOD1 G37R y el SOD1 G85R. Como está registrado en la bibliografía, el resultado esperado era un déficit creciente conforme avanzaba la edad del animal, más o menos igual en todos los modelos. Sin embargo, el modelo G85R, aunque desarrollaba neurodegeneración, no mostró un transporte modificado, concluyendo que no es condición necesaria para la neurodegeneración, a pesar de que sea un fenómeno habitual en ella.

Por tanto, el grupo afirma que, para la ELA, dado que puede haber casos donde el transporte axonal de orgánulos y vesículas no se vea alterado, los genes implicados no deberían ser objetivo del diseño de nuevos fármacos. Aunque es un fenómeno muy común en otras enfermedades neurodegenerativas, en la ELA, sostiene, no lo es. Esto acentúa una vez más la variabilidad etiológica de la enfermedad; principal problema a la hora de abordarla. También es importante señalar

otra reflexión que hacen notar los autores del artículo: nunca hay que perder de vista que los modelos no son perfectas reproducciones de la enfermedad y que ésta, aunque termine por manifestarse igual en todos ellos, no siempre viene dada por los mismos mecanismos moleculares. Por tanto, la estrategia terapéutica que puede ser válida para algunos, puede no serlo para otros. Es necesario encontrar una vía alterada común a todos ellos para diseñar fármacos y estrategias terapéuticas con posibilidades reales de traslación a la práctica clínica.

**REF:** *Petar Marinkovic, Miriam S. Reuter, Monika S. Brill, Leanne Godinho, Martin Kerschensteiner and Thomas Misgeld. Axonal transport deficits and degeneration can evolve independently in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis. PNAS-Neuroscience; March 13, 2012. vol. 109. no. 11; 4296-4301*

---

## EFFECTOS DE TDP43 MUTANTE EN NEURONAS DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE INDUCIDAS

La acumulación citoplasmática de la proteína TDP43 es un evento que se da en algunos casos de demencia frontotemporal (DFT) y ELA, tanto esporádica (ELAE) como familiar (ELAF) y se ha sugerido que en ambas el mecanismo fisiopatológico implicado es el mismo. Mutaciones en el gen de TDP43, llamado TARDBP, se han identificado en casos de ELAE y ELAF. Muchos modelos in vitro e in vivo han establecido la toxicidad de las mutaciones de TDP43 asociadas a ELA, aunque el mecanismo molecular implicado aún no está claramente establecido. Varios modelos celulares y animales de ELA y DFT se basan en la sobreexpresión de TDP43 en células no neuronales y/o células no humanas y no pueden reproducir con exactitud la vulnerabilidad selectiva que tiene la neurona a las TDP43 proteinopatías o los procesos moleculares clave, que son únicos en las células humanas. Sin embargo, las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs, por sus siglas en inglés) a través de protocolos bien definidos para su diferenciación en neuronas, ofrecen un modelo de estudio mucho más próximo al contexto fisiológico real. Un trabajo publicado en PNAS, en su sección de Ciencias Médicas, llevado a cabo por el equipo del Dr. Bilada Bilican y el Dr.

Siddharthan Chandran, del Euan MacDonald Centre for Motor Neurone Disease Research y la Universidad de Harvard respectivamente, ha estudiado cómo afecta la versión endógena mutante de TDP43 (M337V) a neuronas derivadas de iP humanas de pacientes con ELA.

#### Generación de iP a partir de fibroblastos que portan la mutación M337V en TDP43

A partir de un paciente de 56 años con un diagnóstico de ELA y con la mutación en TDP43 de M337V y de dos personas como controles, se extrajeron fibroblastos (El fibroblasto es la célula más común, menos especializada del tejido conjuntivo y presenta gran capacidad para diferenciarse dando lugar a otros tipos celulares más especializados de dicho tejido conjuntivo). Después, los fibroblastos fueron tratados con virus modificados (proceso de transducción) de manera que su material genético patogénico fue sustituido por elementos de reprogramación genética (OCT4, SOX2, KLF4 y c-MYC). La reprogramación pretende devolver a la célula diana su estado indiferenciado primario, y por tanto, devolverle la pluripotencialidad de manera que, con los tratamientos adecuados, pueda reconvertirse en cualquier tipo celular. Así, los investigadores seleccionaron, aislaron y expandieron clones de aquellos fibroblastos que morfológicamente habían cambiado y que se parecían a células madre embrionarias, para asegurarse lo más posible de que la reprogramación fuera exitosa. Todas las iP seleccionadas mostraron los marcadores de pluripotencialidad OCT4, SOX2 y TRA-1-60 y tuvieron niveles comparables entre si de OCT4, SOX2, c-MYC, KLF4 y NANOG, determinado por PCR cuantitativa. La pluripotencialidad se confirmó mediante la formación de teratomas (tumores de células indiferenciadas) y secuenciación del promotor de OCT4. La mutación genética de TDP43 fue confirmada mediante secuenciación directa del exón 6 de TARDBP en todas las líneas celulares establecidas. Todos los clones mostraron un cariotipo estable a lo largo de 40 pases.

#### TDP43 M337V no altera la diferenciación y la maduración funcional de neuronas motoras

Para establecer los efectos de la mutación M337V en TDP43 en la diferenciación y función neuronal, los investigadores generaron una población de neuronas motoras a partir de las iP, mediante los protocolos establecidos para ello. Así, las iP fueron diferen-

ciándose en neuroectodermo, células neuroepiteliales, progenitores ventrales espinales y finalmente en motoneuronas. Cada tipo celular tiene una serie de marcadores moleculares que las diferencian unas de otras, y que fueron estudiados por los científicos en cada etapa del desarrollo. Finalmente, para asegurar la funcionalidad de las motoneuronas, se sometieron a test de voltaje siendo eléctricamente estimulables, resultando activas y normales. Así, se obtuvieron dos clases de neuronas motoras funcionales derivadas de fibroblastos reprogramados a iP: una línea normal o control y una línea mutante para TDP43 (M337V).

#### La mutación M337V aumenta los niveles de TDP43 normales

Una consecuencia típica observada en pacientes con ELA y/o DFT es la acumulación de proteínas en forma de agregados, entre las cuales está TDP43. Los investigadores examinaron los niveles de TDP43 en las neuronas inducidas. Mediante Western blot, observaron que dos clones independientes de iP M337V mostraron niveles anormalmente elevados de TDP43. Para comprobar que la acumulación de TDP43 se da solo en neuronas motoras, es decir, es selectiva, el grupo generó neuronas no motoras y compararon los niveles de TDP43. Una vez más, las neuronas motoras M337V mostraron niveles mucho más elevados de TDP43 que el resto. El siguiente paso que se plantearon dar, fue investigar la distribución celular de TDP43. Análisis densitométricos revelaron una distribución principalmente nuclear, sin mucha distinción entre los clones M337V y los control (a diferencia de lo encontrado en pacientes con la mutación, donde se ha observado que se acumula en citoplasma).

#### La mutación M337V confiere vulnerabilidad selectiva a las motoneuronas

Otro tema de estudio en el trabajo comentado fue examinar la supervivencia de M337V y motoneuronas control bajo condiciones basales mediante microscopía fluorescente longitudinal. Para ello, se transfectaron tanto las iP mutantes como las controles con un plásmido que portaba la GFP (proteína verde fluorescente). La cuantificación de la fluorescencia no confirmó la diferencia entre los dos tipos de clones. Después, mediante microscopía de fluorescencia automática (permite la monitorización automática de las células por un periodo de tiempo muy elevado) se realizó un seguimiento individual de las neuronas con

el objetivo de fijar cuánto tiempo tardaban en morir. La muerte celular viene expresada en una pérdida abrupta de fluorescencia que es captada y procesada. El riesgo relativo de muerte celular asociado a la mutación M337V calculado fue de un 276% comparado con las neuronas control. Lo siguiente que se propuso el equipo científico fue determinar si la mutación M337V aumentaba la vulnerabilidad neuronal, modificando rutas conocidas clave para la supervivencia celular. Para ello, a los cultivos neuronales se añadió por separado un inhibidor selectivo de la ruta de las MAPK, un inhibidor selectivo de PI3K y un agente que provoca estrés del retículo endoplásmico, tunicamicina. Después de 48 horas de tratamiento con los agentes señalados, se midió la muerte celular relacionándola con los niveles aumentados de LDH (lactato deshidrogenasa) en el sobrenadante. Cuando la célula muere, se liberan entre muchas otras cosas, enzimas como la LDH, pudiéndose relacionar su presencia con el grado de destrucción celular. El resultado no mostró diferencias en cuanto al tratamiento con el inhibidor de la vía MAPK o con tunicamicina. Sin embargo, algunas líneas M337V mostraron una vulnerabilidad significativa respecto a los controles cuando se trataban con el inhibidor de PI3K.

Estos nuevos hallazgos permiten aventurar que las diferencias en los niveles de proteína TDP43 resultan de un evento post-traduccional y no de un mecanismo transcripcional (es decir, que la diferencia está en la propia proteína TDP43 y no en su material genético). Además, las proteínas mutantes no parece que interfieran con el mecanismo propuesto hasta el momento de la retro-autorregulación. Las mutaciones dominantes missense localizadas en el dominio C-terminal de TDP43 podrían inhibir el reciclado de la proteína o perjudicar los mecanismos de control de la función de la misma (principalmente procesado de ARN). Los resultados obtenidos son compatibles con la idea de que TDP43 está implicada en el procesado de ARN no solo nuclear, sino también citoplasmático, la asociación de TDP43 con gránulos de ARN y la presencia de la proteína en la fracción microsomal, lo que sugiere que hay un transporte activo de TDP43 a lo largo del axón. Los modelos celulares y transgénicos de expresión de TDP43 establecen que los elevados niveles de la proteína normal y mutante pueden ser tóxicos y que los niveles citoplasmáticos, más que los nucleares, correlacionan con la toxicidad.

Como se ha descrito, el riesgo de muerte celular es significativamente mayor si se porta la mutación M337V, sugiriendo una toxicidad célula-dependiente heredable de la misma en neuronas motoras. La función y supervivencia neuronal están reguladas por múltiples señales, incluyendo el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), factores neurotróficos gliales y otros factores tróficos que señalizan a través de receptores tirosina-quinasa. Los futuros estudios donde se trabaje sobre el modelo in vitro aquí descrito, probablemente estén centrados en establecer la diferente contribución de los factores neurotróficos a la supervivencia de neuronas TDP43 M337V.

En conclusión, el trabajo descrito muestra que las células iP derivadas de pacientes con ELA cuya causa sea la mutación patogénica M337V en TDP43, son un modelo útil a tener en cuenta y suponen una alternativa más real para abordar el estudio de la ELA.

**REF:** *Mutant induced pluripotent stem cell lines recapitulate aspects of TDP-43 proteinopathies and reveal cell-specific vulnerability. Bilada Bilican et al. PNAS, April 10, 2012, vol. 109, no. 15, 5803-5808.*

## CÉLULAS NUEVAS PARA PACIENTES CON ELA

Un grupo de cirujanos ha trasplantado una segunda dosis de células neuronales en la médula espinal de un paciente dentro de un ensayo pionero.

Viernes, 24 de agosto de 2012

Esta semana, cirujanos de la Universidad de Emory en Atlanta (EE.UU.) implantaron una segunda dosis de células neuronales en la médula espinal de un paciente, como parte de un tratamiento experimental para frenar la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Lou Gehrig. El paciente, Ted Harada, es la tercera persona este verano que recibe una segunda dosis como parte del ensayo. Las células son producidas por una empresa llamada Neuralstem con sede en Rockland, Maryland, que aísla las células madre del cerebro y la médula espinal de fetos abortados. La compañía también está apuntando a otras grandes afecciones del sistema nervioso central con su plataforma de terapia celular, incluyendo lesiones de la médula espinal, paraplejia espástica isquémica, accidente cerebrovascular crónico y cáncer de cerebro. La ELA destruye gradualmente las conexiones entre la médula espinal y las neuronas motoras, lo que con el tiempo quita a los pacientes toda capacidad de moverse. La esperanza es que las células inyectadas en la médula espinal proporcionen apoyo, tal vez mediante la liberación de factores de crecimiento, para así prevenir la muerte de las neuronas motoras. "Nutren a las neuronas motoras mori-

bundas para que vuelvan a estar saludables, o las hacen más saludables y frenan el proceso degenerativo", señala Richard Garr, director general de Neuralstem.

"Hemos encontrado que el procedimiento es extremadamente seguro", asegura Eva Feldman, neuróloga de la Universidad de Michigan e investigadora principal del ensayo. "En un subgrupo de pacientes, nos parece ver que la enfermedad ha dejado de progresar", pero es demasiado pronto para saber si el resultado de ese pequeño número de pacientes es significativo, afirma.

En su primera intervención quirúrgica, Harada recibió 10 inyecciones, cada una con aproximadamente 100.000 células, en los laterales de su espina dorsal baja. Después del procedimiento, fue capaz de mover sus extremidades con una fuerza y destreza superiores a sus habilidades antes del tratamiento. Aunque algunos pacientes con ELA pueden llegar a experimentar breves períodos de pequeñas mejoras o de estabilización, este grado de recuperación es algo inaudito. En los últimos meses, Harada ha señalado que sus habilidades han ido retrocediendo poco a poco, aunque a un ritmo más lento que antes del tratamiento. En el procedimiento de esta semana, en lugar de inyectar las células en la espina dorsal baja de Harada, un cirujano colocará las células en la espina dorsal superior, una región que contiene las células nerviosas grandes que controlan la respiración. Dado que los pacientes con ELA suelen morir de paro respiratorio, los investigadores esperan que el tratamiento proteja a las neuronas motoras de

la médula espinal superior y prevenga o retrase la pérdida de la función pulmonar. Las células de Neuralstem son algo diferentes de las células madre normales, ya que no tienen un destino definido. Al tomar células de un feto de una etapa de gestación particular, la empresa genera células que son todavía capaces de dividirse pero que se convierten en un tipo celular específico, como por ejemplo células de la médula espinal. Esta propiedad única de las células de Neuralstem permite a la empresa probar posibles fármacos en determinados tipos de células del sistema nervioso central y en placas de cultivo. La compañía está actualmente en busca de medicamentos que puedan proteger y nutrir a las neuronas del hipocampo, una parte del cerebro que resulta crucial para formar y almacenar recuerdos.

### Referencia:

[http://www.technologyreview.es/read\\_article.aspx?id=41135](http://www.technologyreview.es/read_article.aspx?id=41135)

## NACE UN NUEVO PORTAL DE TURISMO ACCESIBLE PARA BUSCAR ALOJAMIENTOS Y CULTURA 'SIN BARRERAS'

La fundadora de Equalitas Vitae, Izaskun Benito ha presentado este martes en Madrid las nuevas funcionalidades y contenidos del portal de turismo accesible EqualitasVitae.com dirigido a personas con discapacidad o movilidad reducida que permite localizar alojamientos, ocio y cultura accesible en España a través de un



buscador o mapa.

Entre las principales novedades de la página web destaca la incorporación de un buscador de hoteles con certificado de accesibilidad, así como la oferta accesible de ocio y cultura de cada provincia española. Además se incluyen vídeos de cada alojamiento turístico en el que una persona usuaria de silla de ruedas recorre el establecimiento o ruta para comprobar su accesibilidad. Esta página web, que recibe más de 25.000 visitas mensuales, actúa como acceso informativo para los más de 3,5 millones de discapacitados con que cuenta España, 47 millones en Europa y más de 500 millones en todo el mundo.

"Cada día aumenta la demanda de turismo accesible, ya que a los discapacitados se une el turismo 'senior' y además un entorno amable nos beneficia a todos", explicó Benito.

Según explicó la empresa, su objetivo es que no solo se cumpla la normativa autonómica en lo referido a la eliminación de barreras arquitectónicas sino que las adaptaciones que se realicen sean útiles, sencillas y prácticas para todo tipo de usuarios.

En este contexto la consultora realiza planes de accesibilidad para conseguir hoteles adaptados, casas rurales accesibles, restaurantes y todo tipo de servicios turísticos preparados para crear una oferta turística accesible de calidad.

Silleros Viajeros

Otra novedad presentada hoy es el lanzamiento del Blog 'Silleros viajeros' donde

personas con movilidad reducida compartirán información sobre viajes y experiencias silleras en España o el extranjero, "con el fin de animar a otras personas con discapacidad a viajar y conocer los maravillosos rincones que existen en el mundo a los que podemos llegar", explicó Benito.

Este blog cuenta con la colaboración de numerosos bloggers y aventureros "silleros viajeros" como Gema Hassen-Bay, medallista paralímpica de esgrima o Antxon Arza que participó como especialista de TVE en el programa Al Filo de lo Imposible.

En el acto de presentación del portal Izaskun Benito anunció el acuerdo de Equalitas Vitae con Viaja sin Fronteras, la mayorista especializada en Turismo Accesible del Grupo Almeida Viajes, para promover y comercializar turismo accesible en España.

Gracias al acuerdo la agencia tomará como referencia la información de accesibilidad de alojamientos y recursos turísticos identificados en el portal para organizar a sus clientes con discapacidad paquetes turísticos.

"Este acuerdo viene a reconocer la importante labor que desde Equalitas Vitae venimos haciendo desde hace seis años, no solo identificando la información de accesibilidad de alojamientos y recursos turísticos, sino valorando y auditando el grado de accesibilidad de los hoteles desde el punto de vista de practicidad", explicó la fundadora del portal.

Apuesta de las hoteleras. Desde 2006, Equalitas Vitae otorga un título a aquellos

establecimientos turísticos que, tras seguir un plan de adaptabilidad, ofrecen óptimas condiciones a sus clientes de movilidad reducida. Numerosos hoteles cuentan ya con este distintivo como los Hoteles Room Mate, Serotel, Husa o Accor. Equalitas Vitae cuenta con numerosos reconocimientos como el premio Jóvenes Emprendedores de Bancaja o Ajer para Jóvenes Emprendedores Empresarios en la categoría Responsabilidad Social, además del reciente premio 'Mujeres en Movimiento' que impulsa los proyectos de emprendedoras españolas.

"El turismo accesible es rentable y ha venido para quedarse. Es una excelente herramienta de marketing que permite a las empresas diferenciarse de la competencia y reforzarse atendiendo a la responsabilidad social", concluyó Benito.

#### **Referencia:**

*Europa Press (26/06/2012)*