

FUNDELA

Boletín Científico 48

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

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



**24º CONGRESO
INTERNACIONAL
DE ELA
EN MILAN (ITALIA)
DICIEMBRE 2013**

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**
- **PUESTA A PUNTO DE UN ALGORITMO MOLECULAR DIAGNOSTICO EN PACIENTES CON ELA Y DEGENERACION LOBULAR FRONTOTEMPORAL**
- **PROYECTO DE EVALUACION Y REHABILITACIÓN EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: TERAPIA OCUPACIONAL Y LOGOPEDIA**
- **BOLETIN CIENTIFICO**

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

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

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

<http://www.fundela.es/captaBanco.php>

Colaboradores voluntarios de este número:

Dr. Alberto García Redondo (Bioquímico, Unidad de ELA – Hospital 12 de octubre)
Dra. Elena Rodríguez García (Bioquímica – Voluntaria FUNDELA)
Dra. Tatiana Silva e Mesquita (Fisioterapeuta - Asociación Brasileña ABRELA)
D. Saúl Marín (Psicólogo, Unidad de ELA – Hospital Carlos III)
Dr. Miguel González (Biólogo - Hospital Carlos III)

Dña. Pilar Cordero (Enfermera, Unidad de ELA – Hospital 12 de octubre)
Dr. Javier Mascías (Neurólogo, Unidad de ELA – Hospital Carlos III)
Dra. María Teresa Solas (Bióloga - Universidad Complutense)
Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III)
Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Director Unidad de ELA - Hospital Carlos III)

Sumario

03 ----->

EDITORIAL

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS EN EL 24º CONGRESO INTERNACIONAL DE ELA EN MILAN (ITALIA) DICIEMBRE 2013

04 ----->

SESIÓN CLINICA

04 ----->

**UN MENSAJE DE
ESPERANZA: EL
DIAGNOSTICO**

05 ----->

ENSAYOS CLÍNICOS

09 ----->

**COMUNICACIONES EN
MANEJO NUTRICIONAL
Y RESPIRATORIO**

13 ----->

**CAMBIOS
CONDUCTUALES Y
PSICOLÓGICOS**

14 ----->

**EL VALOR DEL
EJERCICIO MUSCULAR
EN PACIENTES CON ELA**

15 ----->

SESIÓN BASICA

15 ----->

LAS PRUEBAS GENÉTICAS

16 ----->

**EL EMBROLLO SOBRE LA
TOXICIDAD DE TDP-43**

18 ----->

**BIOLOGÍA Y
PATOLOGÍA GLIAL**

20 ----->

**PROCESAMIENTO
PROTEICO Y SU
DEGRADACIÓN**

21 ----->

BIOMARCADORES

23 ----->

**EL PROCESAMIENTO
DEL ARN Y SU
DESREGULACIÓN**

25 ----->

**VULNERABILIDAD
NEURONAL EN ELA/EMN**

OTROS ARTÍCULOS DE INTERES

27 ----->

**INFORMACIÓN DE LA
ULTIMA REUNION DE LA
ALIANZA INTERNACIONAL
DE ASOCIACIONES DE ELA/
EMN. MILAN. Diciembre 2013**
Mensaje de la Presidenta

28 ----->

**LOS CIENTÍFICOS
IDENTIFICAN UN
MECANISMO NUEVO
PARA VCP QUE
PODRÍA CONTRIBUIR
A LA ELA**

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: PROBLEMAS Y ESPERANZAS

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad letal caracterizada por un inicio sutil de debilidad focal, generalmente en las extremidades, a veces a nivel de los músculos bulbares, con una progresión de los músculos esqueléticos. Mientras que la mayoría de los casos de ELA son esporádicos (ELAE), alrededor del 10% son heredados, generalmente de forma dominante (ELA familiar, ELAF). La ELA se considera una enfermedad rara que afecta de 1 a 2 personas por cada 100.000 habitantes al año. Diversas estrategias genéticas han permitido un rápido análisis de los complejos eventos genéticos y celulares que subyacen en el inicio y la progresión de la muerte de la neurona motora en ELA. El progreso en la comprensión de la ELA se puede dividir en 2 eras, antes y después del descubrimiento del papel de las mutaciones de TDP-43 (43kd TAR DNA binding protein) en ELA. La identificación de las mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1) en 1993 inició la principal oleada en la investigación molecular. A continuación los análisis de ligamiento y el cribado de genes candidatos identificaron mutaciones relacionadas con ELA en la elaina, senataxina, dinactina y VAPB.

Sin embargo, el siguiente y mayor hito llegó en 2006 con la identificación de inclusiones de la proteína TDP-43 en cerebros y médula espinal. El descubrimiento de mutaciones en el gen de TDP-43 en aproximadamente el 4% de los casos con ELAF confirmó un mecanismo que relacionaba a TDP-43 y la patogénesis en ELA. En 2009, se identificaron mutaciones en FUS/TLIS (fused in sarcoma/translocated in liposarcoma) como causa también del 4% de la ELAF. Todo ello ha enfatizado la hipótesis, igual que se argumentó con SOD1, de que la propagación de un plegado erróneo entre proteínas mutantes y normales de TDP43 o FUS serían críticas en la patogénesis y su expansión en la disfunción de la neurona motora en ELA.

El concepto de que un procesamiento erróneo del ARN representa un talón de Aquiles para la neurona motora se empezó a considerar por la investigación de C9orf72, un gen de función desconocida y que fue descubierto en 2006 por análisis de ligamiento en casos de familias con ELA y DFT (demencia frontotemporal). El mismo locus se había asociado con la ELAE en estudios de asociación de genoma completo. En 2011, se identificó la expansión de la repetición de un hexanucleótido en C9orf72 como causante genético más común de la ELA.

Se han propuesto cuatro mecanismos modelo de ELA mediados por C9orf72. Primero, se sugiere una haploinsuficiencia al encontrar niveles reducidos de transcritos de C9orf72 en cerebros con ELA. Segundo, los estudios neuropatológicos indican que las expansiones transcritas forman foci de ARN en el núcleo. Tercero, las repeticiones del hexanucleótido pueden unirse promiscuamente y secuestrar factores de transcripción. Y por último, el cuarto mecanismo potencial lo constituiría la neurotoxicidad provocada por una traducción ilegítima no iniciada en ATG (RAN) de las repeticiones asociadas, aunque todavía tiene que establecerse si estas proteínas generadas son citotóxicas.

Las investigaciones en ELA se han centrado generalmente en los procesos patológicos que afectan al cuerpo celular, pero está claro que los eventos en la patogénesis de la ELA implican la periferia neuronal. Los cambios patológicos más tempranos en ELA parece que ocurren en axones, dendritas y sinapsis. Los estudios patológicos indican una denervación periférica temprana anterior a la degeneración del nervio central y del cuerpo celular. Un transporte axonal normal es indispensable para la neurona motora, ya que el axón llega a ser 20.000 veces más largo que el cuerpo de la neurona. Se han obtenido resultados genéticos que implican fuertemente al axón en la ELA, mutaciones en el gen de la profilina-1 (PFN1) que media la polimerización de la actina. O variantes genéticas que reducen la función de EphA4, un receptor de efrinas presentes en linfocitos periféricos, siendo beneficioso para la ELA. También se han publicado otros genes que modifican el fenotipo de la ELA: UNC13A, KIFAP3, cromogranina B entre otros.

También se sabe que los axones tienen un mecanismo de autodestrucción independiente del proceso de apoptosis, que puede estar significativamente retrasado in vivo en un ambiente molecular adecuado. Los mecanismos por los que células no neuronales (microglia, astrogliá, oligodendroglia) influyen en la patología no está bien definida, aunque es interesante recordar que los oligodendrocitos proporcionan un apoyo metabólico importante a los axones a través del transporte de lactato.

En este escenario tan complejo, la única terapia aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en EE.UU. para la ELA, es una pequeña molécula con múltiples mecanismos de acción, incluida la inhibición de la excitación excesiva de la motoneurona. Produce un aumento del 10-20% en supervivencia y aunque son unos resultados modestos, las medidas para paliar la sintomatología son esenciales para mejorar la calidad de vida en los pacientes de ELA durante todo el curso de su enfermedad.

Afortunadamente existen varios tratamientos con pequeñas moléculas en proyecto, que incluyen NP001 de Neuraltus (modifica la activación del macrófago), CK2017357 de Cytokinetics (activa la troponina que aumenta la contractilidad muscular), Ozanemag de GlaxoSmithKline (bloquea la inhibición del crecimiento axonal), arimoclomol de la Universidad de Miami (probado sólo en ELA relacionado con SOD1; mejora la repuesta al estrés celular), mexiletine (reduce los excesivos disparos neuronales, es un ensayo realizado por Northeast ALS Consortium), y rasagiline (cuyas propiedades neuroprotectoras están siendo testadas en la Universidad de Kansas).

También están en marcha 2 ensayos con células madre: un consorcio que incluye al Hospital General de Massachusetts, la Clínica Mayo, y Brainstorm, Inc (Jerusalén, Israel) que están estudiando un protocolo para preparar ex vivo células madre mesenquimales autólogas derivadas de médula. Y un grupo de investigadores de la Emory University y de la Universidad de Michigan que están probando células fetales humanas (producidas por Neural Stem) administradas por inyección directa intraespinal.

Otra modalidad de tratamiento pionera ha sido la desarrollada por Isis Pharmaceuticals junto con R. Smith, T. Miller, y D. Cleveland mediante el uso de oligonucleótidos antisentido para SOD1 en la ELA. Estrategias alternativas que emplean ARN, administrado como un fármaco o mediante un vector vírico que lo exprese en el sistema nervioso central, están en desarrollo en varios laboratorios.

Además existen actualmente 3 proyectos que, gracias a los grandes avances en la secuenciación de nucleótidos, darán lugar a nuevos genes candidatos para la ELA tras la secuenciación del genoma entero en más de 1000 casos con ELA. Permitirá además realizar análisis de las interacciones entre las distintas variantes genéticas, facilitando estudios epigenéticos y epistáticos que caracterizan los cambios y la función celular que no son hereditarias. La validación de estas rutas candidatas supondrá in vitro el uso de motoneuronas humanas derivadas de células madre pluripotentes inducidas e in vivo el desarrollo de modelos genéticamente modificados con tecnologías como TALENs y CRISPR/CAS9.

En la búsqueda de una terapia efectiva para la ELA, existen una serie de cuestiones hacia las que se deberían dirigir las investigaciones futuras:

1. La gran heterogeneidad de la ELA, subrayada por la gran cantidad de genes implicados hace que nos preguntemos si hay que priorizar algunos genes, buscar tratamientos para rutas comunes que relacionen a las distintas formas y si el estudio de la ELAF servirá para comprender la patología molecular de la ELAE.
2. El procesamiento de ARN está apareciendo como un tema común en la neurodegeneración pero ¿es correcta esta estrategia en este campo tan complejo?
3. Se deberían desarrollar biomarcadores que permitan desarrollar los ensayos más eficientemente.
4. Introducir en los ensayos nuevos conceptos que faciliten una detección temprana de los fallos y aceptar más riesgos.
5. La necesidad de tecnologías de nueva generación y muy caras están forzando a establecer colaboraciones entre empresas farmacéuticas e instituciones académicas para desarrollar las distintas fases de la investigación.
6. Finalmente el estudio de los factores ambientales que pueden precipitar enfermedades neurodegenerativas presenta muchas limitaciones. En este sentido, los estudios epidemiológicos en estudios a gran escala de las muestras sanguíneas de ADN y fluidos corporales permitirán una valoración y la detección de diferencias significativas entre individuos afectados y sin afectar.

Referencias:

Sreedharan J y Brown RH Jr. "Amyotrophic lateral sclerosis: Problems and prospects." *Ann Neurol.* 2013 Sep;74(3):309-16.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS EN EL 24º CONGRESO INTERNACIONAL DE ELA EN MILAN (ITALIA) DICIEMBRE 2013

SESIÓN CLÍNICA

UN MENSAJE DE ESPERANZA: EL DIAGNOSTICO

Muchos neurólogos siguen confiando en el fallo mencionado por el Dr. Jean-Martin Charcot en 1869: las ELA es fatal que no tiene cura ni tratamiento. La devastación que inflige mensaje es en algunos aspectos peor que la propia enfermedad. La recepción de una sentencia de muerte hace que sea casi imposible para el paciente mantener un sentido de esperanza; además, se sobreentiende que hay en la comunicación de este tipo de diagnóstico que no hay que volverse a molestar en regresar al hospital...¿para qué?

Estas consecuencias son tan perjudiciales para los esfuerzos que hace la investigación, como para las personas: sin una población suficiente de pacientes, los ensayos clínicos a veces se tienen que cancelar y las necesidades de los pacientes con ELA siguen quedándose insatisfechas. Replantear el diagnóstico es un aspecto importante, es una tarea esencial, ya que la información de una mala noticia es un proceso y no un acto médico aislado.

Visita Inicial y Diagnóstico – Un crítico momento

En el momento en que llega una persona al despacho de un neurólogo en una Unidad de ELA, ella o él probablemente ya ha visitado a dos o tres médicos por sospecha de ELA, pero no tiene un diagnóstico definitivo. Después de las pruebas y evaluaciones completadas, el diagnóstico es claro, lo que ocurre a continuación hace la diferencia entre un paciente que mantiene una sensación de esperanza, el propósito y la voluntad de participar en ensayos clínicos; y el que se deprime, está abatido y es retraído. Todo tiene lugar en una persona con un estado de ánimo concreto. Si este es previamente ansioso, depresivo u hostil, lo potenciará; si no lo es y el sufrimiento persiste en el tiempo, puede fácilmente conducirlo hacia la ansiedad, la depresión o la ira. Todo va a depender de la forma en COMO es manejada la situación por el médico y las características de la personalidad, organización de las capacidades defensivas, síntomas y actitud hacia el problema del paciente.

A menudo, el paciente oye las siguientes palabras: "Lo siento usted tiene ELA. Esta es una enfermedad siempre mortal para la que no existe cura, la mayoría de los pacientes viven de dos a cuatro años. Vaya a casa y ponga sus papeles en orden...". Muchos pacientes describen su diagnóstico usando estas mismas frases. A veces da la sensación

de que los Neurólogos que dan de esta forma las malas noticias han asistido a un seminario idéntico y recibieron esta consigna de dar malas noticias y eso perdura en más de ciento cincuenta años. Tal mensaje priva al paciente de la esperanza y persiste para siempre, incluso si el pronóstico termina siendo diferente del mensaje. Muchos pacientes viven muchos años más allá de la expectativa de dos a cuatro años. Además, dice el Dr. Rosenfeld, ningún médico puede predecir el futuro. ¿Quién sabe cuándo el medicamento efectivo saldrá a la superficie? Los investigadores están trabajando duro para desenredar el misterio de la ELA. Nuevos genes implicados en la enfermedad son identificados y las recomendaciones de tratamiento mejoran continuamente. Hace diez años el ejercicio se consideraba contraproducente, en la actualidad, se considera fundamental para mantener la masa muscular. Ensayos clínicos han crecido diez veces en los últimos cinco años, de 100 a 1000 en un momento dado. Todas estas razones deben ayudar para sentirse animado y positivo. En la comunicación de un diagnóstico se debe reflejar los conocimientos actuales

Una nueva reunión

"Usted tiene una enfermedad neurológica grave llamada ELA, enfermedad de Lou Gehrig o Enfermedad de Motoneurona. Todavía no sabemos la causa de esta enfermedad, si sabemos, que afecta los músculos voluntarios del cuerpo. Su voz está más débil y sus piernas no son tan fuertes como lo eran antes. Pero podemos darle medicamentos y apoyos que pueden ayudar a minimizar los síntomas. Hay muchas cosas que usted puede hacer para ayudarse a sí mismo. El ejercicio ayuda a mantener la fuerza muscular. Algunos nuevos medicamentos le ayudarán a frenar la enfermedad. Contamos con un personal de apoyo excelente y terapeutas en nuestro hospital para ayudarlo en todo su proceso. Si a usted le parece, tiene mucha literatura que le podrá ayudar a comprender más plenamente la enfermedad. En nuestras instalaciones, nuestros pacientes son parte de nuestro esfuerzo de equipo multidisciplinar. Juntos podemos ayudar a vivir una vida más plena, productiva y mantener un sentido de esperanza para que el futuro".

Por supuesto, esta no es la única, o la mejor forma de dar un diagnóstico, pero va dentro de las que evitan causar impacto, evitan que el sufrimiento puede amplificar la intensidad o presencia de los síntomas, es esperanzador y alentador tanto para el paciente como para el neurólogo. Nadie quiere ser el portador de malas noticias, pero es esta misma cuestión que mantiene a los pacientes que viajan de médico en médico hasta que los síntomas

se vuelven tan pronunciados que el diagnóstico es obvio para cualquier observador bien informado. El mejor enfoque para la entrega de un mensaje que nadie quiere dar o recibir es incluir la esperanza, la compasión y la realidad.

Diagnóstico precoz

No sólo hay que cambiar la forma de dar el diagnóstico, sino hacerlo lo más pronto posible, evitar la DEMORA DIAGNOSTICA, condiciona la calidad de vida del paciente y da posibilidades de participar en ensayos clínicos, ya que la mayoría de estos tienen como criterios de inclusión inscribir a los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad. La mayoría de ellos tienen como criterio no más de dos años desde el inicio de síntomas.

La demora diagnóstica se da generalmente por falta de información de la comunidad médica, los pacientes deambulan de médico en médico, pasando por el internista, el otorrino, cirujanos, traumatólogos, rehabilitadores, psiquiatras antes de ver al neurólogo. A través de una mayor educación y conciencia pública, el diagnóstico precoz puede convertirse en una realidad.

“Nunca es apropiado decir que no tenemos nada que ofrecer. El estrés de recibir atención no debe ser mayor que el estrés de tener la enfermedad”.

Jeffrey Rosenfeld, MD, PhD MDA/ALS Center at UCSF Fresno, California

ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo Clínico en fase II con NP001 en pacientes con ELA.

Neuraltus Pharmaceuticals, empresa biofarmacéutica que desarrolla nuevas terapias para enfermedades raras neurológicas, comunicó el 29 de Octubre los resultados principales del ensayo clínico en Fase II con NP001 en pacientes con ELA.

Los resultados sobre eficacia del estudio demostraron una tendencia positiva en la disminución de la tasa de progreso de la enfermedad, variando del 13 al 19% en múltiples parámetros de beneficio clínico, aunque estos objetivos finales predefinidos no alcanzaban unas diferencias estadísticamente significativas. De acuerdo con un análisis a posteriori, un mayor porcentaje de pacientes que recibieron NP001 experimentaron una ralentización en la progresión de la enfermedad que fue estadísticamente significativa cuando se comparó

con la combinación de controles del ensayo y los emparejados históricamente (placebo). Además, se encontró que NP001 era seguro y se toleraba bien. Basándose en estos resultados, y después de reuniones con la FDA, Neuraltus está desarrollando un programa clínico en Fase III durante la segunda mitad de 2013.

“Los resultados de este estudio con NP001 son muy alentadores para ralentizar la tasa de progresión de la enfermedad, en un subgrupo de pacientes. Como este estudio sugiere, podría traducirse en un claro beneficio clínico para estos pacientes”, comentó Robert G. Miller, M.D., del California Pacific Medical Center, investigador principal del estudio. NP001 es una pequeña molécula reguladora de la activación de macrófagos. La activación anormal de los macrófagos se piensa que contribuye significativamente a la patología subyacente en la ELA y otras enfermedades neurodegenerativas. NP001 de Neuraltus se diseñó para restaurar el normal funcionamiento de los macrófagos dentro del sistema nervioso central.

El estudio multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, en Fase II incluyó 136 pacientes con ELA. Se designaron de forma aleatoria a los pacientes para recibir placebo, 1mg/kg o 2mg/kg de una infusión intravenosa de NP001 durante un período de tiempo de seis meses. El estudio se diseñó para evaluar el cambio en la pendiente de la escala de valoración funcional revisada de la ELA (ALSFRS-r) y la seguridad y tolerabilidad de NP001, así como los cambios en la línea basal de ALSFRS-r a los 6 meses y un análisis conjunto ordenado de la variación en ALSFRS-r ajustada por mortalidad y cambios en la medida de biomarcadores periféricos de inflamación. Un objetivo secundario adicional acordado con la FDA fue la inclusión de pacientes ELA placebos control históricos para aumentar la potencia y la señal de detección.

Los análisis posteriores al estudio en Fase II mostraron que un 27% de pacientes que habían recibido 2mg/kg de NP001 no habían mostrado una progresión de la enfermedad durante los 6 meses del período de administración. Esto es aproximadamente 2,5 veces mayor que lo visto en el grupo placebo. Cuando los controles placebo históricos se incluyeron junto con los controles del estudio, estas diferencias frente al placebo llegaron a ser estadísticamente significativas.

Aunque los análisis a posteriori deben tomarse con precaución, ya que pueden estar sujetos a sesgo, la magnitud del beneficio mostrado subraya un resultado significativo y potencialmente relevante en clínica. En resumen, los resultados del estudio muestran una tendencia a un beneficio clínico para la cohorte a la que se administraban

2mg/kg en el objetivo principal de cambio en la pendiente de ALSFRS-r, y en los objetivos secundarios de cambio en la línea basal de ALSFRS-r en los seis meses y en el análisis conjunto ordenado de ALSFRS-r ajustado por mortalidad.

Referencias

Neuraltus Pharmaceuticals. "Neuraltus Pharmaceuticals Announces Phase 2 Clinical Results for NP001 in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)." 29 de Octubre de 2012.

Efecto de Tirasemtiv en el estado funcional de pacientes con ELA.

El Dr. Shefner (Upstate Medical University, Nueva York) presentó un estudio que se está realizando actualmente con tirasemtiv por vía oral en dosis de hasta 500 mg al día (estudio BENEFIT). El tirasemtiv es un activador muscular que sensibiliza el sarcómero al calcio e incrementa la fuerza de contracción muscular a frecuencias de estimulación submáximas. En estudios previos el fármaco fue bien tolerado en pacientes con ELA y parecía mejorar las mediciones de fuerza y resistencia muscular. Participan unos 600 pacientes de 73 centros de Estados Unidos y Europa. Todos ellos recibirán una dosis de 250 mg al día en dos tomas durante la primera semana para asegurar que el fármaco es bien tolerado. Posteriormente serán randomizados y recibirán dosis ascendentes de tirasemtiv hasta un máximo de 500 mg al día o placebo durante 12 semanas. Las medidas de eficacia serán la puntuación de la escala ALSFRS-r y evaluaciones de fuerza y resistencia muscular a nivel de extremidades y músculos respiratorios. Dado que el tirasemtiv aumenta las concentraciones de riluzol los pacientes que tomen el fármaco activo recibirán la mitad de la dosis habitual (50 mg al día). Este estudio pretende valorar si el tirasemtiv puede aumentar el rendimiento muscular en pacientes con ELA, lo que se traduciría en mejoría de su estado funcional. Los resultados de este ensayo serán presentados en la próxima primavera de 2014

Eficacia de la Eritropoyetina en la ELA: estudio multicéntrico fase III randomizado doble-ciego controlado con placebo (estudio EPOS).

El Dr. G. Lauria del Instituto Neurológico "Carlos Besta" de Milán - Italia explicó sobre el estudio realizado en 25 centros italianos estudió la eficacia y tolerabilidad de la eritropoyetina admi-

nistrada en dosis de 40.000 UI por vía intravenosa cada 15 días durante 12 meses.

Las medidas de eficacia principales fueron la supervivencia y el tiempo hasta la traqueostomía o necesidad de ventilación no invasiva (VMNI) permanente. Las medidas secundarias fueron la puntuación de la escala ALSFRS-r, pruebas pulmonares (capacidad vital lenta) y calidad de vida (cuestionario ALSQ40).

Se incluyeron 200 pacientes con características similares entre el grupo tratado y el control. La tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos. El análisis de los resultados mostró que aunque el tratamiento fue seguro y bien tolerado no hubo diferencias en supervivencia, tiempo hasta traqueostomía o VMNI permanente entre ambos grupos.

Identificación de mejorías clínicas y efecto ahorrador de Creatinina del Dexpramipexol basado en diferencias significativas entre los estudios fase 2 y fase 3 (Empower) en la ELA

El Dr. M. Bozik de Knopp Biosciences Inc., Pittsburgh de USA expuso en su conferencia acerca del reciente anuncio del resultado negativo del ensayo EMPOWER con dexpramipexol (enero 2013), el cual ha hecho que se cuestionen las estrategias de desarrollo de fármacos para la ELA. El examen crítico de del diseño y desarrollo de los ensayos fase 2 y 3 puede identificar factores responsables del fallo en el desarrollo de fármacos así como poblaciones más susceptibles de beneficiarse de ciertas intervenciones.

Para ello se analizaron las características basales de los pacientes que participaron en estos ensayos y se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que tomaban riluzol, los que tenían ELA definida según los criterios de El Escorial y en la duración de los síntomas.

Los pacientes con ELA definida y menor duración de síntomas (< 18 meses) tuvieron mejor evolución clínica. En ellos el dexpramipexol también influyó en la tasa de disminución de la creatinina plasmática.

Este subgrupo puede representar un conjunto de pacientes con enfermedad más sensible a los tratamientos. Estos hallazgos apoyan la realización de más ensayos con dexpramipexol en una población de pacientes que reúna estas características, incorporando la creatinina como un biomarcador potencial.

Células Madre: un camino hacia un posible tratamiento para la ELA

En el ámbito clínico la utilización de células madre no es algo novedoso, ya en los años 60 los médicos centraron su atención en el empleo de células madre para tratar el síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SCID) – rearmando al sistema inmune para combatir infecciones. La estrategia de trasplante, que implica la repoblación de la médula espinal con células madre adultas y sanas, es hoy en día usada de forma rutinaria para tratar cánceres en la sangre que incluyen leucemias y algunos linfomas y mielomas.

En los años 70, se empezó a crecer células madre adultas en el laboratorio – regenerando parches de piel humana. De hecho la estrategia basada en células madre es la base para tratar quemaduras severas en urgencias, y los injertos de piel con células madre han dado lugar a 30 años de éxito en clínica. Además un grupo creciente de investigadores, sospechan que las células madre sostienen la clave del tratamiento de un número mucho mayor de enfermedades. Por ejemplo, se han desarrollado islotes reprogramados que podrían distribuir pronto ininterrumpidamente insulina a los diabéticos. Parches en la corteza motora impregnadas de factores de crecimiento podrían ayudar al cerebro a recuperarse después de un derrame cerebral. Las células madre tiene el potencial de ser candidatas para el tratamiento no sólo de la ELA, sino también de un amplio rango de enfermedades debilitantes y potencialmente graves como la enfermedad de Parkinson, Alzheimer y la esclerosis múltiple. Los médicos empezaron a utilizar células madre para la ELA en los años 90 con la esperanza de desarrollar un tratamiento para la enfermedad. Actualmente se están testando más de 10 terapias potenciales con células madre en las clínicas de ELA a nivel mundial. Las estrategias tienen como objetivo proveer “soporte vital” a las neuronas motoras o detoxificar el sistema nervioso.

Mientras los ensayos de Fase I prueban la seguridad del tratamiento en pacientes humanos, una Fase II prueba la eficacia del tratamiento. De acuerdo con el ensayo clínico en Fase I llevado a cabo por Neuralstem el trasplante de células madre en la médula espinal parece ser seguro de acuerdo con los resultados presentados por el neurocirujano Nick Boulis de la Universidad de Emory en el congreso de 2013 de la Sociedad Internacio-

nal para la Investigación de Células Madre (ISSCR13) en Boston.

Un ensayo clínico en Fase II de Neuralstem empleando células madre NSI-266 como estrategia está ahora en fase de reclutamiento. Por otro lado, el Dr. Simon Lunn de la Universidad de Michigan está trabajando para desarrollar Neuralstem 2.0. Las estrategias de tratamiento, que emplean la re-ingeniería NSI-266, tienen como objetivo mantener las neuronas motoras sanas mediante la distribución de la sustancia neuroprotectora IGF-1 directamente en la médula espinal enferma. Están en marcha las pruebas preclínicas en modelos de ratón SOD1 de ELA.

Otras estrategias que intentan llevar a cabo los médicos es detoxificar el sistema nervioso central en personas con ELA mediante la distribución de precursores restringidos a la glía (GPRs) que se transforman en astrocitos en la médula espinal. En USA empezarán este año un ensayo en fase I que emplea el reemplazamiento con astrocitos. Encabezados por el Dr. Nicholas Maragakis de la Facultad de Medicina de la Universidad John’s Hopkins, y los Drs. Larry Goldstein y Dand Martin Marsala de la Facultad de Medicina de la Universidad de California en San Diego, acercarán a la clínica estos tratamientos potenciales dirigidos a proteger a las neuronas motoras en personas con ELA mediante la introducción de astrocitos para limpiar el exceso de glutamato que se acumulan en el curso de la enfermedad. En los Ángeles, el Dr. Clive Svendsen de Cedar-Sinai está siguiendo una estrategia distinta, usan astrocitos derivados de embriones humanos para distribuir fármacos potenciales en ELA directamente en la médula espinal. La estrategia tiene como objetivo ayudar a mantener las neuronas motoras existentes en personas con ELA sanas mediante el cuidado con sustancias neuroprotectoras. Empezarán un ensayo clínico este año 2014.

También los investigadores del Hospital Universitario de Michigan y el Instituto de Investigación Médica A. Alfred Taubman están explorando el uso de células madre en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Crearon líneas de células madre embrionarias, que se están empleando para comprender tanto el curso de la enfermedad como para emprender posibles tratamientos. Anterior a los estudios en humanos, el equipo investigador demostró la capacidad del tratamiento para frenar la progresión de los síntomas en ratas con la enfermedad. Las células ma-

dre inyectadas en la médula espinal de estos modelos de ELA en rata provocan una mayor supervivencia de la neurona motora. Permiten realmente a las ratas mantener sus funciones y no morir tan rápido de su enfermedad. El equipo investigador de Feldman recibió la aprobación de la Fase II de su investigación en Mayo y desde entonces ha empezado las pruebas. Aunque los resultados de estos ensayos son todavía preliminares observaron una "estabilización o mejoría del curso de la enfermedad" en 4 de los 15 pacientes probados en Fase I.

En el Simposio Internacional sobre ALS/MND en Milán se presentaron los resultados de dos ensayos clínicos en humanos en sus fases iniciales:

El grupo de Manzini del departamento de Neurología de la Universidad Eastern Piedmont en Italia publicaron los resultados preliminares que confirman la seguridad del procedimiento quirúrgico por el que se trasplantaron células madre neurales humanas (hNSCs) a 18 pacientes con ELA mediante microinyección en la médula espinal a nivel lumbar. Ninguno de los pacientes manifestó efectos secundarios adversos a excepción de la aparición de dermatomas en el lugar de la inyección que desaparecieron a los 6 días tras la operación. El procedimiento tampoco mostró ninguna evidencia de toxicidad inmediata o retardada relacionada con el uso de líneas celulares procedentes de tejido fetal. Actualmente están probando estas inyecciones en la médula espinal a nivel cervical (C5-C6) en 12 pacientes.

En Israel, **el grupo de Karussis** del departamento de Neurología y del laboratorio de Neuroinmunología de la Hadassah Henrew University evaluó la seguridad y tolerancia del tratamiento con células madre mesenquimales (MSC) autólogas diferenciadas para segregar factores neurotróficos ('MSC-NTF') en pacientes con ELA empleando una administración intramuscular o intratecal. Las células madre se aislaron de la médula ósea de los 12 pacientes, expandidas en el laboratorio e inducidas para secretar los factores neurotróficos usando la tecnología NurOwn de la empresa BrainStorm. Las células así obtenidas se trasplantaron intramuscularmente o intratecalmente (directamente al líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar) a pacientes con ELA inicial o avanzado. Este ensayo piloto mostró que el procedimiento era seguro y reveló alguna muestra de un efecto clínico beneficioso. El seguimiento clínico de los pacientes a los 3 y 6 meses tras el trasplante mostró un cambio en la tasa de progresión clínica (ALSFRS) y en la función

respiratoria (FVC) a favor de los pacientes tratados intratecalmente tras los seis meses después de la operación cuando se comparaban con los resultados obtenidos a los tres meses. Actualmente se está desarrollando una segunda fase del ensayo en el que otros 12 pacientes recibirán tratamiento combinado intramuscular e intratecal con dosis crecientes de células y hasta el momento no se han detectado efectos adversos.

Sin embargo, el sistema inmune permanece siendo una barrera considerable para implementar estas terapias potenciales en la clínica. Las células madres embrionarias son inmunológicamente privilegiadas, pero algunas veces estas células son rechazadas y la mayoría de las personas con ELA podrían no tolerar los fármacos contra el rechazo. Actualmente los médicos confían en una amplia gama de agentes inmunosupresores que son rutinariamente recomendados a las personas que reciben un trasplante de órganos. Pero permanece siendo una pregunta abierta si estos fármacos son una buena elección para las células madre en los receptores afectados de ELA. Los científicos no están seguros si las células madre neurales disparan una respuesta inmune después del trasplante hacia un modo de ataque.

Los resultados sugieren que las terapias "autólogas", que implican a células madre del propio paciente re-programadas, podrían evadir los sistemas de vigilancia inmunológica. Un creciente número de expertos en células madre, sin embargo, temen que estos tratamientos potenciales puedan ser simplemente impracticables de producir y además demasiado difícil de implementar en una práctica clínica general. Una alternativa sería crear un banco nacional de células madre tipificadas en función del sistema inmune (sistema HLA) y al que se pudiera acceder fácilmente, una estrategia similar a la que se usa en procedimientos de trasplantes de órganos y médula ósea. Esta estrategia de acuerdo con un creciente número de expertos en células madre es simplemente más práctica y tiene un menor coste.

Aún así se necesitarán fármacos anti-rechazo, al menos para muchos de los tratamientos. Pero probablemente se podrá usar menos fármacos inmunosupresores más adelante. Las estrategias inmunosupresoras transitorias, que reducen la activación de células T, podrían hacer las células madre más tolerables. Parece ser que los fármacos anti-rechazo se requieren para estimular a las células trasplantadas que se asienten – injertándose en el tejido enfermo, de acuerdo con los resultados presentados en ISSCR 2013, estos fármacos serían necesarios sólo a corto plazo. Esta aproximación

está siendo aceptada de forma creciente en un gran número de tratamientos de enfermedades, incluida la ELA. En Los Ángeles, Clive Svendsen está desarrollando estrategias transitorias de inmunosupresión para personas con ELA. Además en los EEUU, los médicos de Neuralstem están empezando a implementar estrategias transitorias de inmunosupresión, al menos en el tratamiento de personas con daño en médula espinal. Y, de acuerdo con Karl Johe de Neuralstem, se está considerando su uso en ensayos clínicos futuros para la ELA.

La utilización de células madre con fines terapéuticos está lejos de ser real en el mundo de las enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, su uso para el descubrimiento de las causas de la enfermedad, así como para el hallazgo de posibles fármacos que pudieran ser útiles en su investigación en futuros ensayos clínicos, está comenzando a ser un posible éxito en la investigación con células madre pluripotenciales.

La acumulación de neurofilamentos podría ser un factor clave que contribuye a la ELA. La disminución de los niveles de estos agregados de acuerdo con los estudios iniciales preclínicos dirigidos por el prof. Don Cleveland de la Universidad de California en San Diego retrasa el inicio y la progresión de un modelo de ratón SOD1 de la enfermedad. De este modo las medicinas potenciales para la ELA podrían identificarse mediante cribado de fármacos que reducen el número de agregados de neurofilamentos. Las estrategias de cribado de fármacos emplean un banco de líneas celulares obtenidas mediante reprogramación de células cutáneas donadas por personas con múltiples formas de ELA incluidas las formas relacionadas con SOD1 y TDP-43. Esto podría permitir a los médicos crear tratamientos personalizados y que luego serían validados en modelos ratones existentes, pero también es una oportunidad para descubrir por qué las personas enferman. Sin embargo los expertos advierten que únicamente los modelos con células madre podrían no ser suficientes, para descubrir nuevos tratamientos para las enfermedades.

Referencias:

Dillingham, I. "Research on treatment for ALS aided by stem cells." *The Michigan Daily News*. 2 de Octubre de 2013.

http://www.michigandaily.com/news/new-treatments-als-reach-phase-ii-trial?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+94&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

Karussis, D. et al. "Analysis of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) treated with autologous differentiated mesenchymal stem cells: a phase I/II and IIA clinical trial. *Internacional Symposium on ALS/MND*. Diciembre 2013, Milán.

Mazzini, L. et al. "Fetal Neural Stem Cells Transplantation

in ALS: Preliminary results of a Phase I clinical trial." *Internacional Symposium on ALS/MND, Milán*. Diciembre 2013, Milán.

Pflumm, M. "ISSCR 2013: ALS, Stem to Stern". *The ALS TDI*. Julio 2013.

COMUNICACIONES EN MANEJO NUTRICIONAL Y RESPIRATORIO

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa que no dispone de tratamiento curativo en el momento actual. Los objetivos del tratamiento, paliativo desde el diagnóstico, se dirigen a ralentizar el ritmo de progresión de la enfermedad, buscar el mayor confort y bienestar del paciente (tratamiento sintomático de los problemas concomitantes), aumentar su calidad de vida y prolongar su supervivencia (el uso de soportes clínicos que suplen la pérdida de función). En el 24º simposio internacional sobre ELA, celebrado en Milán del 6-8 de Diciembre se dedicó la última mañana a la presentación oral de los proyectos de investigación que versaron sobre el manejo respiratorio y nutricional de la enfermedad.

Manejo Nutricional

En el manejo de las necesidades calóricas en los pacientes con ELA, un proyecto multicéntrico en el que participaron las Universidades americanas de Vermont, Kentucky, Columbia y Penn State, definieron que la malnutrición (incluyendo la pérdida de peso y la disminución del índice de masa corporal) disminuye la supervivencia, la calidad de vida y las funciones motoras y respiratorias de los pacientes con ELA, sin embargo en un 90% de los casos, se produce una disminución del consumo calórico a lo largo del curso de la enfermedad. El gasto calórico aumenta en un 12-20% y se observa un aumento de la tasa calórica basal de un 27% en el caso de las personas con ELA esporádica y en un 100% en los casos de ELA familiar, lo que sugiere en estos pacientes un hipermetabolismo intrínseco. Éste se correlaciona con la edad, el sexo y la masa libre de grasa, sin embargo, no se conoce el papel que desempeñan otros factores como el gasto calórico ocasionado por la actividad física y la termogénesis que se genera en reposo, que podría explicarse por la espasticidad, las fasciculaciones, los calambres, la labilidad emocional y la insuficiencia respiratoria. No obstante, en estadios más avanzados de la enfermedad se observa el fenómeno contrario, un hipometabolismo, especialmente después

de la gastrostomía y del inicio de la Ventilación mecánica.

Las recomendaciones para la prescripción de suplementos nutricionales orales son claras: una disminución del 5-10% del peso corporal basal, una FVC inferior al 50% y la aparición de síntomas de disfagia, sin embargo, estas recomendaciones no tienen en cuenta el balance calórico, particularmente las necesidades calóricas. Además, las ecuaciones que se utilizan habitualmente para predecir las necesidades calóricas de los pacientes son imprecisas e inexactas, pues no consideran variables topográficas, ni de severidad de la enfermedad y sus resultados varían en función de la actividad física. Bajo estas premisas, este grupo americano diseña un estudio en el que a través de encuestas a los pacientes sobre sus hábitos nutricionales y su consumo calórico, la observación y registro de parámetros como el peso, la FVC, la puntuación en la escala de valoración funcional de los pacientes con ELA (ALSFRS-r) y utilizando como herramienta la ecuación nutricional de Harris-Benedict (estima el metabolismo basal de una persona en función de su peso corporal, estatura, edad y factores de actividad física), calcularon el consumo diario necesario de calorías para cada individuo. Con todos estos datos, consiguieron desarrollar y validar una ecuación que determina con más exactitud las necesidades calóricas de los pacientes en diferentes fases y con diferentes fenotipos de la enfermedad.

Finalmente, recordaron la importancia de maximizar la rehabilitación oral y cuando ésta y los suplementos calóricos no son útiles, recomendaron la realización de una gastrostomía con el fin de evitar la pérdida de peso, aumentar la calidad de vida, y la supervivencia de los pacientes.

Por otro lado, explicaron que lo más importante resulta la prevención del síndrome de realimentación (SR), un cuadro clínico complejo que ocurre como consecuencia de la reintroducción de la nutrición en pacientes mal nutridos (hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia— alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y déficits vitamínicos) con sus efectos sobre la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.

El grupo del instituto de Neurociencias Trans-lacionales de la Universidad de Sheffield, Reino Unido presentó un estudio descriptivo sobre el manejo de la saliva en los pacientes con ELA.

El exceso de saliva (consecuencia de la dificultad o imposibilidad de manejarla, no de un exceso de producción de la misma) es uno de los síntomas que producen más disconfort en las personas con ELA. Es por ello, que este grupo de Sheffield decidió revisar retrospectivamente el tratamiento farmacológico que se había empleado en los 518 casos que atendieron entre los años 2002 y 2012.

El 51% del total de casos que evaluaron presentaron un exceso de saliva y para su tratamiento se emplearon 7 anticolinérgicos distintos, administrados en 11 preparaciones y 91 dosis diferentes. El más empleado fue el Bromuro de Hioscina (164 personas), la Amitriptilina (91 personas) y la toxina Botulínica (45 personas) El uso de la Hioscina se documentó en 79 pacientes, con alivio sintomático se registraron 67 pacientes, 34 de los cuales necesitaron medicación adicional y 13 tuvieron que suspender el tratamiento por reacciones adversas, siendo la cutánea la más frecuente. La toxina botulínica se empleó en 45 pacientes. La inyección en las glándulas parótidas y en las submandibulares se registró en 21 personas, 18 de las cuales manifestaron una mejoría sintomática. La inyección tan sólo en las parótidas se empleó en 6 personas, de las cuales mejoraron 2. La administración de Toxina Botulínica en las glándulas parótidas exclusivamente, fue menos eficaz que la administración conjunta en las parótidas y en las submandibulares, por lo cual su empleo podría utilizarse en aquellas personas que presentan síntomas más leves.

Los parches de Hioscina constituyeron el anticolinérgico más eficaz en el manejo de la saliva, aunque su beneficio se vio limitado durante la progresión de la enfermedad, necesitando la asociación de otro fármaco para controlar el exceso de la misma.

Manejo Respiratorio

Casi todos los pacientes desarrollan problemas respiratorios a medida que progresan sus incapacidades. La insuficiencia respiratoria, consecuencia de la afectación de la musculatura bulbar y respiratoria, constituye la primera causa de muerte en los pacientes con E.L.A. La VMNI (Ventilación mecánica no invasiva) aumenta la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con ELA. Hay consenso sobre la importancia de adaptar a los pacientes a la VMNI lo más precozmente posible, sin em-

bargo los criterios para el inicio de la misma no están de todo definidos. Por este motivo, desde el **centro para la atención a las personas con E.L.A. de Montpellier (Francia)**, entre ellas el neurólogo español, Raúl Juntas Morales, desarrolló un estudio para conocer si la capnografía nocturna transcutánea puede ser un parámetro sensible para decidir el inicio de la VMNI (Ventilación mecánica no invasiva). Reclutaron a 21 personas con ELA definida (según los criterios de El Escorial): 8 mujeres y 13 hombres (6 de inicio bulbar y 15 inicio espinal), de los que se observaron y registraron algunas características clínicas: edad, localización inicial de la enfermedad, tiempo de evolución, puntuación ALSFRS-r (escala que cuantifica la funcionalidad motora en pacientes con ELA); al mismo tiempo que evaluaron periódicamente su función pulmonar con los siguientes parámetros: FVC (capacidad vital forzada), PIM (Presión inspiratoria máxima), SNIP (sniff nasal inspiratory pressure), oximetría nocturna, PaO₂ y PaCO₂ (presión arterial de oxígeno y presión arterial de dióxido de carbono, respectivamente)

Con el fin de determinar si existían diferencias significativas para decidir el inicio de la ventilación mecánica empleando como criterio estos parámetros "más tradicionales" y los resultados obtenidos a través de un capnógrafo nocturno transcutáneo, realizaron capnografías nocturnas a todos los participantes entre Marzo 2012 y Marzo 2013. La media de la PCO₂ (Presión de dióxido de carbono) obtenida de la población a estudio fue de 48 mmHg. Entonces establecieron y compararon dos grupos cuyos resultados se situaron por debajo y por encima de esta media, que comprendieron 10 y 11 pacientes, respectivamente. Se concluyó que la media de retraso para el inicio de la VMNI en el primer grupo fue de 6.55 meses.

Por otro lado, comparando las características clínicas y los datos de función pulmonar entre ambos grupos, en los "parámetros tradicionales", solamente se registró un dato que fue significativamente más bajo en los pacientes con hipercapnia: el SNIP

Para concluir, los datos obtenidos en este proyecto sugieren que la capnografía nocturna transcutánea es una buena opción para el seguimiento respiratorio de los pacientes con ELA y que puede ser útil en la decisión de iniciar o no VMNI. Además no es una técnica invasiva y se puede realizar en el propio domicilio del paciente.

Su uso puede ser tan pertinente como el SNIP,

pues este último parámetro resulta más difícil de interpretar y de obtener en los pacientes con afectación bulbar

Desde Australia y más concretamente, el **Servicio de soporte respiratorio de Austin Health, en Melbourne y el Instituto de Respiración y Sueño de Frankstom** revisando el aumento de los tiempos de espera para los ingresos de los pacientes que necesitaban iniciar Ventilación mecánica, deciden desarrollar e implantar un programa de adaptación ambulatoria. El objetivo del proyecto presentado, fue revisar el impacto de este nuevo modelo asistencial. Incluyeron como participantes en el estudio a todas las personas con unas características clínicas basales similares, a las que se les había solicitado ingreso 6 meses antes y 6 meses después de la fecha de inicio de este modelo nuevo ambulatorio de adaptación a la VMNI, quedando una población final de 29 personas. En una visita inicial, de unas cuatro horas de duración, adaptaron a los pacientes e instruyeron y educaron a los cuidadores. El seguimiento lo realizaron posteriormente desde las consultas ambulatorias, con la realización de una polisomnografía como prueba complementaria. Los resultados obtenidos de las variables que analizaron fueron: La media de los tiempos de espera hasta el comienzo de la VMNI pasó de ser de 33 días con el modelo anterior a 14 días con el nuevo modelo ambulatorio ($p > 0.04$); las incidencias o los eventos adversos relacionados con la Ventilación también disminuyeron de 4 de 17 con el modelo anterior, a 0 de 12 con el modelo a estudio; la media de supervivencia calculada en días, también se prolongó de: de 278 días (IC: 51-512) a 580 días (IC: 306-1355). (HR: 0,41, $p = 0,04$). Y por último, los datos polisomnográficos no revelaron cambios en el análisis transcutáneo del CO₂ de un modelo asistencial con respecto a otro.

La adherencia a la VMNI es muy limitada en los pacientes que tienen un mal manejo de secreciones, es por ello que en proyecto multicéntrico en el que participaron Estados Unidos y Canadá trataron de explorar la relación existente entre el nivel en la severidad de las secreciones y la adherencia a la Ventilación mecánica de los pacientes

La escala Oral Secretions Score, validada en EEUU, Japón y Francia, categoriza la severidad de las secreciones orales en relación a los

cambios que se producen durante la progresión de la enfermedad en cuanto al manejo de la saliva y capacidad para toser.

- 4= Deglución automática de la salival normal
- 3= Babeo mínimo, deglución automática de la saliva alterada
- 2= Babeo moderado, deglución de la saliva consciente
- 1= Babeo severo; dificultad de deglución consciente de la saliva. Tos ineficaz
- 0= Babeo más severo, imposibilidad de deglución consciente de la saliva. No fuerza para toser

Para ello diseñaron y desarrollaron un estudio prospectivo con 153 pacientes con ELA en Ohio, USA Los pacientes fueron seguidos bien en sus domicilios o bien, en la consulta, desde el inicio de VNI hasta su fallecimiento o traqueostomía. Las variables del estudio eran adherencia y la tolerancia a la VM, y eficacia en el manejo del asistente de tos. Estudiar la relación de estas variables con la puntuación obtenida en la Oral Secretions Score fue el objetivo principal de este proyecto

Al inicio de la VMNI, el 57 % los pacientes (77/135) no presentaban afectación bulbar y los resultados de OSS=4; el 43% restante de los participantes (58/135) tenían síntomas de afectación bulbar. De los pacientes con afectación bulbar, el 13% (17) OSS=3; 18% (24) OSS= 2, 13% (17) presentaron una puntuación en OSS= 1.

LA VMN se toleró mejor en los 118 pacientes con una puntuación en OSS= 2 a 4, comparándolos con pacientes los 17 pacientes con OSS=1 El asistente de tos para el manejo de secreciones fue utilizado por 22 participantes (16%), (22/135) de los cuales, 11 pacientes que tenían un OSS de 0-1 no consiguieron adaptarse o su uso fue discontinuo, mientras que aquellos cuya puntuación en la escala de OSS fue entre 2-4 consiguieron emplearlo con eficacia. Se emplearon fármacos para reducir la saliva en el 44% de los participantes (60/135): en pacientes con una puntuación en la escala de OSS 2-3 resultaron eficaces pero no en aquellos que tuvieron una puntuación de 1.

Lo mismo ocurre con el aspirador de secreciones, en pacientes con un OSS de 2-3 resultó ser útil, no ocurrió lo mismo con aquellos que tuvieron una puntuación de 1.

La Ventilación mecánica no invasiva necesita tiempos de adaptación superiores a tres horas de uso para lograr sus objetivos terapéuticos. La adherencia a este tipo de Ventilación se

cuantifica habitualmente en cuanto al número de horas de uso de la ventilación, pero otras variables registradas en los software de los equipos de ventilación podrían ser útiles para conocer la adherencia de los pacientes al soporte ventilatorio. Partiendo de esta hipótesis desde el centro Hospitalario de Lisboa Norte (Portugal) diseñaron un proyecto de investigación en el que participaron 60 pacientes que fueron seguidos desde Enero del 2008 hasta Mayo del 2012. Al final del estudio del estudio, los participantes se clasificaron en dos grupos G1 (muertos) y G2 (vivos)

Todos ellos, iniciaron una VMNI de un modo precoz, basándose los clínicos en los resultados de una oximetría anormal, respuesta del nervio frénico, una puntuación del ALSFRS-r inferior a 12. Se revisaron trimestralmente a los pacientes, incluyendo test de función pulmonar y se descargaron los datos de los equipos de soporte respiratorio

Primeramente exploraron la caída de la escala funcional (ALSFRS-r) y la duración de la enfermedad hasta la muerte o el final del ensayo. Y a posteriori, el tiempo transcurrido hasta el inicio de la VMNI y los parámetros de programación del respirador en el momento de la adaptación.

En los resultados se observó que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la adaptación a la VMNI, pero el tiempo de progresión sí se correlacionó positivamente con la presión inspiratoria máxima (PIM), la IPAP (presión de inspiración positiva), la presión oxígeno nocturna (SPO2) y la frecuencia respiratoria programada. Al final del estudio, se encontró un mejor estado funcional en el grupo G2 con ratios cardiacos y respiratorios más bajos, menos tiempo con una SPO2 y presiones de Ipap más altas. En el análisis multivariante de regresión de Cox se demostró que Ipap por 18 cmH2O era un factor predictivo en cuanto a la supervivencia y con una tendencia inferior al declive respiratorio

Conclusión de este estudio: La pérdida de función y la supervivencia se correlacionan con algunos parámetros de los equipos de soporte ventilatorio.

CAMBIOS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS

Aunque la ELA se define como una enfermedad degenerativa de tipo neuromuscular, cada vez se está encontrando mayor evidencia sobre la existencia de alteraciones neuropsicológicas, alteraciones en el campo de la afectividad, labilidad emocional y también disfunción en la resolución de problemas, capacidad de atención, memoria visual y generación de palabras, compatibles con una afectación del sistema frontal.

Debido a la presencia de esos cambios conductuales y neuropsiquiátricos, se ha iniciado una línea de investigación para la identificación, diagnóstico e intervención sobre esos síntomas y su posible relación con la evolución del paciente de ELA.

E. Niven, nos expuso en su presentación del Symposium internacional de ELA, acerca de la necesidad de contar con una herramienta válida y específica para valorar los cambios cognitivos en los pacientes con ELA. Nos presentó la "Escala de Edimburgo para la valoración cognitiva y conductual para pacientes con ELA (Edinburgh Cognitive and Behaviour ALS Screen "ECAS"). El ECAS incluye una puntuación de ALS-específica (valora funciones ejecutivas, incluyendo la cognición social, la fluidez y el lenguaje) otra puntuación no específica de la ELA (funciones de memoria y visuoespaciales) y una escala de comportamiento para el cuidador con cinco dominios característicos de la Demencia Fronto-Temporal (DFT). Esta es una escala breve y efectiva, que determina la presencia, la gravedad y el tipo de cambios cognitivos y conductuales. Actualmente, **la Unidad de ELA del H. Carlos III**, está trabajando para adaptar esta escala en nuestro idioma.

Siguiendo la línea de contar con escalas específicas de valoración, J. Murphy ha trabajado con 3 pruebas específicas para la ELA: The ALS-cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS), Frontal Behavioral Inventory-ALS versión, y The Abrahams written Fluency Test y asoció la aparición de DFT (10-15%) con deterioro conductual (18,4%) y/o deterioro cognitivo (9,8%). Un mayor deterioro conductual se encontró asociado a una reducción de la capacidad vital forzada, de la función bulbar, de la escala ALSFRS-r y con un aumento de los síntomas pseudobulbares. La duración de la enfermedad no se correla-

cionó con los síntomas cognitivos ni conductuales, lo cual sugiere que la participación extra motor puede ser independiente del proceso de la enfermedad motora.

Por otra parte, E. Mioshi ha observado la presencia de síntomas neuropsiquiátricos (apatía, desinhibición, etc.) antes de la aparición de los síntomas motores clásicos de la ELA, asume que hasta la fecha han sido poco estudiados y señala que por sí solos no parecen afectar a la supervivencia de los pacientes. P. Rewaj, nos habló de como la presencia de la disartria en los pacientes de ELA ha podido estar ocultando la presencia de un deterioro en el procesamiento del lenguaje a nivel Central. Por ello resalta la importancia de la evaluación multidimensional del lenguaje para el manejo clínico y especialmente en relación con el uso y manejo de los sistemas alternativos de comunicación.

Dos ponentes más expusieron sus experiencias con dos estrategias de intervención clínica.

A. Palmiria ha utilizado la hipnosis en domicilio para mejorar el bienestar psicológico y la calidad de vida en pacientes y sus familiares, obteniéndose una mejora en las escalas de depresión, ansiedad y en las facetas físicas y afectivas de la calidad de vida. También hubo una disminución en la percepción de los síntomas físicos como calambres, trastornos del sueño, labilidad emocional y fasciculaciones. Por otra parte B. Bentley habló de la intervención psicológica a la que llamó "dignity Therapy" dirigida a pacientes con diagnóstico terminal. Esta terapia mostró ser beneficiosa especialmente para la aceptación de la enfermedad, el fortalecimiento de la identidad, solucionar asuntos pendientes y sentir que el papel que juega en su entorno es importante. La aceptación y la viabilidad de la terapia fueron altas por parte de los pacientes y sus familiares incluso con la presencia de deterioro cognitivo leve, afectación pseudobulbar y disartria. Los cuidadores recomendaron la terapia para la fase de duelo.

EL VALOR DEL EJERCICIO MUSCULAR EN PACIENTES CON ELA

La ELA es una enfermedad progresiva que conlleva la degeneración de las neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal. Como resultado de la muerte de esas neuronas, los pacientes con ELA experimentan varios signos y síntomas, que incluyen una progresiva debilidad muscular que afecta al movimiento. El drástico impacto que tiene la ELA en la vida de los pacientes y su función hace crucial encontrar opciones para mantener la función y la independencia del paciente. Un método propuesto para proporcionar y mantener la fuerza y la funcionalidad en los pacientes con ELA es el ejercicio físico. Sin embargo, existe un debate en curso en relación a si el ejercicio en los pacientes con ELA puede empeorar potencialmente los músculos ya debilitados al poder causar daño a la fibra muscular. Como resultado de esta polémica, presentaron sus sugerencias respecto a este tema, en las últimas reuniones internacionales de ELA, llevada a cabo en la ciudad de Milán (dic. 2013) los grupos de Amsterdam (Offeringa A. y cols), Dinamarca (Versterre S. y cols), Milán (Prati C. y cols) y ALS Hope Fundación de Philadelphia (Feldman S. y cols), así como el artículo presentado en Student4bestevidence, a mediados de enero de 2014, sobre un estudio revisado correspondiente a Drory y colaboradores. Todas estas presentaciones coinciden en la importancia de:

- Hacer una revisión general de toda la literatura disponible sobre el efecto del ejercicio en los pacientes con ELA, antes de tomar una decisión clínica en relación con la seguridad y la intervención más apropiada para estos pacientes.
- La terapia física debe de considerar un programa de ejercicios supervisados, investigar qué tratamientos físicos se deben utilizar y en que estadio de la enfermedad se debe realizar.
- No existe un consenso entre los terapeutas físicos sobre que herramientas clínicas de evaluación comunes son adecuados en pacientes con enfermedades progresivas.
- Es vital mantener la fuerza muscular, el tratamiento del dolor, control de la fatiga,

cambios posturales y mejora de la calidad de vida en pacientes con enfermedad progresiva, reduciendo así el sufrimiento físico y psíquico, optimizando la movilidad y maximizando la independencia funcional

- Se tiene como limitación, la rápida progresión de la enfermedad que plantea dificultades para realizar estudios de investigación en estos pacientes debido al deterioro significativo que puede darse en el estado de salud. Esta característica en esta población de pacientes hace que las evidencias disponibles sean muy limitadas en relación con los beneficios y seguridad del ejercicio en pacientes con ELA.

Como resumen y el Mensaje que nos podemos llevar de todos estos estudios presentados es que: La ausencia de parámetros claros del programa de ejercicio perjudica seriamente los estudios y la posibilidad de utilizar los hallazgos en la práctica clínica para establecer programas específicos para los pacientes con ELA. No se podría emplear sólo un estudio para apoyar una decisión y usar ejercicios de resistencia para manejar los síntomas de fatiga en pacientes con ELA, se deberían buscar nuevas pruebas de una mayor fuerza, calidad y detalle antes de tomar una decisión clínica.

Referencias:

Offeringa A, Broek Ten J, Oudenaarden J, Schaaf Van Der M. *Multidisciplinary allied health practice guidelines for physical, speech and occupational therapy in ALS*. Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands.

Versterre S, Buus L. *Physical therapy and exercises to patients with ALS*. Hilleroed Hospital, Hilleroed, Denmark.

Prati C, Basilico M, Sartorelli L, Picardi M, Pain D, Marinou K, Mora G. *Effects of endurance training on quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis I.R.C.C.S. Fondazione Salvatore Maugeri, Milan, Italy*.

Sara Feldman, Pt, Dpt; Peggy Alred, Pt, Dpt. *Developing best practice guidelines for physical therapy evaluation of individuals with ALS/MND*. ALS Hope Foundation, USA.

Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A, Korczyn AD. "The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis." *J Neurol Sci*. 2001;191(1-2):133-137. "The value of muscle exercise in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis." *Student4bestevidence*. Enero de 2014. <http://www.students4bestevidence.net/the-value-of-muscle-exercise-in-patients-with-amyotrophic-lateral-sclerosis/>

SESIÓN BÁSICA

PRUEBAS GENÉTICAS

Los investigadores sugieren la necesidad de directrices comunes para su realización

Las EMN hereditarias son una extraña forma de EMN caracterizadas por tener historia familiar de la enfermedad. En los últimos años (los más recientes) se han descubierto cada vez más y más genes relacionados con ella, que ha dado lugar a un aumento de personas que desean realizarse las pruebas genéticas.

Una prueba genética se compone del estudio de una muestra de sangre por diferentes métodos de barrido con la intención de buscar genes causantes de la enfermedad.

El gen defectuoso en la ELA hereditaria puede diferir entre una familia afecta y otra. Aproximadamente entre el 65 y el 70% de los casos de EMN hereditarias poseen errores en los genes: SOD1, TARDBP, FUS y C9orf72. Los científicos aún tienen que identificar los defectos genéticos que causan el 30% restante. Sin embargo ¿qué directrices se encuentran actualmente en marcha para la gente que vive con ELA y desea realizarse un estudio genético? El simposium comenzó justo con la pregunta realizada por la Dra. Orla Hardiman en su charla plenaria (Dublín, Irlanda) ¿Realizar o no realizarse las pruebas genéticas?, y la Dra. Stacy Rudnicki (Universidad de Arkansas para las Ciencias Médicas, Arizona, EE.UU.) mirando hacia los retos que encaran las clínicas de ELA de todo el mundo.

Prof. Orla Hardiman – to test or not to test?

Hace unos pocos años pensábamos que la ELA era una enfermedad relativamente sencilla con dos subgrupos:

- Aquellos que tienen historia familiar (ELA familiar o hereditaria)
- Aquellos que no tienen historia familiar (ELA esporádica)

Sin embargo, desde el descubrimiento de C9orf72 en 2011, los investigadores no parecen estar de acuerdo con una definición clara para la ELA hereditaria.

Cuando llegó a las pruebas genéticas, la profesora Hardiman resaltó en su presentación: "Puesto que algunos de los genes que causan ELA están asociados con otras patologías

(tales como la demencia frontotemporal) esto quiere decir que tanto la prueba, como consecuentemente el consejo genético pueden llegar a ser un problema".

Así que, la ELA hereditaria va desde una enfermedad sencilla (gen=ELA) a complicadas (gen=muchas otras enfermedades+ELA). Sin embargo, no es sólo este solapamiento de enfermedades lo que puede llegar a ser un problema a la hora de realizar pruebas genéticas. Algunas personas que viven con ELA desarrollan deterioro cognitivo, lo que significa que el consejo genético podría convertirse en un desafío.

¿Heredada o no?

Un diagnóstico de ELA hereditaria se da sólo si hay una historia familiar clara de la enfermedad. La profesora Hardiman nos llamó la atención sobre las pequeñas familias, donde la historia familiar puede que no sea tan aparente (o palpable). No sólo esto, algunos de los genes causantes de la ELA son de nuevo hallazgo relativamente (C9orf72 se descubrió en el año 2011).

"La ELA es una enfermedad genética compleja y nosotros todavía no comprendemos completamente los genes que se encuentran implicados, ni siquiera el modo en que pasan de una generación a la siguiente".

Otro asunto para las pruebas genéticas es que todavía hay aproximadamente un 30% de genes que tenemos aún que identificar y que, inevitablemente, cambiará con el tiempo.

Directrices

La profesora Hardiman remarcó "*Nosotros realmente necesitamos desarrollar guías para el desarrollo de pruebas genéticas y la realización de consejo genético en ELA. También necesitamos una calidad de asistencia en el proceso del consejo genético para asegurar a la gente que vive con ELA hereditaria que estén recibiendo el servicio mejor posible que puedan tener*".

Stacy Rudnicki – ¿Qué están haciendo las Unidades de ELA?

La Dra. Stacy Rudnicki, de la Universidad de Arkansas para las Ciencias Médicas, Arizona, EE.UU., continuó con el tema de los estudios genéticos en la ELA. Pero, a diferencia de la profesora Hardiman que se enfocó principalmente en lo que acontecía en Irlanda, ella presentó sus hallazgos sobre una encuesta que había realizado en todo el mundo en clínicas que atienden de forma especializada a pacientes con ELA.

Haciéndose eco de la profesora Hardiman, la Dra. Rudnicki comentó en su introducción: "hace 20 años sólo sabíamos que el gen SOD1 era el causante de algunos casos con ELA hereditaria. Hoy en día la genética de la ELA se ha convertido en algo muy complejo." Ella recogió los resultados de la encuesta partiendo de 87 Unidades de ELA de todo el mundo y presentó sus resultados en las sesiones clínicas del simposium. Era reconfortante saber que todas las Unidades de ELA tenían un genetista/consejero genético disponible en su plantilla. Sin embargo, el 84% de las clínicas dijeron que realizaban los estudios en busca de genes causantes de la enfermedad ellos mismos – ¡previo al consejo al paciente! Se puso de relieve que esto necesitaría cambiar con la finalidad de que los afectados por ELA hereditaria reciban los mejores cuidados clínicos.

El desafío

Los principales desafíos identificados mediante la encuesta de la Dra. Rudnicki eran que las unidades de ELA se encontraban inseguras con el significado de un estudio positivo de genes causantes de ELA cuando no hay historia familiar previa o conocida de ELA. Otro era que algunas clínicas tenían un conocimiento limitado de los nuevos genes y al igual que remarcó la profesora Hardiman, esto es probable que cambie y aumente con el tiempo. La Dra. Rudnicki se encontraba de acuerdo con profesora Hardiman sobre las directrices necesarias para la realización de estudios genéticos en ELA. Añadió que actualmente se han puesto de manifiesto guías europeas: *'Todas las personas que viven con ELA deberían abordar los factores de origen genético con su neurólogo. Y a los que tengan una historia familiar de ELA o demencia frontotemporal se les debe ofrecer un estudio de los orígenes genéticos de su enfermedad'* – remarcando la necesidad de neurólogos especialistas en ELA capacitados en genética.

¿Qué es lo que dicen los coordinadores de centro – gestores de casos?

Ruth Glew, coordinadora del centro de cuidados de ELA del sur de Gales comentó – *"Ahora somos conscientes de la existencia de 4 genes principales asociados con la ELA hereditaria, y en el futuro próximo se encontrarán otros. Esta época es muy excitante. A otro nivel, las pruebas genéticas para la gente que vive con ELA y a sus familiares de riesgo (en caso de encontrar un gen causante de*

ELA) comienzan a ser posibles.

Las pruebas genéticas rara vez son inequívocas. Hay asuntos a tener en cuenta como la penetrancia y la variabilidad y se deben considerar también las características físicas, psicológicas y sociales de la persona que se va a realizar la prueba. Los profesionales de la neurología y la genética necesitan trabajar juntos para desarrollar directrices que indiquen cómo realizar las pruebas genéticas en ELA para posibilitar la mejor calidad en los cuidados para todos los individuos y las familias que quieran considerar la realización de pruebas genéticas".

EL EMBROLLO SOBRE LA TOXICIDAD DE TDP-43

Antecedentes de TDP-43

Un signo característico de las neuronas motoras afectadas por la ELA es el acúmulo de proteínas visible bajo un microscopio. Aunque estas proteínas se han venido observando en las neuronas motoras de personas afectadas de ELA desde las primeras descripciones (1870), se efectuó un descubrimiento clave cuando se desveló la identidad de una proteína, común a todos los tipos de ELA, como 'TDP-43' en el año 2008.

Dos años más tarde una segunda proteína llamada FUS se encontró también como común en todos los tipos de ELA. Pueden profundizar sobre esta información en los últimos números de nuestro Boletín Científico.

Una de las cosas más excitantes en relación con estos 2 hallazgos fue que ambos están unidos dentro de un conjunto de sendas biológicas, conocidas todas ellas como procesamiento del ARN. Esta fue la primera y principal pista sobre la relación entre el procesamiento del ARN y la ELA. Cuando el descubrimiento de la alteración genética en C9orf72 llegó en el año 2011, éste fue el tercer defecto genético causante de ELA que se relacionaba con el procesamiento del ARN. La primera sesión del simposium internacional de ELA/EMN, tras el almuerzo, se dedicó al tópico sobre "el procesamiento del ARN y la alteración de su regulación". Varias de estas ponencias presentaron trabajos que se dirigían hacia la comprensión del papel de TDP-43 en la ELA.

Así que ¿qué es el procesamiento del ARN?

El procesamiento del ARN se centra en asegurar que la versión correcta de una proteína se hace en el momento preciso – el momento en que las células la necesitan.

En el colegio me enseñaron que el ADN contiene el gen, o las instrucciones para hacer una proteína. Después, que el ARN está formado por una copia de ADN (las instrucciones) y la proteína se hace desde la copia de ARN. En los últimos 10 años, se sabe más sobre cómo el ARN trabaja y se ha descubierto su papel en la fabricación de proteínas.

Una cosa que se sabe ahora es que con la finalidad de hacer copias de más proteínas, otras que ya están “terminadas” ayudan al ARN con su trabajo. Éstas son conocidas como proteínas de unión a ARN. TDP-43 actúa como una de estas proteínas, uniéndose al ARN.

Así que para comprender cómo TDP-43 causa la muerte de neuronas motoras en ELA, necesitamos saber a qué proteínas ayuda a trabajar desde el ARN – qué proteínas interactúan con ella.

¿Cómo podemos estudiar TDP-43?

Se habló de dos áreas de investigación en ELA que apuntan a diferentes aspectos del estudio de TDP-43. Una por parte del profesor Zarnescu de la Universidad de Arizona que estaba fijándose en un modelo de mosca del mutante en TDP-43 para estudiar cómo reducir su toxicidad. En el segundo estudio escuchamos por parte del becario clínico de la asociación MNDA, el Dr. Pietro Fratta sobre la creación de un modelo murino de ELA relevante desde el punto de vista psicológico.

El Dr. Zarnescu diseñó una serie de experimentos en una mosca para estudiar sus ideas sobre que TDP-43 es tóxico al causar que otras proteínas de unión a ARN “abandonen” sus papeles normales ayudando a su vez a la formación de proteínas. Ellas hacen esto mediante la adherencia o unión a TDP-43.

Los investigadores identificaron que una proteína de unión a ARN llamada ‘proteína de retraso mental X frágil’ p ‘FMRP’, interacciona con TDP-43. Cuando hay menos FMRP, TDP-43 es más tóxico y viceversa.

Quizá otro modo de pensar en ello es que TDP-43 y FMRP juegan un papel de vaguería juntos. En ausencia de FMRP, TDP-43 aumenta para portarse mal y... iii cuando hay más FMRP, el daño de TDP-43 se reduce!!!

Modelos de TDP-43

Los modelos de mosca pueden enseñar mucho sobre la ELA, sin embargo un modelo más cercano a los humanos nos lleva la mirada a los ratones. Tradicionalmente, los modelos murinos de ELA se crearon mediante la introducción de una copia del gen humano dañado en los ratones. La mayoría de los modos para hacer esta inserción en el genoma del ratón, introduce quizá 20 copias extra del gen. Así que, no está claro si el daño visto se debe al hecho de que hay tantas copias, más que al gen dañado en sí mismo.

Un modo de evitar esto se consigue utilizando una nueva tecnología llamada “transgénicos BAC”. La Asociación MNDA financia el desarrollo de un número de nuevos modelos de este modo, introduciendo sólo una copia del gen dañado. Este trabajo se lleva a cabo en el laboratorio de Kevin Talbot en la Universidad de Oxford.

El Dr. Pietro Fratta, en la UCL de Londres, introdujo otro modo de desarrollar un modelo de ratón psicológicamente relevante mediante la toxicidad de TDP-43 – lo hizo buscando los defectos en la versión de ratón del gen que codifica por TDP-43. Trabajando con unos colaboradores de una Unidad de Investigación Médica de Oxford, el Dr. Fratta encontró 2 ratones. Ambos tenían un defecto en TDP-43, pero en diferentes áreas del gen.

Generalmente el daño a genes tiene uno de entre 2 posibles efectos, el daño puede impedir la función normal del gen – conocido como pérdida de función. O por otro lado el daño de algún modo añade un efecto tóxico en el gen, conocido como ganancia de función.

En el simposium el Dr. Fratta presentó una serie de experimentos elegantes que mostraban justo cómo son de distintos los efectos en el gen si se han dañado áreas distintas en el mismo. Uno tiene un efecto de ganancia de función y el otro tiene de pérdida de función.

¿Así que?

Tanto los estudios del Dr. Zarnescu como los del Dr. Fratta recuerdan la complejidad de TDP-43. Pero también dan a entender la importancia de llegar al fondo de cómo actúa TDP-43 y así poder desarrollar terapias para moderar sus efectos.

BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA GLIAL

En la Sesión Biología y patología glial del Simposio Internacional de ALS/MND en Milán, se presentaron los resultados más recientes sobre el papel que juegan las células gliales en las enfermedades neurodegenerativas. Se han estudiado las alteraciones provocadas por las mutaciones genéticas en las células portadoras de dicha mutación (efecto autónomo) así como los efectos de las células portadoras de la mutación sobre otras células, tengan o no mutaciones, lo que se denomina efecto no autónomo. Los trabajos se centran por un lado en el análisis de la función de astrocitos y oligodendrocitos derivados de pacientes con ELA y de modelos animales de la enfermedad, y por otro lado, en el efecto tóxico de dichas células gliales sobre las motoneuronas.

El conocimiento de la función celular y de los mecanismos que la regulan ayuda a identificar los mecanismos patogénicos de una enfermedad. Los oligodendrocitos son unas células que envuelven con una membrana rica en lípidos, denominada mielina, los axones que proporciona aislamiento de las señales eléctricas, así como soporte trófico. Como la formación de la mielina requiere la síntesis de lípidos y de proteínas específicas de mielina, se necesita una maquinaria celular compleja para sintetizar correctamente y localizar estos componentes. Por lo tanto, además de la producción de proteínas de la mielina, el OL maduro debe sintetizar las enzimas relacionadas con el metabolismo de lípidos y proteínas. El OL procede de otra célula que es la célula precursora de oligodendrocito. En el proceso de diferenciación a OL maduro, la célula precursora de oligodendrocito adquiere la capacidad de síntesis de mielina y tiene lugar cambios sustanciales en las proteínas que se sintetizan lo que implica mecanismos de regulación de expresión de genes y modificaciones en las proteínas sintetizadas. Los cambios en la expresión de genes están mediados por modificaciones en la arquitectura de la cromatina. Una modificación bien caracterizada que ocurre en las primeras etapas de la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocito es la desacetilación de los aminoácidos lisina de las histonas, unas proteínas que junto al ADN forman la cromatina. Este proceso es un requisito para una mielinización eficiente ya que si se inhibe cuando los OL empiezan a diferenciarse, no tiene lugar los cambios morfológicos y la expresión de genes de mielina necesarios para que se sintetice la mielina correctamente. Este es un ejemplo de cómo el conocimiento de los mecanismos moleculares que

regulan la expresión génica explicaría el importante papel que juegan en el desarrollo y en la patología del sistema nervioso. (Oligodendrocitos: de la biología a la enfermedad. Casaccia P.)

Los OL son también fundamentales en el soporte metabólico de las motoneuronas además de regular la conductancia de iones a través el axón. Hay estudios que demuestran que las médulas espinales de pacientes con ELA, así como del modelo de ratón, están afectadas por cambios morfológicos en los oligodendrocitos de la materia gris que terminan muriendo durante la progresión de la enfermedad. Nuevos precursores de oligodendrocitos proliferan, pero no consiguen alcanzar la maduración completa, dejando así a las motoneuronas desmielinizadas y privadas de apoyo metabólico. Por otro lado se ha demostrado que los OL del modelo murino de ELA y de los pacientes con ELA son tóxicos para las motoneuronas utilizando cultivos *in vitro* (Los oligodendrocitos del modelo murino de ELA y de los pacientes con ELA son tóxicos para las motoneuronas *in vitro*. Ferraiuolo L, Meyer K, Miranda C, Braun L, Kaspar B). Para estudiar estos efectos no autónomos se co-cultivaron células precursoras de oligodendrocito y OL maduros de los ratones SOD1 G93A con motoneuronas de ratones de tipo salvaje. Lo que se observó es que los oligodendrocitos maduros de los ratones SOD1 G93A, pero no las células precursoras, son tóxicos para las motoneuronas de los ratones de tipo salvaje después de 6 días de co-cultivo, lo que resulta en una disminución del 40% de la supervivencia de la motoneurona y una disminución del 50 % en la longitud del axón. Además de los estudios con células de origen animal, se estudió el posible efecto tóxico de los OL de pacientes con ELA sobre las motoneuronas. Para ello, se convirtieron fibroblastos de la piel en células madre pluripotentes y se diferencian a continuación a células progenitoras neurales que se diferenciaron posteriormente a oligodendrocitos. Una vez obtenidos se co-cultivaron con motoneuronas y se observó que los oligodendrocitos de pacientes con ELA causan una disminución dramática en la supervivencia de la motoneurona con sólo un 50 % de las células supervivientes después de 48 h y sólo el 20% después de 72 h. Por otra parte, uno de las características más llamativas de este sistema de co-cultivo es el fenotipo axonal mostrado por las motoneuronas cultivadas en muestras de ELA caracterizado por una marcada retracción de los axones. Otras células gliales cuya función se encuentra alterada en la ELA son los astrocitos. Los astrocitos pueden mediar la lesión de las motoneuronas por la secreción de factores proinflamatorios, disminu-

ción de factores neurotróficos y la excitotoxicidad mediada por glutamato. Ya se conocen los efectos autónomos y no autónomos de los astrocitos con la SOD1 mutada (son capaces de matar selectivamente las neuronas motoras a través de la liberación de factores tóxicos solubles), pero todavía no se sabe si las mutaciones en TDP-43 asociadas a la ELA causan alteraciones por ganancia o pérdida de función. Los roedores con niveles alterados de expresión de TDP-43 desarrollan una serie de fenotipos ELA pero se desconoce en estos modelos la contribución de los astrocitos en la ELA relacionada con TDP-43. En esta reunión se presentaron resultados sobre los efectos autónomos de la TDP-43 mutada en los astrocitos (La TDP-43 mutada desencadena la activación astrocítica y el transporte deficiente de glutamato en cultivos primarios derivados de ratones TDP-43A315T. Lau C, Turner B, Muyderman H, Beart P). Para estudiar los efectos autónomos de la mutación en TDP-43 se establecieron cultivos primarios de astrocitos y neuronas motoras a partir de cortezas y médulas espinales de ratones de tipo salvaje y de ratones transgénicos TDP-43A315T. Se cultivaron los astrocitos durante 2 semanas y se analizaron la solubilidad y distribución subcelular de la TDP-43 así como la morfología de los astrocitos, la proliferación y el citoesqueleto. La función de los astrocitos se examinó utilizando el ensayo de captura del aminoácido D-aspartato. Los resultados demostraron que los astrocitos derivados de los ratones transgénicos TDP-43A315T estaban activados y que la captación de glutamato estaba alterada. Respecto a los efectos no autónomos se presentaron los resultados de un estudio que evaluaba si los astrocitos, ya sea por sobreexpresión de TDP-43 mutada o porque carecen de TDP-43, pueden dañar las motoneuronas de tipo salvaje, tanto en sistemas de co-cultivos in vitro como in vivo después de trasplantar los astrocitos en la médula espinal de ratas de tipo salvaje (La expresión alterada de TDP-43 en los astrocitos no influye en la supervivencia de la motoneurona. Haidet-Phillips AM y cols.). Para llevar a cabo esta investigación, se aislaron precursores gliales de ratones que sobreexpresan TDP-43A315T o de ratones que no expresan TDP-43 de forma condicional. Como controles se usaron ratones de tipo salvaje y ratones SOD1G93A. Los precursores se diferenciaron a astrocitos in vitro o se trasplantaron a la médula espinal cervical de ratas de tipo salvaje para que se diferenciaran in vivo. Los efectos de los astrocitos en la supervivencia de las motoneuronas de tipo salvaje se determinaron in vitro utilizando un sistema de co-cultivo o in vivo mediante el examen de las motoneuronas del animal receptor a

los 3 meses post-trasplante. Lo que se observó in vitro fue una disminución de la supervivencia de las motoneuronas en el co-cultivo con astrocitos SOD1G93A, pero no se observó ningún cambio en la supervivencia de las motoneuronas en los co-cultivos con astrocitos de tipo salvaje y astrocitos con alteraciones en los niveles de la TDP-43. Por otro lado, en los modelos in vivo, las ratas que recibieron los astrocitos SOD1G93A mostraron una marcada disminución de la fuerza de agarre del miembro anterior a lo largo del tiempo que se correlacionaba con una pérdida de las motoneuronas cervicales. Sin embargo, no se detectaron pérdida de motoneuronas o déficits en el comportamiento después de trasplantar astrocitos de tipo salvaje, ni astrocitos con la mutación TDP-43A315T, ni astrocitos con diferentes niveles de expresión de TDP-43. Estos datos muestran que la alteración de los niveles de expresión de la TDP-43, ya sea por anulación de la expresión de TDP-43 o por sobreexpresión de TDP-43 con una mutación relacionada con la ELA, no causa degeneración de las motoneuronas ya sea in vitro o in vivo, lo que implica que los astrocitos pueden no estar involucrados en la ELA humanas causadas por mutaciones en TDP-43.

También se han estudiado los efectos tóxicos de los astrocitos de ELA esporádica humana sobre las motoneuronas (Los astrocitos primarios del modelo de roedor de ELA familiar y de ELA esporádica humana son selectivamente tóxicos para las motoneuronas espinales mediante la misma vía de muerte. Le Verche V y cols.). Para ello se obtuvieron astrocitos primarios a partir de tejidos cerebrales de pacientes con ELA esporádica (n=6) y de controles sanos de la misma edad (n=7), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=6) y enfermedad de Alzheimer (n=3). Se observó que los astrocitos de la ELA esporádica humana y de los controles presentan una serie de marcadores de astrocitos clásicos y una morfología e índice de viabilidad similares. Sin embargo, los astrocitos de la ELA esporádica humana son selectivamente tóxicos para motoneuronas derivadas de células madre humanas en comparación con astrocitos producidos de los pacientes control. Los datos también sugerían que los astrocitos ejercían su efecto activando mecanismos de muerte celular con características similares a una necrosis programada (necroptosis).

En su conjunto, estos resultados sugieren la probable heterogeneidad en mecanismos de la enfermedad ELA y subraya la importancia de evaluar subgrupos de pacientes con ELA para analizar las diferencias en los mecanismos de la enfermedad a medida que se descubran nuevos factores genéticos.

PROCESAMIENTO PROTEICO Y SU DEGRADACIÓN

Aunque la causa subyacente de la ELA esporádica permanece siendo un misterio, existe una creciente lista de genes en los que las mutaciones en los mismos se han ligado con la ELA (ELA familiar; que se estima supone entre un 5 un 10% del total de pacientes). Un subgrupo de estos genes se han asociado con otros agregados proteicos hallados en las neuronas motoras (ej.: SOD1, TDP-43, FUS, VAPB), en la maquinaria de degradación proteica (ej.: UBQLN2, VCP, SQSTM1) o en ambas. Aunque no podemos aún decir definitivamente si la agregación proteica es causa o consecuencia de la ELA patológica, su existencia nos da cuenta de que el tópico de esta sesión "procesamiento proteico y su degradación" (también llamado homeostasis proteica) es desestabilizador.

El término homeostasis proteica o "proteostasis" se refiere al mantenimiento del proteoma como un set de proteínas individuales, tanto en cuanto a su conformación, su concentración como su localización que son requeridas para su correcta función. A pesar de los esfuerzos de gasto energético de la células para mantener la proteostasis, algunos lastres como las mutaciones mencionadas pueden causar alteraciones en el procesamiento del ARN, inhibición del transporte proteico o bloqueos en la maquinaria de degradación que pueden doblegar a la maquinaria de proteostasis celular y permitir tanto la acumulación de proteínas como su agregación.

El trabajo presentado en esta sesión por Manal Farg, de la Universidad La Trobe en Australia, sugiere que la proteína C9orf72 contribuye a las vías de degradación proteica, específicamente el tráfico endosomal relacionado con la autofagia. Además, la disminución de esta proteína, como ocurre en la ELA asociada con C9orf72, altera el proceso de autofagia. Una variación en el equilibrio de vías tales como estas pueden conducir a un amplio rango de consecuencias que van desde la degradación de una proteína(s), dando lugar a la pérdida de su función en uno de los extremos, hasta la superproducción o degradación reprimida, resultando en la agregación proteica y la formación de inclusiones en el otro.

Otro mecanismo que avala la homeostasis proteica disfuncional es el efecto directo de una mutación en la estabilidad de la proteína. En el trabajo presentado por el Dr. Gareth Wright, de la Universidad de Liverpool, en el Reino Unido, sugiere que las mutaciones en ELA asociadas a proteínas tales como la SOD1 y TDP-43 afectan

su vida media. El Dr. Wright publicó que sin las modificaciones postraduccionales adecuadas, tales como las promovidas por las interacciones con su chaperona de cobre hCCS, SOD1 se puede operar en forma óptica desde el punto de vista estructural. Apoyando esta idea, el Dr. Eiichi Tokuda presentó un trabajo en el que mostraba cómo las mutaciones en SOD1 promueven la inestabilidad y pueden acortar su vida media – ciertamente la expresión de SOD1mutante es mucho más baja que la del gen humano normal sobre expresado wtSOD1. Por otro lado, el Dr. Wright mostró que las mutaciones en TDP-43 aumentan la estabilidad de la molécula, extendiendo de este modo su vida media.

Una consecuencia significativa del erróneo plegamiento proteico es que puede promover aún más plegamiento erróneo y agregación actuando como una especie de "semilla". Este concepto de siembra y propagación del plegamiento proteico erróneo es el conocido que dirige la transmisión de proteínas priónicas en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades priónicas relacionadas, así fue como lo relató el Prof. Adriano Aguzzi, del Hospital Universitario de Zurich, en Suiza, en el seminario plenario. Existe una lista creciente de enfermedades neurodegenerativas donde hay evidencias de la transmisión célula a célula del plegamiento proteico erróneo. En realidad, la progresión de la degradación de la ELA, comenzando focalmente y luego extendiéndose de forma contigua, sugería que es consistente con una transmisión de tipo priónico. La evidencia de la gradación patológica de TDP-43 se presentó por el Dr. Johannes BettSchneider, de la Universidad de Ulm, en Alemania. Los datos que presentó sugerían que debe haber un patrón secuencial y progresivo en la patología de los humanos que se mueve a través de: i) las neuronas motoras; ii) la formación reticular del tronco del encéfalo; iii) las nuevas cortezas prefrontal y protcentral, así como el estriado, y iv) el lóbulo temporal incluyendo el hipocampo. La extensión observada de es consistente con la propagación a lo largo de vías axonales más que a una transmisión inespecífica célula-a-célula.

La evidencia de que la SOD1 puede actuar de un modo "priónico" o como un "propagón" que es un término introducido en la ponencia del profesor Aguzzi, y viene del trabajo presentado por el Dr. Eiichi Tokuda, desde la Universidad de Umea (en Suecia). El Dr. Tokuda presentó en su trabajo la demostración de que la sobreexpresión de wtSOD1 aceleraba la formación de agregados SOD1 y el normal (wtSOD1) se encontró en agregados a los mismos niveles que el mutante. Estos resultados se deben tanto al aumento del lastre

sobre la maquinaria de homeostasis proteica en la célula y la propagación del plegamiento erróneo de G127X hasta el wtSOD1. El Dr. Tokuda también presentó un trabajo en que mostraba cómo wtSOD1 puede encontrarse agregado en tejido humano postmortem de portadores de la mutación G127X.

Posteriores evidencias sobre la SOD1 mal plegada proceden del trabajo del Dr. Neil Cashman de la Universidad de la Columbia Británica en Canadá. El profesor Cashman presentó unos experimentos in vitro que clarifican el papel de la wtSOD1 en una propagación de plegamiento erróneo de tipo priónico. Además, cuando se inyectaron en la corteza motora de ratones que expresan el gen humano normal wtSOD1, mediante la tecnología del ADN recombinante, G127XSOD1 o el mutante doble resistente a la propagación G127X/W32S, el plegamiento erróneo de SOD1 aparecía tras la inyección de G127X pero no en los casos control. Esto provee evidencias de que la SOD1 mal plegada puede entrar en las células y promover posteriores plegamientos erróneos en las células huésped in vivo.

Mientras que los datos presentados más arriba evidencian que la propagación y el plegamiento erróneo pueden ocurrir en la ELA humana, es posible que ambas no se encuentren acoplados al proceso de muerte celular. El profesor Aguzzi presentó datos que sugieren justo este asunto. Puesto que todas las moléculas que paran la propagación del plegamiento erróneo paralizaron la toxicidad in vitro en cultivos de cortes histológicos. Los datos presentados sugieren que la inhibición de la calpaína o la prevención en la formación de ROS puede prevenir a la muerte celular pero permite la propagación de priones, sugiriendo que los dos procesos pueden no encontrarse acoplados. El profesor Aguzzi presentó un trabajo que demostraba que la unión de anticuerpos a la proteína priónica en la superficie de la célula es tóxica – propuso de este modo que la unión de anticuerpos y por extensión PrPSc, altera la conformación de PrPC de tal modo que la cola flexible inserta en la membrana activa la toxicidad en la neurona.

En resumen, comienza a aclararse que el plegamiento proteico erróneo es mecanismo principal en la patogénesis de la ELA. De hecho, mientras las alteraciones en el metabolismo del ARNm y/o la degradación proteica, ambas pueden dar lugar a plegamiento erróneo, acumulación y agregación de varias proteínas dentro de una célula, el plegamiento proteico erróneo puede claramente ser transmitido a otras neuronas circundantes, células no neuronales u otras células por las vías

axonales. Se puede concluir entonces que las estrategias terapéuticas tales como el uso de anticuerpos específicos contra proteínas mal plegadas pueden ser útiles en el enlentecimiento o incluso paralización de la ELA. Para probarlo necesitaremos nuevos modelos, como los presentados por Janice Ng, de la Universidad de Cambridge en el Reino Unido, para comprender los mecanismos moleculares precisos de propagación de plegamientos erróneos en el interior de las células.

BIOMARCADORES

El diagnóstico clínico de la ELA tarda generalmente varios meses en asegurarse. Por ello, la búsqueda de biomarcadores que faciliten el diagnóstico en la fase inicial de la enfermedad así como su monitorización (desarrollo y progreso de síntomas), mejoraría el manejo de la enfermedad y permitiría la inclusión temprana de pacientes en los ensayos clínicos con nuevos fármacos. Como reflejo de esta necesidad urgente de identificar biomarcadores específicos, se celebró una sesión sobre Biomarcadores en el Simposium Internacional en ELA/MND. Dicha Sesión consistía en 6 ponencias, 5 de las cuales exploraban posibles biomarcadores en suero y líquido cefalorraquídeo, denominados biomarcadores “húmedos” y la otra trataba de las características de contractibilidad muscular como biomarcador temprano de degeneración de motoneurona.

Entre los marcadores “húmedos” se analizan la creatinina (un metabolito producido por los músculos y que por lo tanto está relacionado con la masa muscular, entre otros factores), la superóxido dismutasa Cu/Zn (SOD1) circulante mal plegada, y que se puede detectar mediante el uso de anticuerpos específicos, metabolitos mediante el estudio sistemático del perfil metabólico usando técnicas metabolómicas (estudio del perfil y concentración de moléculas bioquímicas que una persona tiene en suero), autoanticuerpos relacionados con la celiaquía y, finalmente, alteraciones en el perfil lipídico (colesterol y triglicéridos).

Los estudios realizados previamente sobre el significado de la creatinina en la patogénesis de la ELA han identificado esta molécula como un biomarcador de la masa muscular en relación con el momento diagnóstico y con el ritmo de progresión tanto en la ELA y como en la atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy) tanto en pacientes franceses, como japoneses y americanos.

Además, un análisis reciente de los estadios clínicos en pacientes con ELA ha identificado una mayor implicación de los miembros inferiores en los pacientes con ELA. Se presentaron nuevos datos sobre el valor de la creatinina como biomarcador en la ELA definiendo la relación entre la creatinina sérica y el ítem "Andar" de la Escala revisada de Valoración Funcional de la ELA (ALSFRS-r) en una población de pacientes con ELA atendidos en el Centro de Enfermedades Neuromusculares/ELA -MDA en Carolina mediante un análisis transversal y longitudinal.

Lo que se observó en el análisis transversal es que la creatinina sérica disminuía significativamente según se producía disminución de categoría en la escala ALSFRS-r. Por otra parte, en el análisis longitudinal de pacientes individuales, los niveles de creatinina sérica disminuyeron proporcionalmente con la disminución de ALSFRS-r. Los autores concluyen que la disminución de la creatinina sérica predecía significativamente el cambio en la deambulación medida por ALSFRS-r y proponen que se realicen más estudios para determinar si solamente la función y la masa muscular de los miembros inferiores son los principales factores determinantes de la creatinina sérica en los pacientes con ELA en el transcurso de la enfermedad.

La consideración de que la SOD1 mal plegada pudiera ser un biomarcador de la ELA se basa en que la SOD1 mal plegada se ha identificado tanto en la ELA esporádica (ELAe) como en la ELA familiar (ELAf) no relacionada con el gen SOD1 mutado. Cada vez hay más pruebas de que la SOD1 normal puede desempeñar un papel en ELAe, ya que en su forma mal plegada adquiere algunas de las propiedades citotóxicas de la SOD1 mutante. El desarrollo de técnicas que cuantificasen la SOD1 mal plegada permitiría su estudio en relación con la progresión de la enfermedad. En este sentido se presentaron resultados preliminares sobre la detección de la SOD1 mal plegada en plasma de pacientes ELAe, en médula espinal de ratones mutantes G93A-SOD1 y en dos individuos ELAe utilizando anticuerpos monoclonales específicos que reconocen la enzima mal plegada. Los resultados demuestran que estas técnicas son capaces de detectar de forma específica la SOD1 mal plegada en las diferentes muestras ensayadas y se encontraron niveles significativamente superiores de SOD1 mal plegada en ELA en comparación con muestras de plasma procedentes de individuos sanos. Actualmente se siguen desarrollando estos tipos de ensayos con más muestras de pacientes. Otro enfoque para identificar biomarcadores es

el análisis masivo de productos del metabolismo (metabolómica) en pacientes y compararlos con individuos sanos con el fin de identificar un perfil de metabolitos asociado a la enfermedad. Una herramienta para el estudio metabolómico es la Resonancia Magnética Nuclear de Protón que se ha aplicado al análisis de los metabolitos en suero y en líquido cefalorraquídeo. En este estudio se obtuvieron muestras de suero y líquido cefalorraquídeo basales de 70 pacientes dentro de un rango de discapacidad inicial y ritmo de progresión, recogiendo semestralmente muestras durante dos años. Se observaron diferencias significativas cuando se compararon los espectros del líquido cefalorraquídeo de los voluntarios sanos con las muestras de los pacientes recogidas a ≥ 6 meses y ≥ 12 meses desde la inclusión en el estudio.

Sin embargo, no se observaron diferencias al comparar los espectros de pacientes individuales con el espectro de los controles sanos en su conjunto. Por otra parte, no se vieron diferencias en los espectros obtenidos con las muestras de suero. Actualmente se está definiendo los metabolitos claves responsables de la diferencia encontrada y si es posible que reflejen procesos sistémicos asociados a las etapas tardías de la enfermedad. Además los autores del trabajo van a modelizar las diferencias encontradas en un intento de estratificar los pacientes según el fenotipo de la enfermedad.

Otro candidato como biomarcador "húmedo" en la ELA podría encontrarse en los valores de lípidos en el suero ya que el perfil lipídico se encuentra frecuentemente alterado en los pacientes al igual que en la población general. Los pacientes con ELA están particularmente predispuestos a la desnutrición por diversas razones, entre las que se incluye la disfagia, el miedo a la asfixia por aspiración, la incapacidad para alimentarse y la alta tasa metabólica en reposo. Por lo tanto, es posible que diversos mecanismos de defensa se activen en dichos pacientes para proporcionar sustratos energéticos. Un mayor peso en la ELA se asocia con un mejor resultado, se ha publicado que los pacientes con una elevada relación LDL / HDL tienen una supervivencia significativamente mayor. Sin embargo, un punto de vista diferente es que el índice de masa corporal, pero no la dislipidemia, es un predictor independiente de la supervivencia en la ELA. La alteración del perfil lipídico en los pacientes con ELA puede estar relacionada con el desarrollo de un mecanismo de defensa para proporcionar sustratos energéticos. Otra posible explicación es que po-

dría ser el resultado de la alteración en el equilibrio metabólico o mitocondrial y/o del estrés del retículo endoplásmico ya que se han implicado tanto el estrés del retículo endoplásmico como el de la mitocondria en la patogénesis de la ELA. Si se trata de un mecanismo defensivo, entonces los pacientes con un perfil lipídico alterado pueden mostrar un mejor pronóstico. Si es un reflejo de la disfunción mitocondrial / retículo endoplásmico, entonces podría estar asociado con un mal resultado.

Para obtener datos que ayuden a interpretar las alteraciones del perfil lipídico los autores realizaron un estudio de cohorte prospectivo observacional de 512 pacientes con ELA, reclutados para el ensayo clínico TRO19622 (Olesoxime). Se midieron los niveles basales y durante el seguimiento de colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y lipoproteínas de alta densidad (HDL -C) en el suero en ayunas. Los resultados que se obtuvieron fueron que un 73 % de los participantes tenían hipercolesterolemia en la visita inicial, la prevalencia de hipercolesterolemia disminuyó con el tiempo y fue de 64 % a los 18 meses de seguimiento. En el análisis univariable el colesterol total, LDL-C y la relación LDL/HDL correlacionaban con la supervivencia. Sin embargo en el análisis multivariable no se observó ningún efecto estadísticamente significativo en la supervivencia, por lo que los autores concluyen que este estudio no proporciona evidencia de que el perfil lipídico sea un factor independiente y pronóstico en la ELA.

Un planteamiento bastante distinto a los anteriores es el realizado en un trabajo en el que se investiga si existe alguna asociación entre la ELA y una enfermedad autoinmune como es el caso de la enfermedad celíaca. La sensibilidad al gluten puede causar manifestaciones extra-intestinales incluyendo síndromes neurológicos, comúnmente ataxia y neuropatía, con o sin síntomas gastro-intestinales. La mayoría de los pacientes con ataxia por gluten producen anticuerpos contra otro autoantígeno recientemente identificado, la transglutaminasa 6 neuronal (TG6). Dos informes independientes de casos describieron pacientes inicialmente diagnosticados de ELA y posteriormente de enfermedad celíaca. Ambos comenzaron una dieta estricta libre de gluten con mejoría de síntomas durante los meses siguientes. Los autores se plantearon analizar la incidencia de los anticuerpos TG6 y los genotipos HLA relacionados con la celiaquía en pacientes con ELA y controles, con el fin de evaluar si ocasionalmente se pudiera observar una presentación neurológica de

la sensibilización al gluten que mimetice la ELA. Finalmente concluyen que los datos preliminares indican que ciertos casos de ELA podrían estar relacionados con la autoinmunidad y la sensibilidad al gluten. Como la sensibilidad al gluten es potencialmente tratable, el diagnóstico no debería pasarse por alto.

Finalmente, se presentó un trabajo en el que se estudió si la coherencia intermuscular (CIM) en la banda beta podría ser un posible biomarcador electrofisiológico temprano de la degeneración de la motoneurona superior. El objetivo del trabajo que se presentó fue analizar la CIM en la banda beta en los pacientes con enfermedad de motoneurona la primera vez que acuden a un servicio especializado en enfermedades de motoneurona. Se reclutaron 70 pacientes con posible, probable o definitivo diagnóstico de ELA según los criterios de Awaji. Se midieron las CIM de las extremidades superior e inferior y se observó que la distribución de probabilidad acumulada de la CIM en la banda beta en la enfermedad de motoneurona era similar en su forma a la de los controles sanos, pero se desplazaba hacia valores más bajos.

Con estos resultados los autores concluyen que la CIM en la banda beta es un método fácil y barato para la evaluación electrofisiológica de los pacientes con enfermedad de motoneurona y que las anomalías observadas se pueden explicar en términos de disfunciones de la neurona motora superior (o primera motoneurona). Las alteraciones de las motoneuronas superiores han resultado hasta ahora difíciles de detectar de forma temprana en las enfermedades de motoneurona, y la CIM en la banda beta puede ser un biomarcador clínicamente aplicable, semi-cuantitativo y con sensibilidad bastante temprana.

EL PROCESAMIENTO DEL ARN Y SU DESREGULACIÓN

La importancia del procesamiento del ARN en la ELA se ha establecido por el hallazgo de mutaciones patogénicas en proteínas de procesamiento de ARN claves, la más representativa es TDP-43 que se agrega de modo anormal en las neuronas de la gran mayoría de los pacientes. Esta sesión describió el trabajo de un número de grupos que intentan caracterizar los mecanismos asociados con el procesamiento del ARN en la patogénesis de la ELA.

En primer lugar **Christian Haass** describió su trabajo recientemente publicado sobre la repetición asociada a la traducción no-ATG (RANT) de la expansión de la repetición del hexanucleótido en el gen C9orf72. Otros estudios han demostrado recientemente que se forman focos localizados de ARN (con la expansión de la repetición del hexanucleótido) tanto de la secuencia en sentido de traducción como en la antisentido; Mori, Haass y col. han demostrado que se generan proteínas RANT desde ambos sentidos de traducción (dando lugar a repeticiones dipeptídicas, pues el hexanucleótido contiene 2 codones, que codifican por 2 aminoácidos, que a su vez se repetirían). Además, las proteínas de dipéptidos repetidos traducidas desde los transcritos con sentido de la traducción y el contrario mostraron coagregarse entre sí (a pesar de las diferentes propiedades biofísicas de las mismas) y dentro de las inclusiones p62-positivas que caracterizan la ELA y particularmente la ELA-C9orf72. Por último, mediante la generación de anticuerpos contra la región c-terminal de las proteínas RANT se sugirió que RANT se produce partiendo de la longitud completa del transcrito con la repetición expandida, al menos en la dirección de la traducción. El siguiente paso en esta historia es quizá el más duro: permanece por determinar cuál (o si lo son todos) de estos ARNs y estructuras proteicas es la clave de la patogénesis en la ELA. Esto requerirá la generación cuidadosa y a su vez la comparación de modelos de cada una de las variaciones en las posibles repeticiones de dipéptidos.

En la siguiente ponencia **Diane Moujalled** describió su trabajo realizado en hnRNP K. El estudio de las proteínas hnRNP está aumentando en proporción dentro del procesamiento del ARN en ELA, pero hnRNP K es un recién llegado a este debate. Mediante estudios de inmunoprecipitación, Diane y sus colaboradores demostraron una interacción con otra proteína hnRNP: TDP-43. Este grupo ha publicado recientemente un trabajo en el que describen la modulación de la ELA asociada con la acumulación de gránulos de estrés TDP-43 mediante quinasas dependientes de ciclina y GSK3; en su ponencia Diane describió cómo TDP-43 no tiene un sitio de unión consenso para este tipo de quinasas e hipotetizó que su acción podría estar mediada por la vía de hnRNP K. De hecho, ella describió cómo en células SH-SY5Y al utilizar ARN silenciador que disminuya la expresión de hnRNP K da lugar a la inhibición del movimiento de TDP-43 hacia el interior de los gránulos de estrés.

Daniel Zarnescu describió el trabajo de su

grupo que había utilizado un modelo de *Drosophila* de neurodegeneración producido mediante la sobreexpresión de TDP-43 normal y mutada. Demostraron que la sobreexpresión de la proteína de retraso mental X frágil (FMRP) rescata el fenotipo. FMRP tiene un papel establecido en el transporte de ARN y en la traducción. Daniela y sus colaboradores han descubierto una interacción dependiente de ARN entre FMRP y TDP-43 y sugieren que la sobreexpresión de FMRP puede reducir la agregación de TDP-43. Este trabajo es fascinante; el mecanismo exacto y el significado en la enfermedad humana permanecen aún sin determinar y esperamos muy ilusionados el siguiente paso de esta fantástica historia.

A continuación **Pietro Fratta** describió el perfil del transcriptoma en 2 modelos de ratón con mutación inducidas ENU en TDP-43. No se ha encontrado mutación alguna en casos humanos, sin embargo ambos proveen un punto de vista de la función y disfunción de esta proteína clave. Primero, la mutación F201I se localiza en el dominio RRM1 y parece ser que abole virtualmente la unión de ARN a la proteína; tal como sugiere la hipótesis de Pietro sobre el modelo de pérdida de función. En cambio, la mutación M323K se encuentra en la región rica en glicinas que también contiene a la mayoría de las mutaciones patogénicas en el ser humano. De este modo, mediante el uso de secuenciación de ARN, Pietro y su grupo han demostrado que los cambios del transcriptoma en los 2 ratones se producen casi siempre en sentidos opuestos. Al compararlo con el trabajo de **Polymeridou**, Cleveland et al. que describían los cambios en el transcriptoma en el cerebro de ratón resultantes de la depleción de TDP-43, revelaba que los cambios en F201I son muy similares a los de la depleción de TDP-43 excepto en el caso de transcritos que contienen largos intrones que se han implicado de modo muy particular en la patogénesis de la ELA. Pietro por tanto sugirió que esta importante interacción con los transcritos que contienen grandes intrones era independiente de la capacidad de unión a ARN de TDP-43, quizá explicando el por qué la depleción de FUS y TDP-43 producen efectos divergentes excepto en el caso de este tipo de transcritos.

Jochen Weischaup presentó el análisis de la expresión de micro ARNs en pacientes con ELA esporádica y familiar. De modo muy interesante, la prueba más representativa se identificó cuando todos los pacientes familiares se mezclaron en un solo grupo y se compararon con los controles. Se observó una progresión de los cambios en la expresión en comparación con los controles, portadores

asintomáticos de cambios genéticos en particular y pacientes sintomáticos con ELA familiar.

Por último **Udai Pandey** presentó su trabajo recientemente publicado en otro modelo de *Drosophila* de neurodegeneración que resultaba de la sobreexpresión de un mutante FUS, otra proteína mutada dentro del procesamiento del ARN en ciertos pacientes con ELA. Mediante la eliminación de la capacidad de unión a ARN del mutante FUS por una mutación adicional al sitio de unión a ARN (trazando paralelismos con el trabajo de Pietro en TDP-43) Daigle, Pandey y col. disminuyeron la toxicidad del mutante FUS y previnieron su pérdida de localización hacia los gránulos de estrés que aparecen en el citoplasma celular. De este modo la prevención de la incorporación del mutante FUS en los gránulos de estrés resulta ser terapéutico en este modelo; Udai también sugería que la inducción de la autofagia podría disminuir la toxicidad del mutante FUS en el mismo modelo, mediante el desensamblaje de los gránulos de estrés.

Para CONCLUIR, las ponencias en esta sesión destacaron el progreso que se está realizando en la comprensión del papel de las proteínas de procesamiento del ARN en la ELA. En este sentido emergen temas comunes sobre la pérdida de localización de FUS y TDP-43 en los gránulos de estrés citoplasmáticos y quizá esta llegará a ser una diana terapéutica relevante. Particularmente, en el progreso del conocimiento del procesamiento del ARN en la ELA-C9orf72 que ha supuesto una ruptura; esperamos los modelos que sean capaces de responder la pregunta en relación con la toxicidad y apunten al mecanismo más importante si lo hubiera.

VULNERABILIDAD NEURONAL EN ELA/EMN

Mientras nuestra comprensión de la ELA y su fondo genético ha aumentado crecientemente en los últimos años, aún estamos lejos de entender el porqué de la muerte neuronal selectiva en la ELA. Las presentaciones de esta primera sesión básica de ciencia en el simposium de finales del 2013 nos ofrecieron una serie de novedosas ideas sobre este fascinante asunto propio de las enfermedades neurodegenerativas.

La sesión se abrió con una excelente ponencia por parte de **Pico Caroni**, del Instituto Friedrich Miescher de Basilea, Suiza. Mediante el uso del modelo murino SOD1, mostró cómo las

neuronas motoras de rápida fatigabilidad (RF) se afectan preferencialmente y también que la proteína SOD1 con un mal plegamiento aparece dentro de la primera semana de vida en estas neuronas motoras de forma específica.

Se sabe muy poco sobre estas neuronas, tan sólo que se excitan menos que otras neuronas motoras. Debemos resaltar que el aumento de la excitabilidad de estas neuronas por la vía de la estimulación de los receptores AMPA daba lugar a una disminución de la acumulación de la proteína SOD1 mal plegada, mientras que la disminución de la excitabilidad tenía efectos no deseados. Tales hallazgos son contrarios a lo esperado dada la hipótesis establecida (y asentada hace muchos años) de la toxicidad por glutamato en la ELA (dentro de la que se encuentra el beneficio provocado por el único fármaco aprobado para esta enfermedad – Riluzole – que es un factor antiglutamato).

Parece que los botones-c juegan un papel clave, pues son sinapsis colinérgicas que aumentan la excitabilidad. La inhibición de estas sinapsis resultaba en la acumulación de SOD1. Los botones-c se mostraron como los activadores de la vía de señalización de mTOR, el inhibidor más fuerte conocido de la autofagia (mecanismo por el cual se degradan programadamente orgánulos internos de la célula, frente a estímulos externos). La inhibición directa de la vía de mTOR mediante el uso de rapamicina también negativa para la supervivencia de las neuronas motoras RF, de una forma similar a la modulación de su excitabilidad. Todos estos hallazgos son, en cierto modo, inesperados y destapan nuevas cuestiones sobre los papeles tanto de la toxicidad del glutamato como de la vía de la autofagia en la ELA.

La segunda ponencia estuvo a cargo de Fei Song de la Universidad Wayne del Estado, en Detroit. Ella mostró datos histológicos de médulas espinales humanas procedentes de pacientes con ELA divididos según si tenían signos de afectación de neurona motora superior (NMS) o no. En aquellos pacientes con signos de NMS se encontraba una pérdida de mielina y el axón en todos los niveles de la médula espinal tanto en axones de pequeño diámetro como de grande. En los axones de diámetro pequeño parecía haber una pérdida ligeramente más severa desde la cola, lo cual evoca la idea de la dependencia de la longitud frente a la degeneración en este subgrupo de neuronas. En los pacientes sin signos de NMS sólo aparecía una suave pérdida de axones de diámetro mayor. Finalmente Fei Song también mostró algunos datos del aumento de la activación de neuregulina

(aumento a nivel proteico, pero no en la expresión génica – ARN) que colocalizaba con una clara activación microglial en las médulas espinales de pacientes con sintomatología de NMS.

En la tercera ponencia, **Anna King** de la Universidad de Tasmania, en Australia, fue quien utilizó una cámara microfluídica compartimentada para estudiar los efectos del ácido kaínico tanto en el soma (centro, zona principal de la neurona donde está el núcleo) como en los axones de neuronas corticales derivadas de embriones de ratón. Ella y sus colaboradores demostraron que la excitotoxicidad inducida por el ácido kaínico se asociaba con la expresión de caspasa-3 axonal pero no con la expresión de MAP2. El pretratamiento con taxol para la estabilización de los microtúbulos resultaba ser protector y reduce los niveles de caspasa-3, particularmente cuando se aplica directamente al compartimento axonal, lo cual sugiere que la estabilización de los microtúbulos puede ser protectora. Hemos de resaltar que la expresión de Wlds, el gen de degeneración waleriana lenta también es protector, implicando paralelismos con el daño axonal de origen mecánico (ruptura de la fibra nerviosa por generalmente provocada por accidentes externos).

La cuarta ponencia, realizada por **Tracey Dickson**, también de la Universidad de Tasmania, se focalizó específicamente en la susceptibilidad de las interneuronas en la ELA. Puesto que el aumento de la excitabilidad de las neuronas motoras se produce muy temprano en la ELA, la reducción de su inhibición por las interneuronas sería una explicación plausible para este fenómeno.

Tracey Dickson y su equipo estudiaron esta cuestión mediante el uso de marcadores específicos contra interneuronas en el modelo murino SOD1 y demostraron que las subpoblaciones de interneuronas que se marcaban de forma positiva frente a calretinina y la proteína intestinal vasoactiva (VIP) se encontraban significativamente disminuidas frente a las interneuronas de ratones salvajes, sin la mutación, mientras otros tipos de interneuronas, específicamente las marcadas con el neuropéptido Y se encontraban significativamente aumentadas. El hecho de si estos cambios en las interneuronas tenían una implicación directa en los subgrupos de poblaciones de neuronas motoras deberá ser demostrado en el futuro.

La ponencia final corrió a cargo de Nilo Riva, del Hospital San Rafael de Milán. Comentó sus resultados en la caracterización del daño en el sistema nervioso periférico en el modelo de

rata hSOD1-G93A, mediante el uso de técnicas de imagen de resonancia magnética del nervio ciático, técnicas neurofisiológicas e histológicas. Los estudios presentados demostraban que el aumento de volumen del nervio ciático y los hallazgos neurofisiológicos correlacionaban con la degeneración axonal progresiva vista bajo el microscopio: estos datos podrían probar ser una herramienta muy útil para el desarrollo de estudios in vivo en estos animales.

INFORMACIÓN DE LA ULTIMA REUNION DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA/EMN. MILAN. Diciembre 2013 Mensaje de la Presidenta

Queridos miembros y amigos de la Alianza, Me siento honrado de haber sido elegido por los miembros como la presidenta de la Alianza y esperamos con interés trabajar con todos ustedes en los próximos tres años.

Doy la bienvenida a los dos nuevos directores designados en la Reunión General Anual, Sara Feldman (Fundación ALS Hope) y Lindee David (Asociación Canadiense), cuya profundidad y amplitud de la experiencia será un gran activo para la Junta de la Alianza. También me complace informar de que Jens Spanfelt (Asociación Danesa) y Evy Reviere (Asociación Belga) fueron reelegidos para un segundo mandato de tres años, y esperamos con interés sus contribuciones continuadas.

Me gustaría dar las gracias a Director saliente Jane Gilbert (ALS Association) por su compromiso con la Alianza en los últimos tres años, y por supuesto nuestra presidenta interina, Wendy Abrams (Fundación Les Turner ALS), que trabajo para la Alianza, en un tiempo muy difícil. Bajo el liderazgo de Wendy, la Alianza mantuvo el impulso y logró la mayor parte de nuestros objetivos 2013, fue un placer y un privilegio trabajar con un defensor tan apasionado de la Alianza y de las personas que viven con ELA / EMN .

En las reuniones en Milán, se realizaron una serie de decisiones clave. El Consejo de Administración recomienda a los miembros que las tarifas de suscripción se incrementaran a partir de julio 2014, esta propuesta fue aprobada por los miembros en la Asamblea General Anual.

Tras una revisión del Plan Estratégico 2012-2015 y los resultados obtenidos en 2013, se establecieron seis grupos de trabajo: Afiliación, asociaciones, programas, Generación de Ingresos, promoción e investigación. Vamos a proporcionar más información, ya que estos grupos se desarrollaran en los próximos meses.

Estoy muy contenta de informar que el Consejo acordó prorrogar el puesto de la Coordinadora de la Alianza por un período de 12 meses y que nuestro actual Coordinadora, Rachel Patterson, ha aceptado esta oferta. El Consejo espera con interés trabajar con Rachel para satisfacer sus necesidades y apoyar a continuar creciendo y fortalecer la Alianza. Este año, volví de las Reuniones Internacionales sobre la ELA/EMN llena de optimismo y admiración por la cantidad de personas que viven con ELA/

EMN, cuidadores, asociaciones, profesionales de la salud, neurólogos, científicos e investigadores de todo el mundo, todos unidos en el trabajo hacia un mundo libre de la ELA/EMN.

El espíritu de la Alianza se resume en los 2013 beneficiarios de nuestros dos prestigiosos premios. El Premio Humanitario fue entregado a título póstumo al Dr. Jeffrey Deitch (Fundación ALS HOPE, EE.UU.). A través de la actividad, liderazgo y colaboración, la visión de Jeff fue garantizar que todas las personas con ELA/EMN tuvieran la mejor oportunidad para vivir con calidad. El premio fue recibido por su amiga y colega, la Dra. Terry Heiman -Patterson, quien hizo un emotivo homenaje en honor a su trabajo y compromiso con las personas que viven con ELA/EMN y a la Alianza.

El Premio Forbes Norris fue presentado por Dee Holden Norris el profesor Leonard Van den Berg (de los Países Bajos), que ejemplifica la memoria de Forbes Norris por ser a la vez un científico talentoso y un médico compasivo.

En su último acto como presidenta interina, Wendy Abrams también honró a Dee Norris, quien se jubilará este año, con un regalo de la Alianza reconociendo su valiosa contribución como miembro fundador de la Alianza e iniciadora del premio Forbes Norris.

Mis más sinceras gracias al fantástico equipo de la MNDA, que organizan el Simposio anualmente, y a la asociación anfitriona Italiana AISLA y su fabuloso equipo de voluntarios, a Wendy Abrams, por intervenir como presidenta interina Alianza; a todos los miembros de la Junta Directiva de la Alianza; y por último, pero no menos importante, a la Coordinadora de la Alianza, Rachel Patterson, por su arduo trabajo y compromiso con la comunidad internacional de la ELA/EMN en los últimos 12 meses.

También me gustaría tomar un momento para reconocer a los generosos patrocinadores del foro 2013 Allied Profesionales: Fundación ALS Hope, Biogen Idec, Asociación MDA y Cytokinetics. Gracias por su compromiso con nuestra causa y por la formación de futuros profesionales de la salud en ELA/EMN, que vinieron de todo el mundo a estas magnificas reuniones.

Por último, les deseo a todos un estupendo Feliz Año Nuevo y os agradezco por la oportunidad que me brindáis de servir como presidenta este periodo.

Espero, que con su apoyo y sus contribuciones, tengamos a un año muy productivo!!!

Atentamente,
Carol Birks

Presidenta de la Alianza Internacional de ELA/EMN
MND Australia

LOS CIENTÍFICOS IDENTIFICAN UN MECANISMO NUEVO PARA VCP QUE PODRÍA CONTRIBUIR A LA ELA

Un nuevo estudio refuerza la relación entre la ELA y los problemas en la maquinaria de producción de proteínas celulares e identifica una posible estrategia para tratamiento. Los investigadores han relacionado mutaciones en un gen que causa esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neurodegenerativas a la acumulación tóxica de ciertas proteínas y moléculas relacionadas en células, incluidas las neuronas.

El laboratorio dirigido por Paul Taylor del Hospital de investigación infantil St. Jude de la Universidad de Colorado puede ahora entender cómo VCP (Valosin Containing Protein - proteína contenedora de valosina) causa la ELA. Los hallazgos se publicaron en la revista científica Cell, y muestran que VCP es importante para el desmontaje y el aclaramiento de los gránulos de ARN. Los ARNs realizan una gran variedad de funciones vitales para la célula, incluida la producción de proteínas. Los gránulos mantienen el funcionamiento adecuado del ARN. En el caso de las mutaciones VCP, estos gránulos de ARN podrían no eliminarse tan rápidamente, conduciendo a la acumulación de los gránulos en las neuronas y finalmente a la muerte celular. Muchos artículos recientes han presentado evidencias del papel de proteínas de unión a ARN (por ejemplo, TDP-43, FUS, así como las recientemente identificadas hnRNPA1 y hnRNPA2B1) y los gránulos de ARN en la muerte de las células neuronales. Parece que los gránulos de ARN podrían ser las próximas dianas en la ELA.

Los resultados tienen mucho que explicar en el proceso que relaciona una variedad de enfermedades, incluidas ELA, demencia frontotemporal y enfermedades relacionadas del cerebro, músculo y hueso conocidas como proteinopatías multisistémicas. La fuerza de este estudio es que proporciona una hipótesis unificada sobre cómo diferentes mutaciones genéticas afectan a los gránulos de estrés, lo que sugiere que la comprensión de la dinámica de los gránulos de estrés y cómo realizar su manipulación puede ser beneficioso para el tratamiento de estas enfermedades.

Trabajos anteriores del laboratorio de Taylor identificaron mutaciones en VCP como causa de la ELA y otras proteinopatías multisistémicas relacionadas. Hasta ahora poco se sabe sobre cómo estos fallos pueden causar la enfermedad. Los últimos hallazgos aparecieron en una revista el 20 Junio de 2013 y fueron resaltados en un artículo de revisión publicado el 15 de Agosto en

la revista Cell. La investigación también relaciona las mutaciones de VCP con la interrupción en la regulación del ARN.

El trabajo se centra en una clase de gránulos de ARN denominados gránulos de estrés. Se forman por proteínas y una molécula de ARN llamada ARNm que se acumula en el citoplasma celular en respuesta al estrés. Las células estresadas no quieren desperdiciar energía produciendo proteínas innecesarias. Los gránulos de estrés son uno de los mecanismos celulares usados para detener la producción hasta que el ambiente celular se normaliza, lo cual se produce cuando los gránulos de estrés se disuelven.

Las proteínas encontradas en los gránulos de estrés incluyen proteínas de unión a ARN como TDP-43, FUS, hnRNPA1 y hnRNPA2B1 que regulan la actividad del gen. Mutaciones en estas proteínas pueden también causar ELA y enfermedades relacionadas.

VCP tiene muchas funciones en las células, pero no es una proteína de unión a ARN y hasta el momento no estuvo conectada a los gránulos de estrés o procesamientos del ARN. Este estudio proporciona una nueva ventana en el proceso de la enfermedad, subrayando el papel de VCP en el mantenimiento de la salud celular.

Para este estudio, los investigadores emplearon células de levadura para identificar una red de 125 genes que afectan la formación y el comportamiento de los gránulos de estrés. Uno de los genes que parece que juegan un papel central en la red fue CDC48, cuya función se parece a VCP en levaduras. En resumen, muchos de los genes identificados se implican en un proceso denominado autofagia que las células emplean para romper y reciclar moléculas innecesarias, incluidas las propias proteínas. Trabajando en levaduras y células de mamíferos, los investigadores han mostrado que los gránulos de estrés desaparecen por autofagia, que se para cuando VCP está mutado. Los investigadores también publicaron que los gránulos de estrés se acumulan con la introducción de mutaciones en CDC48 o VCP.

Este trabajo sugiere que la activación de la autofagia ayuda a deshacerse a las células de los gránulos de estrés ofreciendo una nueva estrategia para el tratamiento de estas enfermedades neurodegenerativas.

Referencias:

Science Daily. "Scientists Identify Amyotrophic Lateral Sclerosis Disease Mechanism"
28 de Agosto, 2013.