

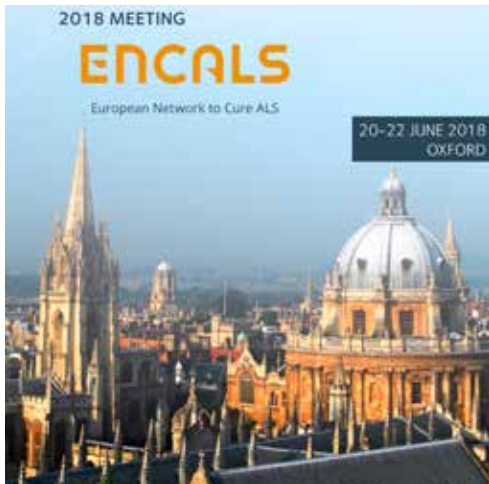
FUNDELA

Boletín Científico 67

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

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

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



ENCALS

European Network to Cure ALS

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

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

Donaciones a entidades beneficiarias del mecenazgo (salvo programas prioritarios): Para tener derecho a esta deducción es indispensable poder acreditar la efectividad de la donación realizada mediante certificación expedida por la entidad donataria. Se indicará el importe de las donaciones que cumplan los requisitos recogidos en el apartado "[DONACIONES A LAS ENTIDADES E INSTITUCIONES PREVISTAS EN LA LEY 49/2002](#)".

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

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

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

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

Colaboradores voluntarios de este número:

- Dra. María Teresa Solas (Bióloga, Universidad Complutense de Madrid. Vicepresidenta de FUNDELA)
- Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Unidad de ELA - Hospital San Rafael, Madrid)
- Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario La Paz, Madrid)
- Dr. Di Croce (investigador ICREA y líder de grupo en el Centro de Regulación Genómica)

- Dr. Abraham Acevedo Arozena (Investigador Servicio de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias)
- D. Gerardo Alonso (Biólogo, Unidad de Patología Mitocondrial. Instituto de Salud Carlos III, Madrid)
- Dña. Amparo Martínez (Psicóloga Unidad de ELA, hospital La Fe de Valencia)
- Dña. Emma Entrena (alumna de Periodismo de la U. Complutense de Madrid)
- Dña. Maribel Matallanas (Voluntaria de FUNDELA)
- Dña. Marcela Giraldo (Gestión de Redes Sociales)
- D. Alejandro Nieto (Diseño gráfico, publicidad y web)

Sumario

03 ----->

EDITORIAL

04 ----->

**RESUMEN DE
PONENCIAS
ENCALS OXFORD**

PÁGINAS: 4 A 6

09 ----->

**FORUM
PROFESIONALES
DE LA SALUD – 21
de junio. OXFORD**

PÁGINAS: 7 A 8

09 ----->

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

PÁGINA: 9

09 ----->

**ARTICULOS
CIENTIFICOS**

PÁGINA: 10

09 ----->

**TRABAJO FINAL DE
GRADO**

PÁGINAS: 10 A 11

AGOSTO – CAMPAÑA DEL CUBO DE AGUA

Os animamos a participar a todos en la campaña del cubo de agua, para dar un impulso a la sensibilización y a la investigación en ELA. Entre todo conseguiremos un mundo sin ELA!!!!



#ELA_MOJATE

Los estudios a continuación mostrados fueron presentados durante el congreso europeo sobre ELA organizado por EN-CALS (European Network to Cure ALS) celebrado en Oxford durante los días 20 y 22 de junio de 2108. Este tipo de encuentros permite el intercambio de ideas entre jóvenes investigadores y reconocidos investigadores a nivel internacional, dando la oportunidad de compartir nuevas ideas y discutir sobre los avances logrados en el campo de la ELA.

NUEVAS MUTACIONES RELACIONADAS CON LA ELA EN EL GEN ARPP21 CAUSAN AGREGADOS PROTEICOS ANORMALES Y ALTERAN LA MORFOLOGÍA NEURONAL

Chun Hao Wong (1), Simon D Topp (1), Youn-Bok Lee (1), Sarah Mueller (1), Graham Cocks (1), Bradley N Smith (1), Nicola Ticozzi (2), John Landers (3), Christopher E Shaw (1)
1) King's College London, Reino Unido.
2) Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italia.
3) University of Massachusetts Medical School, Worcester, EEUU-

En este estudio los autores presentan el gen ARPP21 como un nuevo gen asociado a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Mediante la secuenciación de 2000 pacientes con ELA y 1000 controles, dos variantes fueron encontradas y estudiadas en profundidad en modelos celulares de neuronas corticales de rata.

Dichas variantes corresponden a una sustitución del aminoácido prolina por el aminoácido leucina en posición 563 y 747 (p.P563L; p.P747L) y están asociadas a la ELA familiar (1.6%), aunque también se han observado en menor proporción en casos de ELA esporádica (0.3%). Ambas mutaciones están ausentes en los controles.

Las conclusiones arrojadas por este ensayo son:

-La proteína codificada por el gen ARPP21 se encuentra principalmente en citoplasma y es muy abundante en células neuronales.

-Las mutaciones encontradas podrían causar efectos propios de la ELA como la formación de agregados insolubles de la proteína ARPP21, disfunción del sistema de degradación de proteínas (proteasoma), descenso del crecimiento neuronal y alteración de la morfología de las dendritas.

-Una parte de los agregados de la proteína mutada co-localiza con gránulos de TDP-43 (asociados a la ELA), sugiriendo un efecto tóxico que potenciaría su mecanismo patogénico.

Gracias a estudios como este, se pone al descubierto un nuevo gen implicado en la enfermedad, no asociado anteriormente con la neurodegeneración.

NEUROREGULINA 1 REDUCE LA MUERTE DE LAS MOTONEURONAS Y PROMUEVE EL CRECIMIENTO NEURONAL EN UN MODELO IN VITRO DE DEGENERACIÓN DE MOTONEURONA

Guillem Mòdol Caballero, Daniel Santos, Xavier Navarro, Mireia Herrando Grabulosa.
Universitat Autònoma de Barcelona, España;
Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas, España.

El papel excitotóxico del glutamato y la neuroinflamación son factores bien estudiados en el desarrollo del proceso neurodegenerativo que conduce a la muerte de las motoneuronas en la ELA. Neuroregulina 1 (NRG1) es una proteína altamente expresada en motoneuronas y en sus uniones al músculo encargada de un correcto desarrollo del sistema nervioso (morfología neuronal, plasticidad sináptica...). A pesar de que su papel en la supervivencia de las motoneuronas está poco claro, NRG1 y su receptor ErbB han sido postulados como elementos implicados en la enfermedad, así como en otras enfermedades neurodegenerativas.

En este estudio se utilizó un modelo in vitro de cultivo organotípico de médula espinal sometido a excitotoxicidad crónica para caracterizar el efecto de NRG1 en la supervivencia de las motoneuronas. Este tipo de cultivos se caracterizan por una disposición tridimensional de las células siendo bioquímica y fisiológicamente similar al tejido vivo.

Mediante la adición de proteína recombinante NRG1 humana (rhNRG1) al medio de cultivo, se observó un incremento de la supervivencia de las motoneuronas mediante la activación de los receptores ErbB, los cuales habían sido previamente inhibidos. Por otra parte también se observó una reducción de la reactividad de la microglia (células encargadas de la defensa neuronal), lo que permitió afrontar los efectos excitotóxicos. Además se fomentó el crecimiento tanto de las motoneuronas como de las neuronas sensitivas.

Estos hallazgos destacan el papel crucial de la proteína NRG1 como promotor de la protección y regeneración de las motoneuronas en enfermedades neurodegenerativas.

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN Y LA DINÁMICA DE FUSIÓN/FISIÓN MITOCONDRIAL EN EL MODELO CELULAR DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA SOD1G93A NSC-34

Alonso Munguía G, De la Fuente Muñoz M, Campos Y. Unidad de Patología Mitocondrial Instituto de Salud Carlos III de Madrid, España.

Una de las múltiples consecuencias de la ELA a nivel celular es la degeneración de las mitocondrias en neuronas, principal orgánulo suministrador de energía de la célula. Esto afecta a numerosas vías en las que están implicadas las mitocondrias y a la dinámica de las mismas. Estudios epidemiológicos apuntan a que niveles altos de lípidos en sangre (dislipemia) pueden suponer un factor de protección frente a la enfermedad, mientras que esta mejora no está clara en la hiperglucemia (niveles altos de glucosa en sangre) que aparece en muchos pacientes y que suele acompañar o no a la primera.

La doctora Campos y su equipo utilizaron el modelo celular NSC34 (expresando la proteína SOD1 normal y mutante) cultivado en condiciones de normo e hiperglucemia, a fin de estudiar el estado de la función y dinámica mitocondrial.

Los parámetros estudiados en la función mitocondrial fueron: la viabilidad celular, potencial de membrana mitocondrial (indicador de la salud celular), generación de ATP (principal fuente de energía celular) y generación de especies reactivas de oxígeno (moléculas derivadas del metabolismo altamente reactivas capaces de dañar las estructuras celulares). Por otro lado también analizaron distintas proteínas implicadas en los dos principales eventos relacionados con la dinámica mitocondrial: la fisión (proteínas FIS1 y DRP1) y la fusión (proteínas MFN1, MFN2 y OPA1). Estos dos procesos dependerán del estado fisiológico de la célula y su equilibrio es esencial para combatir las alteraciones provocadas en las mitocondrias.

En base a los resultados obtenidos, la presencia de un medio rico en glucosa supone una ligera mejora de la función mitocondrial al reducir las especies reactivas de oxígeno, mejorar el potencial de membrana mitocondrial y aumentar la viabilidad celular. Aunque las células que expresan la proteína anómala presentan un aumento de la fisión mitocondrial en ambos contextos, evidenciada por un incremento de las proteínas FIS1 y la fosforilación en DRP1 en la serina en posición 616, el incremento significativo de la fosforilación de DRP1 en la serina en posición 617, respecto a normoglucemia, puede apuntar a una mejora también en la estructura de la red mitocondrial. En lo que a la fusión se refiere, apenas se observaron cambios, salvo el incremento de la proteína MFN2 en las células mutantes, hecho no asociado a la dinámica mitocondrial y que podría achacarse a la activación de otras vías en la enfermedad como la autofagia.

EVALUACIÓN DE LA SINERGIA ENTRE LA PÉRDIDA Y LA GANANCIA DE FUNCIÓN DE FUS EN LA NEURODEGENERACIÓN

Sanjuan-Ruiz I (1), Myers B (2), McAlonis-Downes M (2), Cleveland DW (2), Lagier-Tourenne C (3), Da Cruz S (2) & Dupuis L (1).

1) Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de Médecine, Strasbourg, Francia.

2) Ludwig Institute for Cancer Research, University of California, San Diego, EEUU.

3) Massachusetts General Hospital, Boston, EEUU; Broad Institute of Harvard University, Cambridge, EEUU.

FUS es una proteína de unión al Ácido Ribonucleico (ARN) encargada de la regulación y transporte de proteínas desde el núcleo al citoplasma. Mutaciones en el gen que da lugar a FUS han sido relacionadas con casos de ELA con una aparición de síntomas temprana y una corta esperanza de vida. Estas mutaciones alteran la localización de FUS, la cual es principalmente nuclear.

Ante la dificultad de estudiar los mecanismos patofisiológicos implicados en la ELA derivados de la sobreexpresión de FUS debido a su elevadísima toxicidad, este grupo de trabajo generó y caracterizó un modelo de ratón denominado "knockin condicional" que expresaba la proteína en citoplasma para asemejar la enfermedad.

Gracias a este modelo animal se observó que está ubicación incorrecta de la proteína FUS en citoplasma provocaba un degeneración neuronal, no existiendo en aquellos modelos en los que faltaba la proteína. Esto demuestra que la toxicidad mediada por la proteína mutada, requiere que está esté presente en el citoplasma. Para comprobar si la pérdida de FUS en el núcleo contribuía a la degeneración de las neuronas, los investigadores cruzaron el ratón "knockin condicional" con ratones modificados genéticamente que expresaban la proteína FUS humana (tanto la normal como la que portaba la mutación asociada a la ELA). Ambos cruces fueron capaces de hacer frente a la letalidad de aquellos ratones que presentaban dos copias del gen mutado expresado en citoplasma ("knockin condicional").

Dada las importantes consecuencias que el gen FUS podría tener como potencial diana terapéutica, estudios histológicos y moleculares más detallados para la una mejor caracterización de este modelo animal están en proceso.

El siguiente estudio fue uno de los ganadores del concurso celebrado durante el congreso donde se premiaban aquellos estudios novedosos y de gran impacto en el conocimiento de la ELA de entre todos los pósters presentados por estudiantes de doctorado.

FIM INHIBE LA FORMACIÓN Y LA TOXICIDAD DE LOS AGREGADOS AMILOIDES DE SOD1 MAL PLEGADA: IMPLICACIONES EN LA ELA FAMILIAR

Argueti. S , Shvil N , Banerjee V , Zoltsman G , Shani T , Kahn J , Abu-Hamad S , Papo N , Engel S, Bernhagen J , Israelson A. Ben-Gurion University of the Negev, Israel.

Mutaciones en el gen superóxido dismutasa 1 (SOD1) son causantes de aproximadamente el 20 % de los casos de ELA familiar. La toxicidad de estas mutaciones reside en el mal plegamiento y posterior acumulación de la proteína codificada por dicho gen, sin embargo, a día de hoy no se sabe con claridad por qué estos agregados se concentran específicamente en las motoneuronas.

Shirel Argueti y su equipo demostraron que el factor inhibidor de la migración de macrófagos (FIM) era capaz de inhibir la acumulación de la proteína SOD1 mal plegada. FIM es una proteína multifuncional, por un lado está involucrada en la respuesta proinflamatoria en enfermedades autoinmunes e inflamatorias y por otro ayuda al correcto plegamiento de las proteínas en el citoplasma (función chaperona).

La proteína SOD1 mal plegada es transportada activamente desde el núcleo al citoplasma, mientras que en condiciones normales la proteína está distribuida de manera uniforme entre estos dos compartimentos. En este estudio, se muestra como el FIM inhibe ese aclaramiento nuclear de SOD1 en cultivos de la línea celular NSC-34 hasta alcanzar una distribución similar la normal. Además, observaron que tras la adición de FIM, se producía una alteración del patrón de plegamiento en los agregados de SOD1. Asimismo, demostraron que FIM reducía la toxicidad de las proteínas mal plegadas por una interacción directa con ellas, gracias a la función chaperona y protectora del FIM. Cabe destacar la potente inhibición de la formación de agregados al incubar las células con MIFN110C, un mutante de la proteína FIM que adopta una conformación trimérica.

Este estudio muestra el FIM como un potencial candidato terapéutico en el tratamiento de la ELA como supresor selectivo de los acúmulos de la proteína SOD1 mal plegada.

Referencia

Cell Death and Disease (2018) 9:107 DOI 10.1038/s41419-017-0130-4
https://www.researchgate.net/publication/321184400_MIF_inhibits_the_formation_and_toxicity_of_misfolded_SOD1_amyloid_aggregates_Implications_for_familial_ALS

El objetivo fue compartir las prácticas asistenciales entre diferentes profesionales de la salud (enfermería, psicología, trabajo social...).

A continuación se detallan algunos resúmenes de esta reunión

LA APATÍA EN ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR. COMO PODEMOS IDENTIFICARLA Y MANEJARLA.

Ratko Radkovic

La apatía es un síntoma destacado de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), pero su valoración tiene dificultad por la discapacidad física. Los instrumentos tradicionales miden la apatía como un síntoma unidimensional, pese a la evidencia clara de contar con una subestructura multidimensional. Los informes nos indican que la apatía y la depresión tienen una relación cambiante, y mientras que algunos estudios las describen como factores distintos, hay otros estudios que, sin embargo, hablan de una vinculación. La Escala Dimensional de la Apatía (DAS, por sus iniciales en inglés), ha sido diseñada específicamente para poder valorar tres subtipos de apatía con una base neurológica, en los pacientes con discapacidad motora: Ejecutiva, emocional y de iniciación. Esta escala consta de 24 ítems y trabajando actualmente para hacerla más abreviada. En España la Unidad de ELA del Hospital Carlos III, con el apoyo económico de FUNDELA, está realizando los procesos de validez y fiabilidad del DAS al español. La subescala del DAS con mayor prevalencia de alteración, fue la de iniciación, en la que los pacientes con ELA mostraron una apatía de iniciación cada vez mayor, al compararlos con los controles. La apatía de iniciación consiste en la falta de comportamientos y cognición auto-generados. El DAS está disponible en la siguiente página web: <http://das.psy.ed.ac.uk>

El tratamiento de la apatía ayudaría a usar ciertas estrategias para fomentar la adaptación. Es necesario un acercamiento multidimensional donde se abarque iniciación, planificación motivación-emoción, con lo cual se conseguirá una mejor calidad de vida.

HABLEMOS SOBRE SEXO E INTIMIDAD

Bridget Taylor

Que las personas estén enfermas no significa que no puedan manifestar la sexualidad. El sexo sigue siendo un tabú o algo sobre lo que uno se avergüenza de hablar, incluso para el profesional de la salud. El sexo y la intimidad forman parte de la vida, tanto de las relaciones de pareja como de la expresión de la sexualidad e intimidad con uno mismo. El autor de la ponencia muestra un estudio donde se ve la importancia del sexo valorada tanto por los pacientes como en sus parejas. Lo importante en la pareja es poder ofrecerles estrategias creativas que superen nuestros prejuicios y que valoren y respeten las prácticas y gustos sexuales de los pacientes. Existen muchas alternativas: tratamientos, prótesis, talleres sexuales, terapias sexuales y de apoyo, conductas sexuales alternativas, que sin representar maltrato, vergüenza o humillación por lástima, ofrezcan posibilidades placenteras: cercanía física no genital, demostraciones de afecto, miradas, caricias, sonrisas de amor que compensen la falta de una ejecución sexual.

"La sexualidad es mucho más que el acto del sexo, es la necesidad de ser sostenido, de estar íntimamente y por último de sentirse amado." (Wells, 2002 p 121)

EN EL DIAGNÓSTICO DE UNA ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR.

Jatin Pattini

La enfermedad es la expresión más evidente de un desequilibrio que afecta el conjunto de la personalidad del paciente, provocando ruptura en la continuidad de su vida. Es un estado al que el individuo no se puede adaptar fácilmente, sobre todo si la enfermedad es grave como la ELA, el impacto suele ser mayor que en los procesos agudos. Ante el diagnóstico, el paciente comienza a sentirse impotente para afrontar el problema, percibe una gran indefensión, elemento clave del sufrimiento, padece de agravios y terrores imaginados, invocación de imágenes del pasado, se escogen minucias de realidad para confirmar desolación y sufrimiento. Los proyectos de vida se ven interrumpidos y el mantenimiento de relaciones personales constituye un reto para los enfermos. Las limitaciones en la participación de la persona con ELA en contextos normalizados condicionada su calidad de vida, y así lo muestran distintos estudios. Estas limitaciones en la inclusión social están relacionadas con los apoyos que se proporcionen al sujeto; así, la falta de disponibilidad de los necesarios sistemas de apoyo conlleva una menor calidad de vida. El sufrimiento es inherente a la vida (Buddha, Freud). Es importante reconocer e identificar las emociones que se están viviendo.

FATIGA POR COMPASIÓN

Rachel Marsden

Muestra que los profesionales que trabajan con personas con ELA pueden verse afectados por la fatiga por compasión. Hay un cuestionario ProQol que evalúa la calidad de vida profesional, el burnout, la fatiga por compasión y la satisfacción de la compasión.

Fatiga por compasión, viene como resultado de dar más de lo que uno puede dar, consecuencias: Sentirse crónicamente cansado, Irritable, Miedo de ir al trabajo, Pérdida de alegría en la vida, Sentirse atrapado, Beber más alcohol de lo acostumbrado o comer demasiado, Exacerbación de enfermedades físicas tales como dolor de cabeza, o dolor corporal, Pesadillas, Insomnio, Hipervigilancia, Ansiedad, Errores en el juicio, Entumecimiento emocional, Dudas religiosas, Dificultad en concentrarse.

Hay formas de prevenir la fatiga por compasión y el burnout, con estrategias individualizadas.

Conclusión

Existe un movimiento considerable a nivel europeo encaminado a mejorar la práctica profesional mediante la unión y la puesta en común y a favorecer un incremento mayor la calidad de vida de la persona que tiene ELA y sus familiares

PROYECTOS SUBVENCIONADOS POR FUNDELA. 2017-2018. BREVE MEMORIA CIENTIFICA DE LAS ACTIVIDADES LLEVADAS A CABO HASTA LA FECHA

Proyecto: ANÁLISIS GENÉTICO DE FAMILIAS CON ELA Y DFT EN LA PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE

Dr. Abraham Acevedo Arozena

En el transcurso de este año hemos identificado 17 casos de ELA y/o DFT con antecedentes familiares en la provincia de S/C de Tenerife. Para todos ellos, con aprobación del Comité de ética del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), hemos recogido sangre de todos los pacientes, a los que hemos extraído ADN para su análisis. En dos de los casos de ELA, mediante un análisis genético inicial, se han podido identificar mutaciones en los genes C9ORF72 y FUS.

Para el resto de los casos (15), estamos realizando un estudio de secuenciación masiva de todo el exoma para identificar posibles mutaciones. Estamos realizando este estudio en el contexto de una colaboración con el Dr. Pietro Fratta del Instituto de Neurología de la University College London (UCL). Todas las muestras se encuentran actualmente en proceso de secuenciación. Una vez que tengamos los resultados de los exomas completos, trabajaremos con el laboratorio del Dr. Fratta para el análisis bioinformático y la identificación de posibles mutaciones.

Una vez identificadas las posibles mutaciones en cada paciente, procederemos a su validación mediante secuenciación tradicional (Sanger). En aquellos pacientes que porten mutaciones novedosas, procederemos a la generación de modelos celulares provenientes de pacientes (fibroblastos) que nos ayuden a estudiar a nivel celular la patogenia de la enfermedad.

La información acerca de las mutaciones ayudará a los neurólogos del equipo investigador (Drs. Rodríguez, Montón y Alonso del servicio de neurología del HUNSC) en el manejo clínico de los pacientes, particularmente en lo que se refiere al establecimiento del pronóstico. Por su lado, siempre en el contexto clínico, se informará de las mutaciones patogénicas encontradas en genes previamente implicados en ELA y DFT y se ofrecerá consejo genético a los pacientes y familias que lo deseen. El protocolo de consejo genético incluye la información sobre las mutaciones encontradas, la valoración y seguimiento psicológicos de los familiares que deseen conocer su situación genética y la información sobre el riesgo de transmisión a la descendencia y las posibilidades de concepción contempladas por la legislación actual para limitar dicho riesgo. El protocolo cumple con la legislación vigente y ha sido aprobado por el comité ético de investigación del HUNSC.

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

Dr. Di Croce

El proyecto tiene como objetivo la búsqueda de dianas terapéuticas para la ELA, basándonos en un cribado de factores epigenéticos y un modelo in vitro de la enfermedad. Tras obtener las líneas iPSC necesarias, hemos empezado a ensayar diferentes protocolos de diferenciación para obtener motoneuronas, este es un proceso lento pero crucial, ya que será la base el cribado de los factores epigenéticos. Esta parte del proyecto se está llevando a cabo en colaboración con el Dr Ángel Raya, del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB), todo un experto en el campo de las iPSC. Dada su experiencia y las últimas publicaciones en el campo, hemos decidido utilizar iPSC provenientes de pacientes con la conocida mutación en el gen C9orf72, y a su vez generar células control eliminando la alteración genética. Esta estrategia es más costosa y técnicamente complicada, sin embargo, hemos considerado que si queremos obtener resultados relevantes sería muy conveniente, ya que permitirá una comparación mucho más fiable de nuestras dianas terapéuticas.

Por otro lado, hemos obtenido un nuevo modelo de degeneración neuronal afectado por la misma mutación: células inmortalizadas NSC-34, que al activar la expresión aberrante de C9orf72 sufren un descenso de su viabilidad. Así pues, una vez puesto a punto en nuestro laboratorio, podremos utilizar este modelo celular para complementar y validar los resultados que obtengamos en motoneuronas derivadas de iPSC.

EL SPLICING DE EXONES CRÍPTICOS PROVOCADO POR TARDBP INTERACTÚA CON LA AUTOFAGIA EN TEJIDO NERVIOSO

Torres P, Ramírez-Núñez O, Romero-Guevara R et al.
Universidad de Lleida-IRBLleida, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona-CIBERNED

TARDBP (proteína TAR de unión al DNA, en inglés TAR DNA binding protein) es uno de los componentes de los agregados neuronales observados en los casos esporádicos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y en la degeneración lobular frontotemporal. Los autores han desarrollado un método sencillo de cuantificación para evaluar la implicación de TARDBP en el splicing, proceso por el que se eliminan las partes del DNA que no darán lugar a proteínas (intrones) y se unen aquellas que sí formarán proteínas (exones). Este método fue aplicado a muestras de médula espinal, tronco encefálico, córtex motor y córtex occipital de 8 casos con ELA y fueron comparadas con 17 muestras sanas según edad y sexo. Se cuantificó la abundancia de exones crípticos (fragmentos de ADN que se insertan de manera anómala creando RNA aberrante) producidos por TARDBP en el RNA mensajero de ATG4B (enzima relacionada con la autofagia, proceso por el cual proteínas deterioradas se eliminan). Los resultados demostraron la existencia de diferencias significativas entre las muestras de casos con ELA y los controles en lo que a la pérdida de función de TARDBP se refiere. También se observó una correlación entre el nivel de exones crípticos, la edad, la duración de la enfermedad y los niveles de ARN mensajero aberrante. Además se comprobó que TARDBP es necesario para el mantenimiento de la expresión de ATG4B. El presente estudio demuestra la conexión, en tejidos afectados por la ELA, entre la pérdida de función de TARDBP, con un splicing anómalo del ARN mensajero de ATG4B lo que conduce a un proceso de autofagia defectuoso.

Referencia:

utophagy. 2018 Jun 18. doi:
10.1080/15548627.2018.1474311

Este proyecto ha sido financiado por una ayuda del Instituto de Salud Carlos III y Asociaciones/Fundaciones de ELA: Miquel Valls (donación Jack Van den Hoeck), RedELA, Plataforma afectados y FUNDELA

MITOFUSINA 2 REGULA EL TRASPORTE AXONAL DE LA CALPASTATINA PARA PREVENIR LA PÉRDIDA DE SINAPSIS NEUROMUSCULARES EN MÚSCULO ESQUELÉTICO

La atrofia del músculo esquelético es una característica propia de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), síntoma también ligado al envejecimiento. Este estudio presenta a mitofusina 2 (Mfn2) como un potente supresor de la pérdida de las sinapsis neuromusculares (unión entre las neuronas y el músculo) y así preservar el músculo. Mfn2 es una proteína que regula la forma y la estructura de la mitocondria, órgano encargado de la producción de energía en la célula y ampliamente dañado en la ELA. Ya se ha observado una reducción de esta proteína en médula espinal de ratones transgénicos que manifiestan la enfermedad (SOD1G93A) y ratones de avanzada edad.

El estudio ha comprobado que el aumento de Mfn2 es capaz de prevenir el desgaste muscular en ambos grupos de ratones, mientras que una pérdida de Mfn2 en neuronas provoca daño en la sinapsis neuromuscular y la atrofia del músculo esquelético. También encontraron que Mfn2 coexiste con la calpastatina, favoreciendo su transporte a lo largo de los axones (extensiones de la neurona) hacia su unión con el músculo. La calpastatina es una proteína que impide que ciertas enzimas destruyan las fibras musculares, por lo que una falta de Mfn2 resultaría en un transporte defectuoso de la calpastatina provocando la atrofia del músculo. Estos resultados sugieren que Mfn2 podría jugar un papel importante en la preservación de las sinapsis neuromusculares mediante un mecanismo de transporte de proteínas hasta ahora no identificado, pudiendo ser utilizada como diana terapéutica para evitar la atrofia muscular.

Referencia:

Wang et al., *Cell Metabolism* (2018)
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.011>

Emma Entrena.
Facultad de periodismo.
U. Complutense de Madrid.

Esclerosis Lateral Amiotrófica, la enfermedad que no tiene cura

Una vida a contrarreloj

“Empecé notando una especie de tirón en la pierna izquierda, en la zona del gemelo. Como siempre he hecho mucho deporte pensé que solo era un tirón. Hasta que vi que no desaparecía e iba a más y entonces empecé a ir al médico”. Fue a partir de algo tan común como un dolor en el músculo cuando la vida de Joaquín y su mujer cambió por completo.

En el año 99 a Joaquín le detectaron una enfermedad poco común y aún desconocida por un gran número de personas. Su nombre es Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y esta afecta, actualmente, a 3.000 personas en España, según datos aportados por la Sociedad Española de Neurología (SEN).



Joaquín y su mujer en el salón de su nueva casa adaptada para las condiciones de su enfermedad.

Hace dieciocho años empezó a notar los primeros síntomas. Sin embargo, tardaron alrededor de 3 en diagnosticarle la enfermedad. “Al principio no sabían de dónde venía ni que era. Me han hecho electromiogramas, he pasado por muchos especialistas. Cardiólogo, traumatólogo, neurólogo... –Joaquín se detiene unos instantes, pensativo, mira hacia el techo intentando hacer memoria- Me han hecho tantas que no me acuerdo. De las primeras, por ejemplo, no me acuerdo”.

Joaquín se encuentra dentro de ese 5% de los pacientes en los que la enfermedad se alarga entre diez y veinte años. “Era lo que se llamaba un chico sano; no alcohol, no tabaco, nada. Era de hacer deporte. En esa época sobre todo hacía bicicleta. Pero si había fútbol, tenis o bolos pues él se animaba.” comentaba Vicky, su mujer, mientras acaricia el brazo de Joaquín.

La rutina de la pareja ha cambiado mucho desde entonces. Ahora Vicky se levanta alrededor de las nueve para preparar el desayuno y despertar a Joaquín media hora más tarde. El rato que tarda en dar de desayunar a su marido, asearle y vestirle puede durar más de dos horas, algo que, anteriormente, él haría en menos de la mitad de tiempo. “En su caso, un día normal que no hay pisci ni médico pues está aquí con el ordenador como un par de horas o tres. A la una de la tarde se cambia a la silla que, de momento, lo hacemos sin grúa”. El resto del día lo aprovechan yendo a dar un paseo o quedando con amigos y familiares. Al cenar, ambos se sientan frente al televisor para ver las noticias y posteriormente, Vicky acuesta a su marido, colocándole siempre el CPAP (Continuous Positive Airway Pressure o tratamiento de presión en las vías respiratorias) con el que debe de dormir todas las noches, ya que este le ayuda a la hora de respirar. La pareja cambió de casa hace año y medio. Anteriormente, ambos vivían en un chalet de tres plantas y con piscina propia. Sin embargo, allí era muy difícil cuidar de un enfermero de ELA porque se trataba de una casa demasiado grande para ellos. “El problema es para el cuidador –comenta la psicóloga de Joaquín, que trabaja en el Hospital Universitario La Paz, Teresa Salas- Vicky se pasaba todo el día subiendo y bajando escaleras. Él usaba el salvaescaleras, pero ella de tanto subir y bajar acababa muerta”

Al igual que Joaquín, Elpidia también lleva padeciendo la enfermedad durante muchos años. Sin embargo, ella lo heredó, se trata de un ELA familiar. "Murió su abuela, murió su madre, han muerto ya dos de sus hermanos, lo tiene ella, sospechan que lo tiene otra de sus hermanas y ahora lo tiene su hijo".

En un barrio situado en la zona de Leganés, concretamente en un bajo, viven ella y una de sus hijas, Estela. Elpidia tiene 62 años y fue en 99 cuando le diagnosticaron la enfermedad, aunque asegura que lo llevaba padeciendo desde hacía mucho más tiempo.

"Se me dormían las manos, se me caían las cosas. Y recuerdo que me decía un compañero de trabajo: date de baja y yo le decía: José ¿Cómo me voy a dar de baja porque se me duerma una mano? -comenta sentada en su gran sillón en el que pasa la mayor parte del tiempo- "Yo ya llevo muchos años en esta situación, peor para mí, porque estoy sufriendo más que el resto, que duran año y medio o dos años" reclama con rabia. La voz de Elpidia tiembla al pronunciar la última frase mientras que sus ojos se empañan.



Elpidia sentada en el sofá de su salón en el que pasa todos sus días.

Al contrario que Joaquín y su mujer, Elpidia y Estela no tienen suficiente dinero para cambiarse de piso. El apartamento en el que viven es muy pequeño, la silla de ruedas roza los rodapiés de la casa cuando Estela lleva a su madre a la habitación. Fue a partir de entonces cuando su hija forró todas estas zonas de la casa con tapones de corcho cortados por la mitad, para así poderlos pegar con mayor facilidad a la pared. "Así evito que la silla de ruedas estropee la pintura, y si despegas uno de los tapones de un golpe, pues pego otro encima y fuera preocupaciones".

Las personas que cuidan de los enfermos de ELA tampoco lo tienen nada fácil. En el caso de Estela, para pasar sus ratos libres, distraerse y entretenerse, no sólo forra los rodapiés de la casa con tapones de corcho, sino que también hace pequeños manteles con

el mismo material. "Lo más difícil, en nuestro caso, es la carga emocional. Sales a la calle un segundo y oyes el teléfono en tu cabeza. Estás continuamente pensando si estarán bien y necesitas volver lo antes posible a casa para ver si es así" confiesa Estela en voz baja, mirando de reojo a su madre para evitar que esta se entere.

Al igual que el primer síntoma sufrido por Elpidia fue un hormigueo en las manos, a María José, que también sufre la misma enfermedad, le pasó algo similar en la lengua. Fue a partir de ahí cuando, largo tiempo después, los médicos le diagnosticaron la enfermedad. A medida que fue avanzando esta, lo primero que dejó de funcionar en su cuerpo fue la lengua y por consecuencia, el habla. Actualmente, María José sólo puede comunicarse a través de su tablet, en la que escribe aquello que quiere decir y una voz con una sonoridad robótica lee la frase. Su marido, Santiago, confiesa "Yo la verdad que de estar conviviendo con ella no me había dado cuenta. Mis hijas fueron las que dijeron: papá, a mamá le cuesta hablar". Fue entonces cuando ambos acudieron al hospital. Al principio los médicos creyeron que se trataba de un ictus, pero las pruebas dieron negativo. "El problema de esta enfermedad es que se va sacando por eliminación de otras. Con lo cual tardan mucho en detectarlo" denuncia Santiago a la vez que María José asiente.

La pareja vive en un piso acogedor, pero demasiado pequeño para incluir una silla de ruedas cuando ella lo necesite. Hasta el momento, María José aún puede caminar, pero cada vez le cuesta más subir a pie los dos pisos que tiene hasta llegar a su apartamento, ya que el bloque en el que viven no tiene ascensor. A medida que avanza la enfermedad, le supone más esfuerzo desplazarse y es por eso que Santiago y su mujer apenas salen a la calle si no es para acudir a las revisiones en el hospital.



Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (FUNDELA)

Muchas son las investigaciones que se han llevado a cabo y siguen estudiándose para poder obtener cualquier tipo de solución ante esta enfermedad o, al menos, algo que permita hacer más llevadero el proceso por el que pasa un enfermo de ELA.

Existen fundaciones, como es el caso de FUNDELA, que se dedican a hacer ver la gravedad de la situación y recaudar fondos para que todo beneficio sea destinado a la investigación con el objetivo de encontrar una cura para la ELA.

“La enfermedad me quitó lo que más quería en el mundo” comenta la actual vicepresidenta de la fundación. Desde hace más de 25 años que perdió a su padre. La Esclerosis Lateral Amiotrófica afectó a su cuerpo durante tres años. Finalmente, la ELA provocó que su diafragma dejase de funcionar.

Su hija, Maite Solas, se emociona al hablar de su padre: “No hay día que no me levante y no piense en él- confiesa secándose las lágrimas de la cara con la manga de su camisa- Sé que todo esto lo estoy haciendo por él y seguiré con ello hasta que se consiga la cura contra la enfermedad”.

La fundación lleva 16 años existiendo y es una de las organizaciones más representativas de los enfermos de ELA en España. FUNDELA fue una de las precursoras del movimiento “Mójate por el ELA” en nuestro país y todos los veranos inicia la tradición con el objetivo de recaudar fondos y conseguir mantener y llamar a más personas para que ayuden en esta lucha.

Una de las paredes de su despacho está forrada de fotografías que giran en torno a la fundación. Diferentes campañas para incentivar las ayudas, eventos con el objetivo de informar a la gente sobre la enfermedad, calendarios hechos por la misma fundación cuyos beneficios fueron destinados a la investigación y muchos momentos con amigos y compañeros que tiene a raíz de trabajar en FUNDELA.

Maite Solas se detiene para observar todas y cada una de las fotografías que componen su pared. Segundos más tarde comenta, esperanzadora: “Granito a granito estamos consiguiendo bastante más de lo que pensamos en un principio, pero todavía nos queda mucho por recorrer hasta que de verdad exista ese tratamiento”.



Proyecto MinE

Este proyecto se basa en estudiar las bases genéticas de 15.000 personas para poder obtener cuál es la verdadera razón por la que las personas padecen Esclerosis Lateral Amiotrófica.

El caso se está llevando a cabo a partir de la comparación de dichas muestras de ADN del grupo de pacientes de ELA con otras 7.500 muestras de personas que padecen características similares a su enfermedad pero que no la sufren.

Hasta ahora, este proyecto es uno de los más exhaustivos que se han hecho sobre la enfermedad. Sin embargo, supone mucho dinero ya que cada muestra de ADN cuesta alrededor de 1.900 euros.

En la investigación no sólo participa España, sino que también se han unido a ella otros países como: Holanda, Bélgica, Francia, Portugal, Inglaterra, Irlanda, Turquía, Israel, Italia, Suecia, Suiza, EEUU, Australia, Canadá, Croacia, Slovenia, Rusia y Brasil.

“Esta investigación empezó siendo creada por un grupo de estudiantes holandeses. Poco a poco consiguieron contactar con más médicos y acabaron implicando a los mejores neurólogos del mundo” comenta la profesora y actual vicepresidenta de FUNDELA, Maite Solas.

La realización de este reportaje no hubiera sido posible sin la ayuda proporcionada por la Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (FUNDELA). Dicha organización ha permitido mejorar y ampliar la información plasmada en el reportaje mostrando su total colaboración en todo momento. Además, he de dar las gracias a todas aquellas personas que han participado en este reportaje de forma directa, contando sus experiencias y sus opiniones con total sinceridad y amabilidad. En especial a María Teresa Solas, Teresa Salas, Joaquín, Victoria, Elpidia, Estela, María José y Santiago.