

FUNDELA

Boletín Científico 45

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.

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**

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

● **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de SEALED AIR BUÑOL, Fundación MUPITI y FRANHUR, 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)

Dr. Javier Mascías (Neurólogo, Unidad de ELA - Hospital Carlos III)

Da. Pilar Cordero (Enfermera, Unidad de ELA -

Hospital 12 de octubre)

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)

03 ----->

EDITORIAL

04 ----->

SE INICIA EN ABRIL DE 2013 NUEVO ENSAYO CLÍNICO EUROPEO PROSPECTIVO, FASE II, MULTICÉNTRICO, RANDOMIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, DE GRUPOS PARALELOS PARA COMPARAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE MASITINIB VERSUS PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ELA

07 ----->

COORDINACION MULTIDISCIPLINAR EN ELA

11 ----->

EL ESTUDIO FUNCIONAL DE LA PRIMERA MOTONEURONA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: LA TAREA MÁS DIFÍCIL DE LA NEUROFISIOLOGÍA

15 ----->

REPROGRAMACIÓN DEL LINAJE DIRECTO DE NEURONAS POSTMITÓTICAS CALLOSAS EN NEURONAS CORTICOFUGALES IN VIVO.

18 ----->

UN GRUPO DE INVESTIGADORES CAZAN A TDP-43 CON LAZOS DE ARN.

22 ----->

LOS VASOS SANGUÍNEOS EN PECES, SE ENCUENTRA FOSFORILADO EN GUSANOS.

27 ----->

UNA TORMENTA DE TRANSPOSONES QUE "DESPIERTAN" PODRÍA CAUSAR LOS SÍNTOMAS EN LAS CÉLULAS CEREBRALES EN LA ELA Y EN OTRAS ENFERMEDADES

30 ----->

ENSAYOS CLÍNICOS

31 ----->

NOTICIAS

05 ----->

LA FDA APRUEBA EL ENSAYO CLÍNICO DE TDI-132 (GILENYA) EN PACIENTES CON ELA

09 ----->

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN UNA PACIENTE CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA DEBIDO A UN NEUMOTÓRAX NO VISIBLE EN EL ESTUDIO RADIOLÓGICO

13 ----->

FRUTAS DE COLORES PARA LA ELA

16 ----->

DEGENERACIÓN DE NEURONAS SEROTONINÉRGICAS EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: UNA POSIBLE CAUSA DE LA ESPASTICIDAD.

19 ----->

LA METILACIÓN EN ARGININA DIFERENCIA LA ELA-FUS DE LA DLFT-FUS

24 ----->

LA MISTERIOSA FUNCIÓN DE C9ORF72: ¿PODRÍA SER QUE LA NUEVA PROTEÍNA DE LA ELA SEA UN AGENTE DE TRÁFICO EN LA MEMBRANA?

28 ----->

COMPUESTO PARA EL RESCATE DEL PARKINSON Y LA ELA.

UN CONGRESO REFLEXIONA SOBRE EL USO DE COMPLEJAS BASES DE DATOS MÉDICAS

10 ----->

CRIBADO DE FÁRMACOS EN ELA EMPLEANDO CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES INDUCIDAS (IPS)

CÓMO O.J. BRIGANCE DE LOS RAVENS, JUNTO JESS RABOURN, ESPERAN INSPIRAR CAMBIOS PARA QUE LOS FÁRMACOS PARA LA ELA LLEGUEN A LOS PACIENTES.

17 ----->

OLIGODENDROGLÍA: NUEVOS ACTORES EN LA ELA

20 ----->

¿ESTÁN LOS RATONES TDP-43 A LA ALTURA DE LAS EXPECTATIVAS?

26 ----->

EVIDENCIAS DE UNA BASE OLIGOGÉNICA PARA LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

En el devenir del año 2013, los científicos españoles no paramos de echarnos las manos a la cabeza temiendo por el futuro de nuestro país, en el que se ha decidido priorizar otras cuestiones antes que la investigación, lo cual, sin duda, es perjudicial en el presente, pues se accede cada vez peor a la innovación, pero lo será aún peor en el futuro, pues dejaremos de producir esa innovación, y por lo tanto, tendremos que comprarla en otros países, con el deterioro económico que eso supone.

Desde estas líneas, espero que, a pesar de la situación, en el campo de la ELA no paremos de mejorar y aumentar en todo lo posible, pues cierto es que cada año asistimos más grupos españoles a los congresos internacionales y cada vez tenemos más reuniones para desarrollar proyectos multicéntricos. Por lo tanto, no paremos y al menos en la ELA, vayamos en contra del devenir que obliga la presente crisis.

Lo últimos hallazgos han sido excelentes, que nos permiten un conocimiento a considerar realmente profundo de esta enfermedad. A día de hoy, conocemos ya cerca del 70% de las bases genéticas que intervienen en esta patología, por ende, podemos afirmar que nos estamos acercando, por fin, al conocimiento más profundo y más en detalle del por qué aparece y genera esta enfermedad entre aquellas personas que la padecen. Todo esto significa que, en un corto periodo de tiempo, conseguiremos finalmente comprender el porqué de esta terrible enfermedad, se conseguirá contrarrestar tanto su progresión como, con bastante acierto, su aparición.

Una de las cuestiones más relevantes de la que ahora hablamos como papel central es la alteración en la regulación del ARN y las proteínas, teorías que, hasta hace unos 3 o 4 años, nadie tenía en cuenta en la degeneración de la ELA que hoy en día, son el tema central de estudio en todos los laboratorios del mundo, gracias a los descubrimientos genéticos realizados sobre TDP-43, FUS-TLS y el gen C9orf72.

Precisamente, en cuanto al último gen que hemos nombrado, el papel de la expansión de las repeticiones del hexanucleótido GGGGCC en el primer intrón del gen C9orf72 es uno de los temas más candentes. El tamaño de la expansión, no sólo entre los diferentes pacientes y sus familiares, sino también dentro de un mismo paciente, entre los distintos tejidos del mismo y finalmente, en la importancia de tamaños pequeños de expansión y su relación con la aparición de la enfermedad como factor de riesgo, por supuesto, el fenotipo de degeneración lobular frontotemporal.

Cada vez existen más modelos de la enfermedad y, entre ellos, el pez cebrá está dando lugar a una multitud de resultados que nos ayudan a dirigirnos por el camino adecuado. Gracias a este modelo, se ha encontrado un gen, el EphA4, cuya expresión, tanto en los modelos animales de pez cebrá como en ratón, como en pacientes, está siendo relacionado con el diagnóstico de la ELA... frente a lo que aún faltan algunas pruebas de laboratorio para darlo como un valor plausible de uso en la práctica clínica habitual.

En cuanto a los modelos de ratón de ELA, aún se sigue discutiendo qué opciones se tendrán de aquí a un futuro próximo para utilizar otros diferentes al ratón transgénico que porta el gen humano mutado SOD1. Los modelos que portan mutaciones en TARDBP (el gen que codifica por la proteína TDP-43) parecen ser prometedores, pero aun lo que tenemos sólo ofrece respuestas de tipo fisiológico y metabólico (sobre la degeneración por ejemplo) en los modelos obtenidos, pues comienzan a aparecer los síntomas de la enfermedad a los 18 meses de vida del animal, lo cual los hace un modelo poco útil para el desarrollo de ensayos preclínicos en la actualidad. En breve habrá una auténtica explosión de modelos de la enfermedad.

En cuanto a los ensayos, aunque con el desánimo propio del resultado en el ensayo clínico de Biogen, realizado con la molécula denominada Dexamipexol, que fue el centro de atención de la ciencia en la ELA durante el último año, siguen realizándose más de 10 ensayos nuevos cada trimestre en esta enfermedad.

Dr. Alberto García Redondo.

SE INICIA EN ABRIL DE 2013 NUEVO ENSAYO CLINICO EUROPEO PROSPECTIVO, FASE II, MULTICÉNTRICO, RANDOMIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, DE GRUPOS PARALELOS PARA COMPARAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE MASITINIB VERSUS PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

El fármaco ensayado, masitinib, inhibe la enzima tirosinquinasa modulando la respuesta inflamatoria de los mastocitos. La neuroinflamación es un proceso presente en el proceso neurodegenerativo motoneuronal cuya contribución precisa a la patogeneidad está siendo dilucidada. Anteriormente se han ensayado fármacos con acción sobre otros posibles procesos patogénicos presentes en la motoneurona (excitotoxicidad, estrés oxidativo, apoptosis, afectación neurotrófica, o disfunción mitocondrial) sin resultados satisfactorios. **El masitinib es el primer fármaco de su clase en ser ensayado en la ELA.**

El estudio es un ensayo clínico internacional de **fase II, doble ciego aleatorizado y controlado con placebo** en pacientes que toman riluzol como terapia estándar, de **49 semanas**, que tiene como **objetivo evaluar la seguridad, toxicidad y posible eficacia del fármaco**. Su promotor es AB Science.

Los criterios de inclusión más frecuentemente limitantes son un **tiempo de enfermedad menor de 36 meses, una capacidad vital forzada superior al 60%**, edad inferior a 80 años, y diagnóstico definitivo o probable según los criterios Diagnósticos de El Escorial. Los criterios de exclusión más limitantes son la concomitancia de cáncer u otras enfermedades graves, y el uso necesario de gastrostomía o traqueostomía.

El fármaco se toma por vía oral cada 12 horas, en dosis diferentes según peso del paciente. En visitas de seguimiento, cada 4 semanas durante 12 semanas y cada 12 semanas durante 36 semanas, se evaluará la progresión de la enfermedad y la seguridad y toxicidad del fármaco. Estas últimas serán monitorizadas con mayor frecuencia con análisis clínicos rutinarios semanales inicialmente y mensuales después, y contactos telefónicos periódicos.

Farmacología

Todas las dosis de masitinib utilizadas en estudios no clínicos en animales se expresan como cantidad de mesilato de masitinib, mientras que, en los ensayos clínicos, las dosis se expresan como can-

tidad de masitinib, llamada AB1003. La relación entre mesilato de masitinib (AB1010) y masitinib (AB1003) es el cociente de sus pesos moleculares (594,76 para la sal de mesilato y 498,66 para masitinib) lo que supone 1,19. Las propiedades farmacológicas de masitinib se han investigado a fondo in vitro e in vivo, principalmente en ratones. Masitinib es un nuevo inhibidor de la proteína tirosina cinasa que, in vitro, inhibe de manera potente y selectiva la forma mutada, en la región de yuxtamembrana (JM), del receptor c-kit y del receptor natural (WT) en una concentración submicromolar. También inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (R-FCDP) en las mismas concentraciones, y el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (R3 FCF). Estudios recientes han demostrado a su vez un potente efecto inhibitorio de AB1010 en la fosforilación y activación de la cinasa de adhesión focal (FAK). A nivel celular, masitinib es un inhibidor selectivo de la proliferación celular que depende del receptor c-kit en JM en el rango nanomolar (CI50, 5nM) y de la proliferación celular que depende del receptor c-kit en WT en el rango micromolar (CI50, entre 0,1 y 0,3µM). AB1010 es capaz de bloquear la proliferación celular que depende del R-FCDP en concentraciones nanomolares (CI50, entre 0,25 y 20nM) y la proliferación celular que depende de FCF R3 en el rango micromolar (CI50, entre 1 y 2µM).

Curiosamente, los estudios in vitro mostraron que masitinib, potencia la eficacia de varios fármacos antineoplásicos. Así pues, se observaron efectos sinérgicos en la inhibición del crecimiento en el tratamiento combinado con varios antineoplásicos más masitinib. AB3280, el principal metabolito plasmático de masitinib que se encuentra en todas las especies incluida la humana, conserva el perfil de selectividad de masitinib. In vivo, el compuesto mostró una importante actividad antitumoral tras administrar por vía oral dosis bien toleradas en ratones lampiños Balb/c con injerto subcutáneo de células hematopoyéticas transgénicas transinfectadas con el gen que codifica c-Kit en JM. Los estudios de seguridad farmacológica, realizados con mesilato de masitinib, señalan ausencia de efectos significativos con la administración única de masitinib sobre el sistema nervioso central y el aparato respiratorio en ratas, ausencia de modificaciones de la actividad cardiovascular y de los parámetros electrofisiológicos por telemetría en perros.

Referencias:

**Unidad de ELA. Hospital Carlos III. Madrid. Spain.
Telf: +34914532595**

LA FDA APRUEBA EL ENSAYO CLÍNICO DE TDI-132 (GILENYA) EN PACIENTES CON ELA.

ALS Therapy Development Institute (ALS TDI) anunció el 11 de Febrero que ha recibido la aprobación de la FDA (The American Food and Drug Administration) para dirigir un ensayo clínico con TDI-132 (aka: fingolimod, Gilenya™) en ELA. Fingolimod está siendo actualmente comercializado por Novartis AG como Gilenya™ para tratar algunas formas de esclerosis múltiple.

El ensayo clínico se ha iniciado en Fase II con el propósito inicial de determinar la seguridad y tolerabilidad de TDI-132/Gilenya en pacientes con ELA. El ALS TDI, biotecnológica sin ánimo de lucro, es el único patrocinador y financiador de este ensayo clínico, gracias al apoyo de la ALS community. Los lugares de reclutamiento incluyen actualmente el Massachusetts General Hospital en Boston; la Universidad de California, Irvine en Orange; Georgia Health Sciences University en Augusta; y el Methodist Neurological Institute en Houston, Texas.

“Es fascinante ver lo rápido que la FDA ha revisado nuestra solicitud para probar Gilenya en pacientes con ELA”, comentó Steve Perrin, Ph.D., director ejecutivo y científico del ALS TDI. “Estamos deseando incluir pacientes en el ensayo clínico de TDI-132 y tomar este importante paso hacia la comprensión de si Gilenya es o no un potencial tratamiento para la ELA”.

“Ver que TDI-132 entra en un ensayo clínico para la ELA me da la esperanza de que las personas que viven con ELA podrán pronto seguir luchando”, dijo Augie Nieto, un paciente con ELA y jefe de la comisión de ALS TDI. Nieto, a través de su implicación como cabeza de la Muscular Dystrophy Association’s “Augie’s Quest,” ha contribuido enormemente al patrocinio de la investigación dirigiendo el avance en este ensayo clínico.

Los investigadores del ALS TDI empezaron primero testando TDI-132 preclínicamente en 2011 por su capacidad de bloquear el paso de algunas células del sistema inmune al cerebro y a la médula espinal donde pueden provocar acciones que dañan a la neurona motora. El Instituto ha confirmado que TDI-132 reduce significativamente la circulación de estas células inmunes a través del torrente sanguíneo, dando lugar a un número menor de células que se infiltran en el sistema nervioso central. Los estudios previos del ALS TDI mostraron que el tratamiento con TDI-132 conseguía resultados positivos basados en varios estudios preclínicos (en modelos animales). En Febrero de 2012, el

Instituto oficialmente anunció a TDI-132 como un candidato clínico.

El ALS TDI trabajó con el Northeast ALS Consortium (NEALS) en el diseño del ensayo clínico. NEALS además supervisará la ejecución del ensayo clínico.

Sobre ALS Therapy Development Institute (ALS TDI) La misión ALS Therapy Development Institute (ALS TDI) es desarrollar terapias efectivas que puedan enlentecer o parar la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, Lou Gehrig’s disease) tan pronto como sea posible en los pacientes. Centrados en el conocimiento de la demanda no cubierta y urgente, el ALS TDI lleva a cabo un fuerte programa de descubrimientos de dianas terapéuticas, simultaneando los mayores gastos del esfuerzo mundial para validar preclínicamente terapéuticos potenciales, incluida la preparación de docenas de pequeñas moléculas, proteínas biológicas, terapias génicas y construcciones basadas en células. El primer instituto biotecnológico sin ánimo de lucro del mundo, el ALS TDI ha desarrollado una plataforma a escala industrial, con 30 científicos profesionales trabajando y docenas de moléculas terapéuticas evaluadas cada año. El ALS TDI colabora con los principales dirigentes académicos y de la industria para acelerar el desarrollo de terapias para la ELA, incluidos Biogen Idec, UCB, Aestus Therapeutics, MDA y RGK Foundation.

Referencias:

http://www.als.net/Media/5428/News/?utm_source=contactology&utm_medium=email&utm_campaign=FDAApprovesNewClinicalTrialinALSPatients

UN CONGRESO REFLEXIONA SOBRE EL USO DE COMPLEJAS BASES DE DATOS MÉDICAS.

El procesamiento de bases de datos masivos ha cambiado el modo en que las personas buscan en Internet, hacen amigos y adquieren productos de un amplio abanico. Actualmente, el acceso a las “grandes bases de datos” se está expandiendo, desarrollando y poniendo a punto en el campo de la medicina, según lo expresado en el congreso Meaningful Use of Complex Medical Data, o MUCMD, que tuvo lugar entre el 10 y el 12 de Agosto de 2012 en el Children’s Hospital Los Angeles en California.

El nombre se refiere, en broma, a los incentivos económicos gubernamentales para que los médicos retiren los registros de los pacientes

en papel a favor de las versiones electrónicas. Sólo si los Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) consideraran el uso de registros electrónicos en salud se recompensarían a los médicos en 44.000\$ en cinco años.

MUCMD acogía en el mismo congreso a todos los aficionados a las bases de datos, incluyendo estadísticos, gente de negocios, médicos e ingenieros. Aunque no se dirigiese específicamente a realizar cambios en la investigación de la enfermedad de Alzheimer (EA) o a su atención, discutieron la aplicación potencial de la información médica de esta enfermedad y los obstáculos clave en la consecución de los objetivos que se intentan alcanzar en la investigación de dicha enfermedad. La información ya se tiene – cada médico que trabaja en un hospital podría ser considerado parte de un experimento. Lo que falta, frecuentemente, es un mecanismo para acceder y analizar los datos. Y a diferencia de los experimentos controlados, los registros médicos proporcionan una compleja mezcla de datos numéricos y observacionales, registrados de forma irregular. El desafío está en seleccionar dentro de las masas de datos y encontrar información útil y procesable.

Científicos computacionales están todavía trabajando en el mejor método de análisis. En el congreso, los programadores tuvieron la posibilidad de probar sus ideas con unas cuantas bases de datos durante “la noche del pirateo” del congreso.

¿Qué se debe obtener de un análisis de datos? Para empezar, una más clara comprensión de los conjuntos completos de características asociadas a las enfermedades raras, cómo varían y cómo progresan los síntomas. Esto podría ayudar a los médicos a descubrir biomarcadores o factores de riesgo para una variedad de enfermedades, incluidas las enfermedades neurodegenerativas. En el hospital, esto podría predecir cuándo un paciente está a punto de sufrir una sepsis u otro evento adverso, permitiendo al médico tratar el problema antes. A un nivel personal, los datos podrían ayudar al individuo con diabetes a entender por qué la glucosa en sangre desciende varios puntos a lo largo del día. Las posibilidades están abiertas – los investigadores están todavía especulando qué tipos de nuevas correlaciones podrían descubrir una vez que procesasen las grandes bases de datos.

Intereses de los hackers

Primero, los científicos computacionales necesitan grandes bases de datos. En la investigación neurodegenerativa, existen muchas organiza-

ciones construyendo tales bases. El Alzheimer’s Disease (AD) Neuroimaging Initiative y el Parkinson’s (PD) Progression Markers Initiative, reúnen imágenes cerebrales y bancos de material biológico de personas con alto riesgo de AD y PD, respectivamente.

The National Alzheimer’s Coordinating Center tiene almacenados registros longitudinales de más de 25,000 personas y recientemente ha empezado a valorar demencias frontotemporales. Datos de aquellos que heredan algún gen asociado a EA forman parte del Dominantly Inherited Alzheimer Network.

Otros grupos han desarrollado bases de datos para obtener más información de ensayos clínicos completos. El Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium y el Prize4Life, que luchan contra la enfermedad (sin ánimo de lucro), elaboran el Pooled Open Resource-Access ALS Clinical Trials database. De forma similar la Coalition Against Major Diseases desarrolla el C-Path Online Data Repository, que está disponible gratuitamente e incluye resultados placebo así como datos de tratamientos.

En general, sin embargo, obtener acceso a las base de datos médicas sigue siendo un objetivo importante, particularmente cuando los datos no se recogen originariamente como parte del estudio, sino en el curso de la práctica médica. El presentador del MUCMD Peter Szolovits del Massachusetts Institute of Technology comentó que una vez empleó la mayor parte del año en dirigir las comisiones y los comités de revisión institucionales a los que les habían autorizado el acceso. Los organizadores del MUCMD ofrecieron a los asistentes la posibilidad de navegar a través de datos reales durante “la noche del pirateo”. Con pizzas, cervezas y soda, aproximadamente 15 participantes distribuyeron bases de datos en sus memorias informáticas (más los datos asociados mediante acuerdos). Discutieron y plasmaron sus ideas en pizarras hasta que la luz se retiró a las 11 p.m. Tuvieron disponibles unas cuantas bases de datos. Una incluía datos entre los que se habían eliminado aquellos que pudieran identificar a los pacientes, de un concurso predictivo de diabetes patrocinado por Practice Fusion, un proveedor de datos electrónicos sanitarios en San Francisco, California. El objetivo del concurso era conseguir un algoritmo para clasificar a la gente diabética o no, “dando a los médicos una visión de cuáles son las características del paciente diabético” manifestó Jake Marcus, un científico estadista de Practice Fusión. Espera que este tipo de análisis pueda proporcionar a los médicos un conocimiento más

completo de los tratamientos, riesgos y complicaciones asociadas a la diabetes.

Los concursos de bases de datos como el de Practice Fusion son el camino para “plantar la semilla” de ideas y nuevas preguntas para trabajar con grandes bases de datos, dijo Marcus. Las enfermedades neurodegenerativas también tendrían un lugar aquí, Prize4Life (que financió el trabajo del periodista) está ofreciendo 25.000\$ para conseguir un algoritmo que prediga la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica.

Dando valor a los datos

Los científicos están luchando todavía para aprovechar al máximo estas bases de datos.

Mucha gente ponen en entredicho las importantes directrices de los CMS porque ninguno conoce exactamente lo que significa, dijo David Kale, un científico computacional del Children’s Hospital y uno de los organizadores del congreso. En el MUCMD, “estamos hablando del uso real y valioso” bromeó Kale - esto es, no sólo se trata de almacenar los datos, sino también analizarlos y conseguir algo a cambio.

Para entender el gran potencial que tienen los datos, hay que pensar en el Framingham Heart Study, sugirió Marcus. Empezaron con 5208 personas en la ciudad de Massachusetts, monitorizándoles a ellos y a sus descendientes durante seis décadas. La base de datos de Framingham ha hecho la mayor contribución al estudio de la enfermedad cardíaca y otras enfermedades. “Ahora, imagina seguir a 300 millones de personas”, por ejemplo, los síntomas tempranos del Alzheimer podrían surgir a partir de los datos apropiados analizados de forma correcta.

Kale comentó que la promesa de la ciencia respecto a las grandes bases de datos está consiguiendo una gran difusión, pero “existe todavía una ingente cantidad de trabajo por hacer”. En el comercio y las finanzas, las grandes bases de datos ya han marcado la diferencia. Por ejemplo Amazon.com emplea masas de datos sobre lo que la gente compra para recomendar libros y otros productos que podrían querer adquirir. La esperanza es que la recopilación y el procesamiento de los datos puedan ser informativos de la misma manera en medicina. Kate imagina a los médicos usando grandes bases de datos para llegar a hipotetizar sobre casos confusos. Aparte de la tormenta de ideas personales con compañeros sobre un paciente –lo que lleva mucho tiempo– un médico podría entrar en una gran base de datos y acceder a la historia de 100 casos similares. “Inmediatamente consigues una

cohorte” explicó Kale. Un programa informático, con estas bases de datos, debería sugerir pruebas a realizar o diagnósticos a considerar.

Los asistentes al MUCMD tienen la fe, de algún modo, de que las grandes bases de datos marcarán la diferencia para los médicos y los pacientes tal y como pasó con los banqueros y los empresarios. Muchas de las esperanzas en los resultados –mejores estrategias en los tratamientos y demás– aún permanecen sin probar. Antes de que los médicos y los pacientes vean los resultados, los médicos “mineros de datos” necesitarán resolver cómo obtener, almacenar, acceder y analizar la enormemente compleja información guardada en los registros médicos.

Referencias:

Dance, Amber. “Meeting Mulls Over Use of Complex Medical Data”. *The ALS Forum*. 22 de Agosto de 2012. <http://www.researchals.org/page/news/9702>

COORDINACION MULTIDISCIPLINAR EN ELA.

En el Symposium Internacional que se celebra cada año al amparo de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA, se dedica cada año una o varias mesas a tratar el tema de la Coordinación Multidisciplinar. En el último congreso realizado en Chicago en diciembre del pasado año, se abordó desde diferentes perspectivas en la mesa vespertina del día 09/12

Estados Unidos y Canadá. La Joint Comisión es una organización que nace en el año 1994 para dar respuesta a la demanda por parte de los usuarios de una atención sanitaria más accesible y de alta calidad. Su objetivo es mejorar y mantener la seguridad, la eficiencia y la calidad de la asistencia, ayudando a las organizaciones sanitarias mediante la acreditación, la educación y los servicios de asesoría. Actualmente es líder mundial y tiene presencia en más de 90 países. Es el primer centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para soluciones que velan por la Seguridad del paciente. Desde USA proponen que los centros de Atención a las personas con ELA puedan adscribirse a la formación y evaluación por la Joint Comisión con el fin de protocolizar y unificar criterios en el manejo clínico de los pacientes.

Holanda: Su representante nos cuenta que el manejo clínico de los pacientes con ELA y de sus cuidadores es muy complejo, y no siempre

se identifican las necesidades alteradas reales o potenciales de ambos roles. En este contexto, la gestión de casos emerge como una estrategia innovadora para optimizar el cuidado y dar respuesta a esas necesidades. Este grupo holandés se plantea el siguiente interrogante: ¿tiene la gestión de casos algún efecto sobre la calidad de vida de los pacientes o sobre el estado emocional de sus cuidadores?

Para responder a esta pregunta diseñan un ensayo clínico en el que se aleatoriza la Unidad Multidisciplinar que seguirá a los pacientes y en el que generan dos grupos a estudio: un grupo intervención compuesto por 71 pacientes y 66 cuidadores que reciben en su domicilio a lo largo de un año la visita trimestral de dos terapeutas ocupacionales encargados de coordinar el cuidado y un grupo control compuesto por 61 pacientes y 60 cuidadores que reciben un modelo de asistencia más tradicional. La calidad de vida y otros aspectos emocionales se exploran en todos los participantes mediante escalas o test específicos para ello. Al comparar las respuestas obtenidas, sorprendentemente se encuentran que no existen diferencias significativas entre el grupo intervención y el grupo control sobre la calidad de vida percibida por los pacientes, ni tampoco sobre la situación emocional de los cuidadores.

Alemania. El ponente explicó una experiencia piloto que llevaron a cabo y que resultó ser uno de los proyectos más novedosos de atención multidisciplinar presentados en el Simposio.

1040 pacientes pudieron disponer durante un año de una "cuenta personal de cuidados" en un portal de Internet creado a tal efecto. De este modo, se comunicaban directamente con los gestores de casos (ALS partner) que coordinaban así todos los recursos socio-sanitarios necesarios para satisfacerlas demandas o necesidades que los pacientes y sus cuidadores les transmitían desde sus domicilios. Esta estructura organizativa y el propio portal sirvieron además para mejorar la cooperación y la comunicación entre todos los profesionales de la salud (pertenecientes a grupos de expertos en ELA) que participaron en el proyecto

La experiencia tuvo tan buena aceptación que la participación de los pacientes se situó en torno al 78%, siendo abandonado este proyecto solo por el 1% de los participantes.

Estados Unidos: Desde Hershey, PA 44 pacientes con ELA que habían perdido la capacidad de comunicarse verbalmente y que eran seguidos en una Unidad Multidisciplinar americana participaron en un proyecto en el tenían que emplear un

soporte informático con un software muy concreto para expresar cualquier decisión sobre los soportes clínicos que suplen la pérdida de función (gastrostomía, la ventilación mecánica...), o sobre las decisiones que se refieren al final de la vida.

Al inicio del estudio a los participantes se les presentó con este soporte informático 3 viñetas que reflejaban la gastrostomía, la ventilación mecánica y la resucitación cardiopulmonar a través de las cuales podían manifestar su decisión respecto a este tipo de soportes. Posteriormente, hicieron lo mismo con las decisiones o los deseos que se refieren al final de la vida. Otros aspectos como sus conocimientos en estos temas y su nivel de ansiedad también se exploraron.

Al mismo tiempo, a los clínicos que los seguían se les pedía que respondiesen a lo que considerasen que decidiría su paciente, ya que conocían sus deseos, sus valores y sus creencias. Tres meses más tarde, el equipo clínico tuvo que repetir todo el proceso y revisar sus respuestas. Con todo ello, se analizó la concordancia existente entre el paciente y el equipo clínico que le sigue.

Las puntuaciones que se obtuvieron pre y post intervención en ambos grupos, pacientes y profesionales, fueron analizadas y comparadas con métodos estadísticos para este tipo de variables y de contrastes. Antes de la intervención la concordancia entre las decisiones manifestadas por los pacientes y el equipo clínico que los trataba fue baja. Después de la intervención la concordancia entre ambos grupos fue mucho más elevada. El conocimiento de los pacientes sobre las instrucciones previas también aumentó y el 50% de los participantes registraron este documento.

No se objetivó ningún efecto adverso después de todo el estudio sobre el nivel de ansiedad de los pacientes, ni sobre sus decisiones.

Estados Unidos y Canadá. La pérdida de la capacidad para hablar merma de un modo importante la calidad de vida de los enfermos, sin embargo no hay demasiados trabajos dirigidos al conocimiento y a la evolución de la afectación bulbar. Partiendo de esta premisa, diferentes grupos de USA y Canadá trataron de evaluar si el deterioro en la función en las diferentes partes que intervienen en el habla (respiratorio, fonatorio, articular y resonatorio) podría predecir con más exactitud la pérdida de comunicación verbal. Realizaron un seguimiento en 50 pacientes (tanto de inicio espinal como bulbar) en los que se exploraron y realizaron diferentes mediciones cada tres meses de cada una de estas partes. El resultado que obtuvieron fue que no existía asociación entre el deterioro de éstas y la pérdida de comunicación, hecho

que explicaron argumentando que el deterioro en las regiones exploradas es muy anterior a la pérdida completa del habla.

La importancia de la coordinación multidisciplinar en el manejo clínico de las personas con ELA queda patente en este simposio. Se realizan actividades de apoyo, asesoramiento y asistencia de un modo organizado y consensuado entre todos los profesionales que intervienen en el cuidado de los pacientes y sus familias, aumentando de este modo satisfacción del usuario y los costes y esfuerzos derivados del cuidado fragmentado.

Uno de los aspectos más importantes en la asistencia global e integral de los pacientes con ELA, así como en la educación y enseñanza de sus cuidadores, es la necesidad de una Atención Especializada, multidisciplinar e interdisciplinar en la que intervengan diferentes disciplinas (neurología, neumología, nutrición, digestivo, rehabilitación, psicología, fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional, enfermería, trabajo social) que no sólo se dedican al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad, sino que también son profesionales garantes de que se respeten los deseos del paciente tanto en la toma de decisiones para el soporte técnico de las incapacidades, como para las que se refieren al final de vida. La calidad de vida de los pacientes e incluso su supervivencia cambia significativamente con los tratamientos integrales adecuados y la eficiencia de la coordinación de esta atención multidisciplinar llevada a cabo por los gestores de casos.

Referencias:

A Chió et al *Positive effects of tertiary centres for Amyotrophic Lateral Sclerosis on outcome and use of hospital facilities. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 948-950, 2006

BJ Traynor et al *Effects of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study 1996-2000 J Neurol Psychiatry* 74:1258-1261, 2003

Marie J. Cowan, et al *The effect of a Multidisciplinary Hospitalist/physician and advanced Practice nurse collaboration on Hospital Cost. The journal of nursing administration* 36:79-85. 2006

Stephen J. Ziguras, et al *A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. Psychiatric services* 51:1410-1421, 2000

Ann S. Larance et al. *Case management in a heterogeneous congestive heart failure population. Arch Intern Med* 163:809-817, 2003

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN UNA PACIENTE CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA DEBIDO A UN NEUMOTÓRAX NO VISIBLE EN EL ESTUDIO RADIOLÓGICO.

Los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica pueden cursar con afectación medular y bulbar y es habitual que presenten síntomas típicos de ambos síntomas de inicio a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. Cuando predominan los síntomas bulbares, la aparición de disfagia y episodios de atragantamiento determina el momento de la realización de una gastrostomía, bien por técnicas endoscópicas percutáneas o por técnicas radiológicas. Entre las complicaciones de la gastrostomía endoscópica percutánea se encuentran las relacionadas con la sedación, complicaciones infecciosas, cardiopulmonares, perforación y sangrado. Desde el punto de vista respiratorio (intolerancia al decúbito, secreciones abundantes, insuficiencia respiratoria previa o necesidad de apoyo ventilatorio durante el procedimiento) puede dar lugar a un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda. Finalmente, la aparición de un neumotórax puede afectar la función ventilatoria de forma vital.

El artículo de Kaumi publicado en Enero de 2013 en la Revista de Neurología muestra el caso de una paciente con ELA bulbar que presentó un neumotórax en el postoperatorio inmediato tras una gastrostomía endoscópica percutánea, como complicación de la canalización de una vía venosa central en la vena subclavia, no visible en el estudio radiológico de tórax.

Mujer de 68 años de edad que fue trasladada a su servicio para la realización de una gastrostomía. Entre sus antecedentes destacaban ELA de inicio monomielico diagnosticada en 2004, evolución bulbar en los últimos meses con la aparición de disfagia para sólidos y líquidos, sialorrea y accesos de tos nocturna. En el examen físico, la paciente presentaba un empeoramiento importante de su enfermedad de base, con mayor dificultad para el control del tronco, que se lateralizaba sin dominio de la cabeza. Se encontraba despierta y orientada con paraplejía asociada. El resto de la exploración fue normal. La intensa afectación bulbar impedía realizar la ventilación mecánica no invasiva. Además, la paciente había redactado un documento de voluntades anticipadas donde expresaba claramente su rechazo a la traqueostomía, intubación u otras medidas de apoyo invasivo. Después de la colocación de la sonda de gastrostomía percutánea, la paciente presentó epi-

sodio de hematemesis con hipotensión arterial. La paciente fue valorada por el gastroenterólogo y el médico intensivista de guardia, y se procedió a canalizar una vía venosa central en la subclavia izquierda y a realizar una endoscopia digestiva. Ésta mostró una hemorragia digestiva a la altura de la gastrostomía. La paciente presentó un episodio de disnea intensa, acompañado de desaturación. La auscultación cardiopulmonar no identificaba ningún ruido debido a la escasa movilidad torácica de la paciente. Se realizó una radiografía de tórax que resultó normal. La paciente se mostraba cada vez más disneica, por lo que se solicitó una tomografía computerizada torácica de forma urgente. En esta prueba se apreció un neumotórax izquierdo que ocupaba más del 50% del hemitórax. Con el diagnóstico de neumotórax iatrogénico, se procedió a la colocación de un tubo de drenaje torácico, con franca mejoría de la paciente, desaparición de la disnea y con saturaciones del 95%. La evolución fue favorable, tanto clínica como radiológicamente y se le dio el alta hospitalaria.

Este caso centra la atención en varios puntos de interés. En primer lugar, es importante no buscar accesos subclavios en pacientes afectados desde el punto de vista respiratorio. La canalización de una vía venosa central puede ser responsable de la aparición de neumotórax iatrogénico cuando se intenta abordar la vena subclavia. En segundo lugar, la radiografía de tórax en estos pacientes con baja capacidad inspiratoria y escasa colaboración para realizar la técnica, puede infraestimar el grado de neumotórax e incluso no mostrarlo, como ocurrió en nuestra paciente. La tomografía computerizada torácica evidenció la magnitud del neumotórax, que demostró que esta técnica puede llegar a ser necesaria ante pacientes con disnea inexplicable. La existencia de neumotórax puede acompañarse de una placa de tórax normal en estos pacientes, como ocurrió en este caso. A pesar de la presunción de fragilidad de la paciente, el proceso se resolvió de una manera conservadora, sin precisar apoyo ventilatorio.

Referencias:

Kaumi L, Díaz-Lobato, S. "Insuficiencia respiratoria aguda en una paciente con esclerosis lateral amiotrófica debido a un neumotórax no visible en el estudio radiológico". *Rev Neurol* 2013; 56 (2).

CRIBADO DE FÁRMACOS EN ELA EMPLEANDO CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES INDUCIDAS (iPS).

El hallazgo de nuevos fármacos para tratar la ELA se ve obstaculizado por la falta de acceso a las neuronas motoras de los pacientes de ELA y a modelos extensivos, reproducibles y apropiados de la enfermedad. En relación a esto último, se han descrito multitud de anomalías asociadas a ELA en muestras de pacientes, así como en modelos animales y celulares y se han identificado varios compuestos que suprimen el fenotipo en modelos de ratones con ELA. Sin embargo, cuando estos compuestos se prueban en pacientes con ELA, no se observan mejorías clínicas.

Con anterioridad ya se habían generado células madre pluripotenciales de pacientes con ELA y se habían diferenciado a neuronas motoras, pero no estaba claro si los fenotipos moleculares y celulares de la ELA podrían ser reproducidos in vitro. El grupo de Egawa publicó en agosto de 2012 en *Science Translational Medicine* un artículo en el que comentan cómo han generado neuronas motoras humanas derivadas de iPSCs (células procedentes de la piel de pacientes, que mediante unas ligeras modificaciones genéticas, se consigue que se conviertan en células pluripotenciales susceptibles de poder diferenciarse en cualquier subtipo celular humano) de pacientes con ELA familiar portadores de mutaciones en TDP-43, utilizándolas para identificar un compuesto que rescataba, según habían demostrado, el fenotipo asociado a la ELA.

En este trabajo generaron neuronas motoras de la médula espinal de iPSCs derivadas de fibroblastos de la piel de pacientes con ELA familiar y de individuos sanos. Las iPSCs así obtenidas expresaban todos los marcadores de células madre embrionarias humanas y fueron perfectamente caracterizadas. Las líneas celulares fueron entonces diferenciadas a neuronas motoras que al ser examinadas presentaban neuritas más cortas tal y como se describen en los modelos de ELA en pez cebra y un descenso en el ARNm de neurofilamentos igual que el que se observa en tejidos postmortem de pacientes con ELA. La variación clonal de las líneas de iPSCs continúa siendo un obstáculo para la modelización celular de la enfermedad, por lo que en el estudio se emplearon múltiples líneas de iPSCs de los pacientes con ELA para reducir el impacto de la variación clonal, al descubrir variaciones incluso entre las líneas procedentes del mismo

paciente con ELA. Demostraron que los resultados no eran específicos del subgrupo de los clones analizados.

Se ha descrito que la TDP-43 en la fracción insoluble en detergente de tejidos postmortem en pacientes con ELA y se ha visto que está deslocalizada formando preinclusiones citoplasmáticas (su función normal la realiza en el núcleo celular, de donde no sale hacia el citoplasma en personas sanas). La cantidad de TDP-43 insoluble en detergente está claramente incrementada en las poblaciones de neuronas motoras derivadas de iPSCs procedentes de pacientes con ELA. Los análisis inmunohistoquímicos que se realizaron revelan que la TDP-43 en las neuronas motoras derivadas de las iPSCs de los sujetos control se localiza principalmente en el núcleo, mientras que en las de los pacientes se distribuían tanto en el núcleo como en el citoplasma, formando además en el citoplasma agregados similares a preinclusiones.

A continuación, establecieron un ensayo para medir la muerte de las motoneuronas derivadas de iPSCs de pacientes con ELA en respuesta a arsenito, que induce estrés oxidativo. El arsenito incrementaba la cantidad de TDP-43 en la fracción insoluble y reducía el número de motoneuronas derivadas de iPSCs de pacientes con ELA que sobrevivían al compararlas con el número de motoneuronas derivadas de iPSCs de sujetos control.

El análisis de la expresión génica, sugería que la transcripción y el procesamiento del ARN estaban alterados en las motoneuronas derivadas de iPSCs de pacientes con ELA. De este modo decidieron probar cuatro fármacos que modulan la transcripción génica en ensayos de muerte en motoneuronas inducida por arsenito. Probaron trichostatin A, spliceostatin A, ácido anacárdico y garcinol, identificando al ácido anacárdico como un protector contra la muerte de la neurona motora inducida por arsenito. También resultó que el ácido anacárdico disminuye la expresión del ARNm de TDP-43 y también su cantidad en la fracción insoluble en el detergente. Además se observaba un incremento en la longitud de las neuritas de las motoneuronas derivadas de iPSC de los pacientes con ELA. El ácido anacárdico, por tanto, puede revertir potencialmente el fenotipo asociado a la ELA.

En resumen, el grupo de Egawa identificó fenotipos moleculares y celulares asociados a ELA usando motoneuronas derivadas de células madre pluripotenciales de pacientes con la enfermedad. Además desarrollaron un ensayo de cribado que identificó al ácido anacárdico

como un fármaco que podría revertir algunos fenotipos de ELA. Sus datos sugieren que las motoneuronas derivadas de iPSC de ELA podrían ser extremadamente útiles para aclarar la patogénesis de la ELA y para identificar nuevos fármacos candidatos.

Referencias:

Egawa et al. "Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells". *Sci Transl Med.* 2012 Aug 1;4(145):145ra104.

EL ESTUDIO FUNCIONAL DE LA PRIMERA MOTONEURONA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: LA TAREA MÁS DIFÍCIL DE LA NEUROFISIOLOGÍA.

Los signos clínicos de afectación de la primera motoneurona son fundamentales para apoyar el diagnóstico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Sin embargo éstos pueden resultar complicados de observar en pacientes con enfermedad de motoneurona (ENM). Una razón podría ser la presencia de una marcada debilidad en las extremidades y la atrofia muscular característica de la ENM.

Este hecho se ha observado en pacientes con mutaciones genéticas y evidencia patológica clara de degeneración de neurona motora superior e inferior. Menos frecuentemente se ha observado que el patrón de degeneración de neurona motora superior en casos de ELA es diferente de otros procesos en los que hay daño de otras fibras motoras descendentes de áreas motoras corticales fuera de la cisura de Rolando. Concretamente, no se conoce bien el impacto coincidente de la pérdida de la neurona motora espinal y la degeneración de la interneurona espinal en la expresión de los síntomas habituales de la lesión de la neurona motora superior. Probablemente, otros síntomas clínicos que sugieren una alteración de la función de la neurona motora superior como son los movimientos en espejo o la presencia de apraxia deberían ser evaluados para apoyar la implicación de la corteza motora en la ENM.

Durante años se han desarrollado distintas técnicas que ayudan al neurólogo a identificar, medir y entender la lesión de la neurona motora superior en la ELA. En este contexto se han utilizado varios métodos de estimulación magnética transcraneal para investigar la integridad de la corteza motora y sus vías descendentes. Los

resultados reflejan un retraso en el tiempo de conducción central y una reducción de la amplitud del potencial evocado motor, indicando daño del tracto corticoespinal.

Sin embargo, en la ELA existen importantes evidencias de incremento de la excitabilidad cortical en fases tempranas de la progresión de la enfermedad, sugiriendo bien una fase inicial en la que la desaparición de la neurona motora inferior sea compensada o representando la primera alteración patogénica que conduce al mal funcionamiento de la neurona motora inferior. Sin embargo, la combinación de resultados positivos (incremento de la excitabilidad cortical) y negativos (retrasos del tiempo de conducción y reducción de la respuesta motora) hacen de la estimulación magnética transcraneal una técnica complicada para documentar de forma seriada la degeneración de la neurona motora superior. Numerosos grupos han dedicado mucho tiempo y esfuerzo para obtener la técnica de neuroimagen más sensible y sencilla para detectar la lesión de la neurona motora superior en la ENM. La morfometría basada en voxels no es consistente en el cálculo del área motora; la morfometría basada en superficie muestra un adelgazamiento cortical en la circunvolución precentral, pero con una pobre correlación con los hallazgos clínicos; la anisotropía fraccional evaluada mediante imágenes con tensor de difusión es una aproximación prometedora, pero muestra cambios inespecíficos, y no es útil para cuantificar la evolución; la espectroscopía por resonancia magnética es sensible a las patologías de la corteza motora, aunque los estudios realizados que han usado este método no son concluyentes; las imágenes obtenidas por resonancia magnética funcional basadas en la técnica de contraste-BOLD (contraste dependiente de los niveles de oxigenación sanguínea) es potencialmente muy efectiva para explorar los fallos en las interconexiones neuronales en la ELA, pero todavía es necesaria más investigación; la tomografía por emisión de positrones usando nuevos ligandos neuroinflamatorios e inhibitorios podría tener utilidad en el futuro. Sin embargo, el precio y los problemas prácticos de estas sofisticadas técnicas de imagen limitan el uso a pocos centros altamente especializados. Hasta el momento, ningún método para investigar el funcionamiento de la neurona motora superior ha demostrado ser útil y aplicable como medida de eficacia en ensayos clínicos, a pesar del entusiasmo generado por la estimulación magnética transcraneal como marcador temprano de diagnóstico.

La electromiografía (EMG) tampoco es el método preferido para evaluar las alteraciones de la función de la neurona motora superior, aunque algunas mediciones de las ondas F y reflejo H y el análisis de la tasa de disparo representan un desarrollo interesante. Sin embargo, se ha abierto una nueva ventana para la EMG como vía para evaluar la función de la neurona motora superior mediante el análisis de coherencia. En el pasado, varios estudios han investigado una actividad oscilatoria de 15-30 Hz en la corteza motora primaria en humanos y monos usando registros de potenciales de campo local. De hecho, la contracción de músculos dirigidos corticalmente origina una sincronización en la frecuencia de oscilación beta entre la corteza y los músculos contralaterales, así como entre músculos individuales (coherencia intermuscular), como ya se vio hace años en estudios animales. La evidencia experimental muestra que esta oscilación es generada por la capa V del cortex motor. El análisis de correlación cruzada para estudiar el patrón de disparo de las unidades motoras muestra que los pacientes con ictus y daños en la médula espinal presentan una sincronización anormal de la unidad motora. También se ha observado una importante coherencia en la banda beta en sujetos control y en pacientes con Atrofia Muscular Progresiva, pero no en Esclerosis Lateral Primaria (afectación exclusiva de neurona motora superior). Parece ser que la coherencia intermuscular en el rango de los 15-30 Hz es dependiente de un tracto corticoespinal intacto, mientras que no está substancialmente alterada por la pérdida de las células de las astas anteriores.

Estos resultados son muy estimulantes y abren un nuevo camino en la investigación. Aunque las investigaciones tienen algunas limitaciones – incluidas el pequeño número de individuos, un registro unilateral, y la ausencia de una evaluación longitudinal sistemática (limitada a un caso) – es evidente que estos estudios tendrán un gran impacto en su campo. Será posible investigar la función de la neurona motora usando equipos estándar de EMG y software apropiado en cualquier centro neurológico. Complementar esta información con registros de coherencia corticomuscular mediante electroencefalograma es una posibilidad atractiva.

Actualmente, los progresos en la ciencia computacional han hecho resurgir el interés en el estudio de las oscilaciones cerebrales. Este desarrollo permite la investigación de la conectividad neuronal y su modulación, junto con sus implicaciones para el sistema motor, cognitivo,

la plasticidad cerebral y la fisiología del comportamiento. La expansión de las investigaciones del análisis de la coherencia corticomuscular e intermuscular ofrecen a la neurofisiología clínica como herramienta para evaluar el impacto en los tratamientos sobre la función de la neurona motora superior en las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central humano.

Referencias:

de Carvalho M. Testing upper motor neuron function in amyotrophic lateral sclerosis: the most difficult task of neurophysiology. *Brain*. 2012 Sep;135(Pt 9):2581-2.

FRUTAS DE COLORES PARA LA ELA.

Un mayor consumo de alimentos que contienen carotenoides coloridos, especialmente betacaroteno y luteína, pueden prevenir o retrasar la ELA. Por el contrario, según un estudio publicado en *Annals of Neurology* las dietas ricas en licopeno, betacriptoxantina y vitamina C no parecen reducir el riesgo de ELA.

Los carotenoides están presentes en frutas y verduras de color naranja brillante, rojo o tonalidades amarillas y son una fuente de vitamina A. Los estudios previos que se han realizado al respecto nos indican que el estrés oxidativo juega un papel en el desarrollo de la ELA y otras investigaciones han demostrado que los individuos con alto consumo de antioxidantes, tales como vitamina E, tienen un riesgo reducido de padecer la enfermedad, por lo que, dado que la vitamina C o los carotenoides son también antioxidantes, los investigadores examinaron su relación con el riesgo de ELA.

El autor principal de este trabajo, Alberto Ascherio, de la Escuela de Salud Pública de Harvard en Boston, subraya la importancia de comprender el impacto del consumo de alimentos en el desarrollo de la ELA.

Alimentación Sana

Utilizando los datos de cinco grupos potenciales en distintos estudios, los investigadores estudiaron a más de un millón de participantes en esta investigación, para la que se identificaron un total de 1.093 casos de ELA después de excluir a los sujetos con consumo de alimentos poco creíble. El equipo encontró que una mayor ingesta de carotenoides totales se relacionó con un menor riesgo de esclerosis lateral amiotrófica. Así, las personas que consumían más carote-

noides en su dieta eran más propensas a hacer ejercicio y los sujetos con dietas ricas en betacaroteno y luteína, que se encuentran en las verduras de color verde, tenían un riesgo menor de esclerosis lateral amiotrófica, pero los autores del estudio no detectaron que el licopeno, la betacriptoxantina y la vitamina C rebajaran el riesgo de desarrollar la enfermedad y que, a largo plazo, el consumo de suplementos de vitamina C no se asociaba con un menor riesgo de ELA. Al ser la vitamina C un antioxidante hidrosoluble tiene diferentes efectos biológicos que otros antioxidantes liposolubles, como los carotenoides. Ascherio concluye: «Nuestros hallazgos sugieren que el consumo de alimentos ricos en carotenoides puede ayudar a prevenir o retrasar la aparición de la ELA. Se necesitan análisis adicionales sobre los alimentos para examinar el impacto de los nutrientes de la dieta en la ELA».

Referencias:

Fitzgerald KC, et al. "Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Pooled results from 5 cohort studies". *Ann Neurol*. 2012 Nov 26. doi: 10.1002/ana.23820.

CÓMO O.J. BRIGANCE DE LOS RAVENS, JUNTO JESS RABOURN, ESPERAN INSPIRAR CAMBIOS PARA QUE LOS FÁRMACOS PARA LA ELA LLEGUEN A LOS PACIENTES..

El retiro de Ray Lewis podría haber servido como inspiración en el campo para la victoria de los Baltimore Ravens en la Super Bowl americana, pero fue la lucha de O.J. Brigance contra la ELA aparentemente la que alentó al equipo.

Toda la atención se dirigió hacia la batalla de Brigance y su fundación, Brigance Brigade, podría haber sido breve como una victoria en la Super Bowl, pero atrajo la atención hacia una enfermedad neurodegenerativa mortal, conocida como enfermedad de Lou Gehrig en EE.UU. (en recuerdo a uno de los mejores jugadores de Béisbol de todos los tiempos, y que desarrolló la enfermedad a los 34 años en la década de 1930) ayudando a los esfuerzos de Jess Rouborn y Eric Valor.

Brigance, a quien el entrenador del Baltimore John Harbaugh dedicó la victoria del Ravens el domingo sobre los San Francisco 49ers, fue un linebacker y jugador de equipos especiales con los Ravens en 2000, la temporada que ganaron su primera Super Bowl. A los 37, en 2007, se le

diagnosticó esclerosis lateral amiotrófica.

Existe una terapia aprobada por la Food and Drug Administration de EE.UU. para tratar la ELA, pero sólo mantiene la enfermedad a raya durante unos pocos meses. Así que unas cuantas empresas de Bay Area, dirigidas por Neuraltus Pharmaceuticals Inc., están trabajando en tratamientos nuevos.

Neuraltus planea llevar su fármaco a ensayos clínicos de Fase III este año. La tradicional forma de diseñar los ensayos clínicos y (demasiado a menudo en ELA) los fracasos clínicos, gastan tiempo y dinero preciosos. Su nueva organización sin ánimo de lucro ALSETF, o ALS Emergency Treatment Fund, está viendo cómo conectar más rápidamente los tratamientos posteriores a Fase II con los pacientes de ELA. Quieren encontrar en un futuro cercano vías para facilitar el acceso a los pacientes ya que para una gran cantidad de pacientes, no existe acceso a dicho tipo de fármacos.

La mayoría de los pacientes se excluyen de los ensayos clínicos porque llevan demasiado tiempo con la enfermedad como para ajustarse a los requisitos mínimos. Rabourn, director ejecutivo de ALSETF, y Valor, su director de investigación, conocen esta situación de muy primera mano. Uno de los miembros de la familia de Rabourn tiene ELA; Valor es un paciente de ELA quien, como Brigance, se comunica a través de sus ojos trazando letras sobre una pantalla de ordenador para escribir sus conversaciones.

El problema de incluir pacientes que no se ajustan a los criterios mínimos de inclusión para los ensayos clínicos es que sus resultados individuales confunden los resultados estadísticos que las empresas quieren de los fármacos y que pueden acabar con el ensayo clínico y las esperanzas de comercializarlo.

Incluso en los programas de acceso expandido, donde los pacientes pueden recibir un fármaco experimental fuera de los ensayos clínicos, generalmente por razones compasivas, son vistas como situaciones no ganadoras para algunas empresas.

El Bay Area-based ALSETF, que está incrementando sus fondos en 2 millones de dólares, quiere dirigir a los pacientes a terapias experimentales que pudieran funcionar en ellos. Pero considerándolo como un compañero activo para las compañías, no una cheerleader.

No quieren pensar únicamente en conseguir una gran cantidad de dinero y quedarse en la puerta principal de una empresa, eso es ineficiente. En vez de eso, quieren mantener el control mediante contrato con el fabricante y negociar el pri-

mer pedido. ALSETF también podría involucrarse en el desarrollo clínico. Todo el mundo dice que no hay tratamiento para la ELA, pero llamando a ETF subraya que la mayoría de los pacientes con ELA no tienen acceso o no saben cómo.

La fundación parece que se está construyendo en el momento adecuado. Aunque la mayor apuesta experimental de Biogen Idec Inc.'s (NASDAQ:BIIB) para el tratamiento de la ELA, dextramipexole, falló en la Fase III del ensayo el mes pasado, la FDA recientemente anunció una consulta pública para el 25 de Febrero donde la discusión podría finalmente allanar el camino para el desarrollo de los fármacos en las empresas y los pacientes con ELA.

"Si tienes algo que funciona, será un home run," dijo Peter Heinecke, jefe de negocios de Xalud Therapeutics Inc. de San Francisco. Xalud está apostando por su XT-101, que desempeña un papel en aprovechar las moléculas proteicas de señalización celular, llamadas interleukin-10, para neutralizar macrófagos, los leucocitos de la sangre que recolectan basura y que se quedan atascados en la posición de "encendido" en los pacientes con ELA y empiezan a atacar las neuronas motoras.

No existen tratamientos y no existe mucho en clínica versus cáncer, donde existen 12 compañías que van hacia un mismo objetivo, la ELA no está tan masificada.

Si las normas de la FDA se cambian – un proceso que puede llevar años – y las empresas como Xalud, Neuraltus y Cytokinetics Inc del Sur de San Francisco (NASDAQ:CYTK) siguen adelante con la fase II de los ensayos clínicos, los pacientes con ELA se beneficiarán.

No quieren apoyar otro ensayo, el objetivo de ALSETF es tratar una gran cantidad de pacientes y conseguir datos que apoyen la incorporación del nuevo fármaco de la empresa a la FDA tan rápidamente como sea posible.

Existe un valor en expansión bajo la estrecha población de pacientes que puede haber en un ensayo.

Referencias:

Leuty R. "Like Ravens' O.J. Brigance, Jess Rabourn hopes to inspire change in how ALS drugs get to patients". *The Business Journal Digital Network*, 4 de Febrero de 2013

http://www.bizjournals.com/sanfrancisco/blog/biotech/2013/02/als-lou-gehrigs-brigance-49ers-ravens.html?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+79&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

REPROGRAMACIÓN DEL LINAJE DIRECTO DE NEURONAS POSTMITÓTICAS CALLOSAS EN NEURONAS CORTICOFUGALES IN VIVO.

Una vez programadas para adquirir una función e identidad específica las células raramente cambian in vivo. Las neuronas del sistema nervioso central (SNC) en particular son un clásico ejemplo de un tipo celular estable y diferenciado. Con la excepción de algunos nichos neurogénicos en el adulto, donde un limitado grupo de subtipos neuronales continúan siendo regenerados a lo largo de la vida, las neuronas del SNC sólo se originan durante el desarrollo embrionario y postnatal temprano.

Una vez creadas, las neuronas permanecen en un estado post-mitótico y no cambian su identidad a lo largo de la vida. Trabajos previos habían demostrado que un ratón completo podría ser clonado transfiriendo el núcleo de algunos tipos neuronales en oocitos sin núcleo. Estos trabajos apoyan el argumento de que en las neuronas del SNC existen cambios fenotípicos sin una irreversible pérdida de material genético y que los mecanismos que mantienen la identidad de la célula pueden reajustarse bajo condiciones apropiadas. Por ejemplo, las neuronas motoras espinales pueden cambiar de tipo si se manipulan inmediatamente después de salir del ciclo celular.

En el trabajo publicado en la revista *Nature Cell Biology* por el grupo de Caroline Rouaux y Paola Arlotta, del Departamento de células pluripotenciales y biología regenerativa de la Universidad de Harvard, en el Hospital General de Massachusetts, Boston, EE.UU. (feb 2013), sobre si las neuronas excitatorias del neocortex pueden ser dirigidas para reprogramar su identidad postmitótica de un subtipo a otro in vivo. En sus experimentos, trabajaron con neuronas de la capa-II/III del cuerpo caloso, que conectan los dos hemisferios del cerebro y las convirtieron en neuronas de la capa V/VI corticofugal. Ambos subtipos neuronales se generan durante el desarrollo y no se regeneran en el adulto.

El desarrollo de los programas moleculares que controlan la proyección de las neuronas corticofugales está iniciándose. En particular, el factor de transcripción Fezf2 es un potente gen maestro necesario para el desarrollo de proyecciones neuronales subcerebrales, una clase de CFuPNs y cuya sobreexpresión es suficiente para conferir la identidad neuronal corticofugal de progenitores neuronales destinados a generar diferentes poblaciones neuronales.

Para determinar si las neuronas postmitóticas de la capa II/III callosa (CPNs) mantenían la capacidad de reprogramar su linaje, tomaron el promotor del gen Cdk5r para dirigir la expresión en CPNs postmitóticas. En la corteza cerebral en desarrollo, Cdk5r se restringe a neuronas migratorias, postmitóticas. Los vectores de expresión Cdk5r_Fezf2 y Cdk5r_control fueron electroporados en el útero dentro de progenitores corticales, por lo que el trabajo se realizó en los cerebros de ratones vivos en lugar de las tradicionales células en placas Petri. En ambos casos se hicieron visibles en capas superiores pero en el caso de las neuronas que expresaban Fezf2 mostraban un cambio reproducible en migración, con un grupo de neuronas localizadas ectópicamente en capas más profundas. Un análisis más profundo de estas neuronas muestra que jóvenes CPNs postmitóticas son capaces de adquirir características de CFuPNs, manteniendo la capacidad de reprogramar aspectos fundamentales de su identidad molecular in vivo. Estos cambios ocurren a pesar de la localización ectópica de las neuronas semejantes a CFuPN y a través del uso de un factor de transcripción único, sugiriendo que se puede obtener una mayor eficacia de reprogramación empleando otros ambientes más instructivos o combinando Fezf2 con otras señales modificadoras del destino celular.

Del mismo modo es importante señalar que el número de CPNs capaces de reprogramarse es alto durante las primeras etapas del desarrollo postmitótico, pero la eficiencia es menor conforme va pasando el tiempo. Existe por tanto un período crítico en la plasticidad de las neuronas postmitóticas. El descubrimiento realizado implica que tal vez el cerebro no es tan inmutable como pensamos, porque al menos durante una ventana de tiempo uno puede reprogramar la identidad de una clase neuronal a otra. Este trabajo prepara el camino para estudios del mecanismo cuyo objetivo sea extender el periodo de posible reprogramación neuronal en el cerebro maduro. Si fuera posible, esto tendría enormes implicaciones para el tratamiento de todas las enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades neurodegenerativas típicamente afectan a un grupo poblacional específico de neuronas, dejando muchas intactas. Por ejemplo, en la ELA se afectan las neuronas corticoespinales en el cerebro y las neuronas motoras en la médula espinal, entre las muchas neuronas del sistema nervioso que mueren selectivamente. ¿Qué pasaría si uno pudiera tomar neuronas que se salvaron durante una determi-

nada enfermedad y las convierte directamente en las neuronas que se están muriendo? En el caso de la ELA, sería posible generar incluso un pequeño porcentaje de neuronas corticoespinales motoras, que probablemente sería suficiente para recuperar su funcionamiento básico. Pero como siempre, aún queda mucho camino por recorrer para confirmar estas hipótesis y encontrar las herramientas para poder realizar los cambios de tipo celular.

Referencias:

Rouaux C., Arlotta P. "Direct lineage reprogramming of post-mitotic callosal neurons into corticofugal neurons in vivo." *Nat Cell Biol.* 2012. Dec 23;15(2):214-21.

DEGENERACIÓN DE NEURONAS SEROTONINÉRGICAS EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: UNA POSIBLE CAUSA DE LA ESPASTICIDAD.

La espasticidad es un síntoma presente en muchas enfermedades motoras que consiste en el incremento del tono muscular y una exagerada respuesta muscular al estiramiento. Se desarrolla después de un trauma, en particular tras daño en la médula espinal, o en el curso de enfermedades degenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica. La espasticidad describe la principal manifestación de la neurona motora superior en el subtipo de ELA llamado esclerosis lateral primaria y que también puede ser reconocida en otros pacientes con ELA. Es un síntoma doloroso e inhabilitante, cuyas opciones de tratamiento siguen siendo limitadas, especialmente en los pacientes con ELA, y con esclerosis lateral primaria.

Los mecanismos de espasticidad se han estudiado principalmente después de un daño medular. Uno de los principales mecanismos lo constituye el daño en los axones serotoninérgicos que inervan las neuronas motoras inferiores y que mantienen una excitabilidad adecuada. Después del daño, el corte de los axones serotoninérgicos conduce a una hipoexcitabilidad transitoria de las neuronas motoras inferiores. Tras unas pocas semanas, las neuronas motoras inferiores compensan la pérdida de la entrada de serotonina con la producción constitutivamente activa de receptores 5-hydroxytryptamine (5-Ht)-2b y receptores 5-Ht2c, conduciendo a una hiperexcitabilidad y provocando posteriormente espasticidad. En la ELA, tradicionalmente se pensaba que la es-

pasticidad era el resultado de la degeneración de la neurona motora superior en la corteza cerebral. Aunque la degeneración de otros tipos neuronales podría también causar espasticidad, en particular de neuronas serotoninérgicas, esta última hipótesis aún no había sido estudiada en profundidad.

En investigaciones anteriores se encontraron que los niveles de serotonina en pacientes con ELA descendían significativamente y que los niveles más altos se correspondían con los pacientes que vivían más tiempo, sugiriendo que los niveles de serotonina podrían influir en el curso de la enfermedad. Sin embargo, no existían investigaciones que apoyase una implicación directa de los niveles de serotonina a nivel del sistema nervioso central.

En el artículo publicado por el grupo de Dentel en la revista *Brain* en Octubre de 2012 se realizó un estudio patológico en 7 pacientes con ELA y 6 sujetos control observando que las neuronas serotoninérgicas centrales sufrían un proceso degenerativo en pacientes con ELA. Además, las proyecciones serotoninérgicas que se dirigen hacia las neuronas motoras de la médula espinal e hipocampo también degeneran. Desde un punto de vista funcional, los estudios en animales también sugieren que la espasticidad podría surgir de la pérdida serotoninérgica.

En ratones SOD1 (G86R), un modelo transgénico de ELA, los niveles de serotonina disminuyen en el bulbo raquídeo y en la médula espinal antes del inicio de los síntomas motores. Además, presentan una atrofia evidente de los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas con una degeneración de las neuritas en el inicio de la enfermedad. Hipotetizaron que la degeneración de las neuronas serotoninérgicas podría constituir la base de la espasticidad en la ELA e investigaron esta hipótesis in vivo en ratones SOD1 (G86R) midiendo las contracciones espásticas del músculo de la cola en respuesta a estímulos mecánicos. En ratones SOD1 (G86R) las contracciones se observaban en fases tardías de la enfermedad. Estas contracciones fueron suprimidas mediante agonistas inversos de los receptores 5-hydroxytryptamine-2b/c. En relación con esto, la expresión de los receptores de 5-hydroxytryptamine-2b estaba altamente elevada en el inicio de la enfermedad. Todo mostraba que las neuronas serotoninérgicas degeneran durante la ELA y que podría explicar la espasticidad en ratones. Tras la obtención de estos resultados los autores consideran que sería necesaria la realización de un riguroso ensayo clínico para evaluar si la cyproheptadine (agonista de los receptores de

5-hydroxytryptamine-2b/c) pudiera ser de interés para tratar la espasticidad en pacientes con ELA, aunque el tratamiento de la espasticidad podría también conducir al empeoramiento de la función motora como se observa en el caso de daño en la médula espinal. En resumen, la pérdida de las neuronas serotoninérgicas forma parte de los procesos degenerativos en ELA y puede estar implicado en la espasticidad. Serán necesarias más investigaciones para determinar si la degeneración serotoninérgica tiene consecuencias más profundas en la patofisiología de la ELA.

Referencias:

Dentel C, et al. Degeneration of serotonergic neurons in amyotrophic lateral sclerosis: a link to spasticity. *Brain*. 2012 Oct 31.

OLIGODENDROGLÍA: NUEVOS ACTORES EN LA ELA.

La contribución de las células de glía a la neuropatología y el fenotipo de la esclerosis lateral amiotrófica han sido centro de investigación básica y traslacional. Sin embargo, mientras que los astrocitos y la microglía se han estudiado en gran detalle, la contribución de los oligodendrocitos se ha descuidado por completo.

Los oligodendrocitos, una de las células gliales más importantes, envuelven a los axones con una vaina de mielina que ayuda, guía y acelera la propagación de señales en el sistema nervioso central. Recientemente, se ha demostrado que también contribuyen al suministro de energía axonal y a su metabolismo. Se conoce bastante bien que los oligodendrocitos son dianas de enfermedades infecciosas e inmunes y se ha sugerido que desempeñan un papel en la neurodegeneración. Se ha visto que los oligodendrocitos contribuyen a la neuropatología de la ELA y que en algunas formas de la enfermedad como la vista en portadores de las mutaciones en SOD1 (superóxido dismutasa citosólica), existen evidencias de que el tracto piramidal está desmielinizado, pero la investigación de su contribución funcional a la enfermedad se encuentra aún en etapas iniciales.

Philips y colaboradores han publicado en Febrero 2013 en la revista *Brain* un artículo donde implican a los oligodendrocitos y sus células progenitoras de la materia gris ventral de la médula espinal en el desarrollo de la ELA. Han descrito cambios degenerativos en los oligodendrocitos de pacientes con ELA y en el modelo de ELA de ratón SOD1G93A.

En el modelo animal, los cambios morfológicos en los oligodendrocitos de la materia gris tienen lugar aparentemente antes del inicio de la enfermedad, incrementándose durante la progresión de la misma, para finalmente morir. Esta pérdida se compensa por un incremento de la proliferación y la diferenciación de las células precursoras. Sin embargo, estos nuevos oligodendrocitos diferenciados, presentan deficiencias como sugiere la reducción de la proteína básica de la mielina y la expresión del transportador de monocarboxilato 1 (MCT1) que proporciona a la neurona motora soporte nutritivo a través de la liberación de lactato, nutriente esencial para la mielinización del oligodendrocito.

Se ha visto que una reducción de MCT1 in vitro así como in vivo induce la muerte de la neurona motora y en pacientes con ELA y modelos con ratones, los niveles de expresión de MCT1 están reducidos significativamente contribuyendo a la muerte neuronal. En condiciones de baja glucosa, el número de células de la línea oligodendrocítica y su mielinización se reduce, pero cuando se añade L-lactato exógeno al medio de cultivo, la mielinización se reestablece. La pérdida de MCT1 contribuiría a la degeneración de la neurona motora directamente al desempeñar un papel central en el soporte metabólico de las neuronas por parte de los oligodendrocitos.

En relación a la urgente necesidad de obtener implicaciones terapéuticas, el salto a establecer conclusiones dogmáticas no está justificado. Actualmente no existen evidencias de que una intervención a nivel de la oligodendroglía sea beneficioso in vivo. Sin embargo, el hecho de que la pérdida de la expresión de MCT1 resulte en la muerte de la neurona motora in vitro y de una axonopatía in vivo, presumiblemente por la pérdida del suministro de lactato, nos sugiere el intento de modificar el suministro de energía celular. Aunque existen datos que muestran que niveles altos de glucosa o niveles altos de lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y niveles de colesterol se asocian positivamente con el inicio o supervivencia de la enfermedad en pacientes con ELA y algunas otras enfermedades relacionadas, la importancia de estos resultados permanece aún en fase especulativa.

Es evidente que estos estudios apoyan el concepto de que la ELA no es una enfermedad centrada en una única célula, y que aspectos metabólicos a nivel celular, pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis. Hay que esperar con interés, e ilusión, otros estudios longitudinales de la patología oligodendroglial y su función en pacientes que validen el concepto.

Así como estudios que demuestren la especificidad de estos hallazgos en la ELA. El tiempo dirá si esta nueva percepción de la patología en ELA puede ser explotada terapéuticamente, o no.

Referencias:

Ludolph AC. "Oligodendroglia: new players in amyotrophic lateral sclerosis." *Brain.* 2013 Feb;136(Pt 2):370-1.

Phillips T et al. "Oligodendrocyte dysfunction in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis." *Brain.* 2013 Feb;136(Pt 2):471-82.

UN GRUPO DE INVESTIGADORES CAZAN A TDP-43 CON LAZOS DE ARN.

La proteína TDP-43 forma inclusiones neuronales en la mayoría de los casos de ELA y en muchos casos de DFT, e incluso, las mutaciones en TDP-43 causan algunas formas de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y en raras ocasiones de DFT. Exactamente cómo TDP-43, mutante o normal, contribuye a la enfermedad no está claro, pero existen principalmente dos posibles mecanismos. En células enfermas, TDP-43 se acumularía en el citoplasma, limitando su papel nuclear natural y precipitando la patología. El segundo mecanismo de la enfermedad consistiría en que los agregados citoplasmáticos que se forman son tóxicos. De este modo, todas las estrategias dirigidas a suprimir la toxicidad de los agregados citoplasmáticos de TDP-43 podrían ser supuestamente efectivas.

La investigación, dirigida por el profesor Gitler de la Universidad de Stanford en Palo Alto y Robert Farese del Gladstone Institutes en San Francisco, encontró que existen lazos de ARN que protegen a las células de la sobreexpresión de TDP-43. Los lazos actúan como señuelo para atraer a TDP-43, alejando a otras moléculas esenciales de su perjudicial camino, según proponen en un artículo de la revista *Nature Genetics* del 28 de Octubre.

Se realizó un doble análisis genómico buscando mutaciones que suprimiesen la toxicidad de TDP-43 en levaduras. El mayor supresor de la actividad de TDP-43 fue el provocado por una delección encontrada en Dbr1, la enzima desramificadora de ARN. Recientemente se han implicado a proteínas de unión a ARN y rutas de procesamiento de ARN en el desarrollo de la ELA y Dbr1 actúa sobre lo que queda de los intrones, con forma parecida a una Q, en el procesamiento del pre-ARNm. En neuronas corticales prima-

rias de rata que sobreexpresan TDP-43 y tratando además algunos cultivos con pequeños ARNs de interferencia para Dbr1 se observó que el exceso de TDP-43 doblaba el riesgo de muerte de las neuronas, pero el knockdown (ratón con la expresión del gen inhibida) de Dbr1 disminuía el riesgo en un 20%.

¿Por qué una enzima desramificadora de ARN puede proteger de la toxicidad de TDP-43? Se hipotetizó que los lazos de los intrones, que no se procesan por un Dbr1 no funcional, podrían actuar de señuelos, atraer a TDP-43 que es una proteína de unión a ARN y prevenir su toxicidad. De este modo la inhibición de Dbr1 en células que están sufriendo la toxicidad de TDP-43 podría acorralar la proteína, previniendo su traslocación al citoplasma. Sin embargo, el uso de señuelos podría ser un enfoque erróneo ya que no disuelve las inclusiones de TDP-43, origina otras y es difícil predecir si los lazos pueden dar problemas a las personas con proteinopatías TDP-43. En el núcleo, los señuelos no supondrían ningún problema por la pérdida de la función de TDP-43, pero deberían complementarse con otros métodos para restaurar su correcta función nuclear.

¿Qué hay sobre los efectos secundarios? Las levaduras parecen que están bien sin Dbr1, pero no tienen una gran cantidad de intrones. Las células de mamífero presentan más intrones, y de este modo más lazos que eliminar. Además no todos los intrones son basura – algunos dan lugar a ARNs no codificantes, que se perderían si los lazos no se procesasen. En experimentos con neuronas de ratas, altas concentraciones de ARN antisentido para Dbr1 envenenaba las células. Para eludir estas cuestiones los investigadores están buscando desarrollar un tratamiento sintético: **lazos señuelos resistentes a Dbr1 que pudieran atraer TDP-43** sin interferir el procesamiento normal de los lazos propios de la célula.

Referencias:

Dance, Amber. "Researchers lasso TDP-43 with RNA lariants". *The ALS Forum*, 6 de Noviembre de 2012.
Armakola M, Higgins MJ, Figley MD, Barmada SJ, Scarborough EA, Diaz Z, Fang X, Shorter J, Krogan NJ, Finkbeiner S, Farese RV Jr, Gitler AD. *Inhibition of RNA lariat debranching enzyme suppresses TDP-43 toxicity in ALS disease models.* *Nat Genet.* 2012 Oct. 28.

LA METILACIÓN EN ARGININA DIFERENCIA LA ELA-FUS DE LA DLFT-FUS.

Tras los últimos descubrimientos, sobre todo con TDP-43 y C9orf72, la comunidad científica piensa que la demencia frontotemporal (DFT) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) son dos manifestaciones de la misma patología, pero Christian Haass y Dorothee Dormann han analizado las diferencias entre las dos y lo presentaron en el 8º Congreso Internacional de demencia frontotemporal, que tuvieron lugar entre el 5 y el 7 de Septiembre de 2012 en Manchester, U.K. Los científicos de la Ludwig-Maximilians-Universität en Munich, Alemania, también describieron su trabajo en el EMBO Journal online del 11 de Septiembre. Encontraron que, en algunos casos de ELA debido a mutaciones en FUS y de degeneración lobular frontotemporal (DLFT) asociado a proteinopatía FUS, los mecanismos celulares de la enfermedad eran algo distintos. Ambas enfermedades se caracterizan por presentar agregados de FUS y gránulos de estrés, sin embargo la anormal metilación en arginina de FUS marca sólo la patología DLFT, no en la ELA. La metilación de la arginina y los defectos posteriores en la importación nuclear podrían constituir una nueva área de investigación en las enfermedades neurodegenerativas, según comentaron los investigadores.

En células sanas, FUS es una proteína nuclear. A través de una secuencia de localización nuclear (NLS) en su extremo carboxi-terminal, se engancha en la lanzadera nuclear transportina-1 para entrar al núcleo. En algunos casos de ELA, mutaciones en la NLS (ELA-FUS) la convierte en proteína citosólica. Existe un subtipo de DLFT en la que FUS se atasca en el citoplasma (DLFT-FUS), pero su NLS es normal, algo debería explicar esta deslocalización. Desde que FUS se sabe que es sujeto de una metilación post-traducciona, el laboratorio de Dormann en Haass investiga si algunos de estos grupos metilos podrían influir en la localización celular. Empezó tratando células HeLa mutantes para FUS NLS, con AdOx, un inhibidor de amplio espectro de la metilación. A pesar de presentar la mutación, FUS se trasladaba de forma normal al núcleo. Estos hallazgos sugieren que la metilación influye fuertemente en la retención de FUS en el citosol.

Pensando en que la metilación podría interferir con la interacción transportina-FUS, Dormann incubó la transportina recombinante con péptidos sintéticos metilados y sin metilar. Esto

confirmó que los metilos inhibían la unión de la transportina a FUS, los péptidos sin metilar de FUS se unían más fuertemente a la transportina. Estudios posteriores revelaron un nuevo y gran dominio de unión a transportina en FUS que es sensible a la metilación en arginina, aumentando la visión de los científicos acerca de cómo la transportina se une a su carga.

Para investigar lo que esto significaría en la enfermedad humana, el equipo creó anticuerpos específicos para FUS metilada. En secciones control de cerebro, FUS metilada sólo apareció en el núcleo. En todos los casos de ELA, FUS metilada no sólo estaba en el núcleo, también en agregados citoplasmáticos. Sin embargo, en DLFT, FUS metilada estaba de nuevo en el núcleo pero las inclusiones FUS positivas en el citosol no estaban metiladas.

Los diferentes estados de metilación en los agregados de FUS sugieren 2 vías para la formación de las inclusiones en ELA y en DLFT, dijo Haass en su presentación. El mecanismo en ELA es bastante simple. Dormann y Haass proponen que el defecto en NLS de FUS le previene de su unión a la transportina y le secuestra en el citoplasma, donde se acumula y se agrega.

La situación es más compleja en DLFT. Además de la pérdida de la metilación de FUS Dormann descubrió que en trabajos previos se había mostrado que cuando FUS agregaba en DLFT lo hacía junto con TAF15 y EWS, miembros relacionados con la familia de proteínas FET, que también son sujeto de metilación en arginina. Este trío comparte a la transportina como importador nuclear, y la transportina por sí misma también aparece en las inclusiones citoplásmicas en DLFT-FUS. En esta forma de DLFT, además, parece que FUS, TAF15 y EWS también sufren algún defecto generalizado en el transporte al núcleo. Haass y Dormann proponen que las tres deben estar hipometiladas. Sin grupos metilos que interfieran se unen de forma extra fuerte a la transportina y de alguna manera la arrastra a las inclusiones citoplasmáticas. Los autores proponen que DLFT-FUS se caracteriza por un defecto más generalizado en el importe nuclear mediado por transportina.

El trabajo avanza un largo camino hacia resolver el puzzle sobre ELA y DLFT, comentó Emanuele Buratti del Centro Internacional para Ingeniería Genética y Biotecnología en Trieste, Italia. "Aunque ELA-FUS y DLFT-FUS se ha visto que se solapan en el fenotipo clínico y en la neuropatología, no existe explicación por la que los individuos afectados por la patología de la misma proteína desarrollen una u otra

forma de enfermedad.”

“Aunque los mecanismos sean diferentes, la característica común, la deslocalización intracelular de FUS apoya el concepto de que ELA y DLFT están estrechamente relacionadas, pero no como una simple variedad,” añadió Ian Mackenzie del Hospital General de Vancouver en Canadá, coautor del estudio.

La investigación es específica para ELA y DLFT con patología en FUS, anotó Haass. La coautora Manuela Neumann del Centro Alemán para Enfermedades Neurodegenerativas en Tübingen especula con que podría tener unas implicaciones más amplias. “Dada la gran cantidad de proteínas de unión a ARN que están metiladas en arginina y considerando el incremento en el número de proteínas de unión a ARN implicadas en ELA y DFT, es posible que la desregularización de la metilación en arginina pudiera estar implicada también en las patologías no relacionadas con FUS”.

Referencias:

Dormann D, Madl T, Valori CF, Bentmann E, Tahirovic S, Abou-Ajram C, Kremmer E, Ansorge O, Mackenzie IR, Neumann M, Haass C. "Arginine methylation next to the PY-NLS modulates transporting binding and nuclear import of FUS". *EMBO J.* 2012 Sep 11.

Dance, Amber. "Arginine Methylation Distinguishes ALS-FUS From FTL-D-FUS". *The ALS Forum.* 21 de Septiembre 2012.

[http://www.researchals.org/page/4746/9842/.](http://www.researchals.org/page/4746/9842/)

¿ESTÁN LOS RATONES TDP-43 A LA ALTURA DE LAS EXPECTATIVAS?

Durante más de una década, los investigadores de ELA se han limitado a emplear ratones que expresan el mutante humano de la superóxido dismutasa 1 (SOD1), la cual representa un muy pequeño porcentaje de los casos de ELA familiar. Sin embargo, los experimentos con los ratones SOD1 han fallado hasta la fecha al no proporcionar los fármacos necesarios para reducir la enfermedad.

Cuando se demostró que la proteína TDP-43 (TAR DNA binding protein 43) no sólo se encuentra mutada en algunos casos de esclerosis lateral amiotrófica, sino que además, se deposita en inclusiones en la mayoría de casos de ELA esporádica, e incluso en un subtipo de demencia frontotemporal (DFT), muchos laboratorios esperanzados se dieron prisa en desarrollar nuevas líneas de ratones.

Media década después, ¿cómo se ajustan los nuevos modelos? No tan bien como se esperaba... Los científicos que han caracterizado los modelos iniciales han descubierto, inesperadamente, fenotipos que podrían acabar con los sueños de probar fármacos en algunos ratones TDP-43. Cinco años en el mundo del diseño de ratones es un período corto de tiempo, les costó 20 años conseguir un buen modelo para las mutaciones en la hemoglobina responsables de la anemia falciforme. El mensaje que los científicos tienen que llevarse a casa es que la rigurosa caracterización del modelo tiene que preceder al uso del descubrimiento de fármacos.

Robert Baloh del Cedar-Sinai Medical Center en Los Angeles fue el pionero en trabajar con ratones mutantes en TDP-43. Su modelo expresa una sustitución de Alanina-315-Treonina también encontrada en la ELA en humanos. En investigaciones posteriores los investigadores descubrieron que no es la neurodegeneración la que mata a los ratones de Baloh, morían de una obstrucción intestinal. Aun expresando la misma mutación genética, los ratones y los humanos pueden desarrollar diferentes enfermedades. Estos resultados desalentadores han llevado a los investigadores a estudiar más profundamente la patología y los síntomas. El Jackson Laboratory en Bar Harbor, Maine (JAX), cría, distribuye y también están analizando el fenotipo del ratón de Baloh.

Hasta el momento, al menos se han publicado datos de 10 estirpes de TDP-43. En general, fueron difíciles de obtener porque, debido al papel de la proteína en el desarrollo, es complicado conseguir un ratón knockout (con la delección absoluta del gen y por tanto de la proteína que produce) y porque la capacidad para regular los niveles de su propia proteína complica la sobreexpresión. Hablando en términos generales, las líneas comparten muchas características. La mayoría parecen semejantes a la ELA, aunque los investigadores puedan dirigir hacia un fenotipo de DFT usando un promotor específico de prosencéfalo. Los animales tienden a desarrollar problemas de movimiento y mueren jóvenes, sufren neurodegeneración y neuroinflamación. Las inclusiones de ubiquitina salpican sus neuronas. La proteína TDP-43 abandona el núcleo y se fragmenta, aunque extrañamente no se unen a la ubiquitina en esos agregados como frecuentemente lo hace en muestras de tejido humano. El ratón reproduce un gran parte de la patología y del fenotipo de la enfermedad. Y parece que asemeja más estrechamente a la ELA esporádica que el modelo de SOD1 porque el ratón enferma

independientemente de si expresa el mutante o la estirpe salvaje de TDP-43. Por el contrario los ratones con la estirpe salvaje de SOD1 humano desarrollan mínimamente la enfermedad y tienen una esperanza de vida normal.

Control de Calidad

Reproducir la patología es sólo el primer paso. Los estudios de tratamiento, con un determinado modelo animal (ensayos preclínicos) necesitan reunir ciertos estándares de calidad. Por ejemplo, al principio, los científicos que utilizaron el modelo transgénico que sobreexpresa el gen humano mutante SOD1 con la mutación G93A, probaron los tratamientos tan sólo en 4 ratones por grupo de tratamiento. Estos estudios generaron artículos en las revistas científicas más destacadas, pero después no fueron reproducibles en otros laboratorios y en estudios de validación más extensos y ni mucho menos en ensayos clínicos.

Un estudio basado en 5429 ratones permitió sacar la conclusión de que al menos se necesitaban 24 ratones por grupo para cuantificar de forma precisa un 5% de mejoría en términos de supervivencia. Estos grupos deberían estar equilibrados entre machos y hembras, porque los machos enferman más rápidamente. Más tarde se recomendó eliminar los animales que morían temprano de algo distinto a la neurodegeneración y que pudiera confundir los resultados. En la comunidad de investigadores de Alzheimer, entre otras, se está extendiendo la conciencia del problema de la reproducibilidad. Los científicos frecuentemente generan nuevos mutantes en cepas híbridas porque es más práctico trabajar con ellas. Por ejemplo, sus embriones tienen núcleos mayores que son más fáciles de inyectar. Pero el fondo genético puede afectar enormemente a sus características, en este caso su esperanza de vida variaba enormemente. El primer cambio para poner a punto la línea de investigación con fármacos empezaba por tener que criar un número suficiente de ratones. Parte del problema es que los machos transgénicos enferman demasiado rápido y no queda mucho tiempo para criar. La estirpe salvaje de ratones de laboratorio viven al menos 2 años, mientras que los ratones transgénicos machos alrededor de 100 días y los ratones hembras pueden llegar a los 200 días.

El intestino, no el cerebro, condena al ratón ELA

El ratón de Baloh no moría de una neurodegeneración progresiva, pasaban de estar sanos a morir en un par de días. La causa resultó ser una

obstrucción en el intestino grueso. "Sus intestinos estaban completamente llenos de comida". Los síntomas son intestinales, pero la raíz de la causa es probablemente neuronal. Los investigadores observaron que el intestino grueso del modelo animal podría contener unas pocas células ganglionales autónomas. Esto podría sugerir que el sistema nervioso autónomo, el cual controla cómo el intestino hace avanzar la comida, se para en el ratón TDP43. "No hay nada mal en el intestino en sí mismo", comentó Baloh. "Es un problema del control del intestino". Esto no se conoce que sea un síntoma de la ELA en humanos, aunque ocasionalmente haya pacientes que comenten padecer problemas digestivos.

Otros modelos emplean el mismo promotor priónico, pero hasta el momento los investigadores no han visto obstrucción intestinal. Se piensa que debe estar relacionado con los niveles de expresión del transgen que es más alto en la cepa de Baloh o con el locus donde el TDP-43 humano se introdujo en el genoma del ratón. Otros investigadores han observado el mismo problema con la expresión de altas concentraciones del ratón transgénico tau, una línea que también porta el promotor priónico.

Degeneración versus desarrollo

Debido al bloqueo del intestino, el ratón de Baloh nunca llegó al punto donde sufriría la atrofia muscular y la neurodegeneración típica de la ELA. En la médula espinal aparecen menos neuronas motoras que lo normal, pero no presentan signos de degeneración o apoptosis. Especularon con que las neuronas motoras ausentes podrían no haberse desarrollado.

La mayoría de los modelos se basan en un transgen de TDP-43 que se activa tras el nacimiento. Estos transgénicos pueden ciertamente informar a los científicos del papel fisiológico de TDP-43. Pero, para la relevancia de la enfermedad, se necesita conocer qué hace TDP-43 en el desarrollo. Acerca de la función de la proteína no se sabe qué está haciendo en el desarrollo, pero el gen es claramente importante ya que los embriones knockout no sobreviven.

El equipo de Lewis de la Universidad de Florida en Gainesville creó un ratón TDP-43, con la proteína reprimida a no ser que los animales se alimenten con doxyciclina. Los ratones sometidos a una dieta libre de doxyciclina se asemejan mucho más que otros modelos de TDP-43. Tienen cerebros más pequeños aunque el tejido no encoge con la edad como se esperaría por la neurodegeneración. En cambio, la tasa de crecimiento del cerebro del

ratón transgénico cae entre los 12 y 24 días de edad, cuando todavía el cerebro está en desarrollo. Otro modelo de TDP-43 muestra también cerebros de bajo peso en vida.

A continuación el equipo alimentó con doxyciclina al ratón hasta su destete a las tres semanas de edad para suprimir TDP-43. Ellos vieron algo bastante diferente, los animales no mostraban síntomas físicos, pero el cerebro, progresivamente, perdía neuronas. Sus cerebros se atrofiaron hasta niveles por debajo del peso normal y continuó descendiendo. En resumen, la patología empezó a parecerse a una enfermedad neurodegenerativa en la vejez como podría ser la DFT. Los ratones incluso mostraron inclusiones positivas para TDP-43 y ubiquitina. Lewis anima a otros investigadores con los modelos de TDP-43 a intentar la modificación posterior al desarrollo.

Los ratones TDP-43 - ¿Son buenos para todo?

Que existan muchas diferencias entre las proteiopatías en ratones TDP-43 y en humanos TDP-43, no significa que los ratones no sean útiles. Se aconseja a los científicos que caractericen completamente las cepas con las que estén trabajando y elijan cuidadosamente las preguntas que los ratones puedan contestar. Por ejemplo, con el modelo de Baloh, el problema intestinal hace que la supervivencia sea un resultado pobre de cuantificar. Todavía los investigadores están interesados en elementos de la enfermedad como la degeneración en la unión neuromuscular o cómo los animales empiezan rápidamente a arrastrar sus extremidades, pudiendo conseguir justamente lo que necesitan de ese modelo. Por ejemplo, los ratones machos del modelo de Baloh (pues las hembras viven más tiempo y su enfermedad es demasiado variable) podrían ser mejor modelo para la neuropatía intestinal. Aún se continúa, por lo tanto, buscando el mejor modelo de TDP-43 para la ELA.

Una vez que los investigadores obtengan un fármaco que testar, es útil intentarlo en un modelo de TDP-43. Su valor como modelos preclínicos, debería hacer a las empresas emplear ratones TDP-43 y SOD1. Los investigadores están trabajando en animales transgénicos para genes, recientemente descubiertos, como FUS, UBQLN2 y C9ORF72.

Referencias:

Dance, Amber. "Are TDP-43 Mice Living Up to Expectations?". *The ALS Forum*. 20 de Septiembre de 2012.

<http://www.researchals.org/page/4746/9834/>

FUNCIONES DE TDP-43: TDP-43 QUE REGULA LOS VASOS SANGUÍNEOS EN PECES, SE ENCUENTRA FOSFORILADO EN GUSANOS.

En el 8º Congreso Internacional de Demencia Frontotemporal, celebrado entre el 5 y el 7 de Septiembre de 2012 en Manchester, Reino Unido, los asistentes aprendieron que los peces cebra y los nematodos, respectivamente, podían ofrecer a los investigadores estudios sobre TDP-43, pieza clave en la patología de la demencia frontotemporal (DFT) y la ELA.

Bettina Schmid y Christian Haass del German Center of Neurodegenerative Diseases (DZNE) en Munich, Alemania, eliminaron el gen en embriones de pez cebra y observó deformaciones no sólo en las neuronas motoras de los animales, sino también en los músculos y vasos sanguíneos. Por otro lado y trabajando con el gusano *Caenorhabditis elegans*, Nicki Liachko del Veterans Affairs Puget Sound Healthcare System en Seattle, Washington, identificó la enzima que fosforila TDP-43, un evento clave en la patogenicidad de la proteína en nematodos y quizás del mismo modo en personas. Descubrió que la quinasa del ciclo celular CDC7 era la responsable de la fosforilación de TDP-43.

Los investigadores aprovecharon las características particulares de este modelo, comentó Schmid. Los cribados con ARN de interferencia realizados son sencillos de realizar en nematodos, además, aunque haya otros modelos animales de TDP-43, el gusano realmente mimetiza la fosforilación en TDP-43 vistas en humanos. El pez cebra permite a Schmid anular TDP-43 limpiamente y analizar estadios de desarrollo que son difíciles de estudiar en mamíferos. Los embriones de ratón sin TDP-43 mueren antes de nacer, por ejemplo, pero esto sólo muestra a los investigadores que el gen debe ser decisivo en el desarrollo. Los embriones de peces con el TDP-43 eliminado mueren ocho días después de la fecundación, pero, como los huevos son fertilizados fuera del cuerpo de la madre y se desarrollan embriones traslúcidos, Schmid es capaz de investigar por qué los animales knockout mueren.

Algunos peces cebra portan 2 genes homólogos al gen TDP-43 humano, TARDBP y "TARDBP-like" gen nombrado TARDBPI. La primera proteína contiene dos dominios de reconocimiento de ARN y un dominio carboxi-terminal rico en glicina, encontrados en TDP-43 humana, la segunda proteína no presenta el dominio con glicinas. Las

mutaciones que causan ELA tienden a agruparse en esta región. Cuando los investigadores eliminaron cualquiera de los dos genes del pez, "el resultado era realmente aburrido" se quejaba Hass en su entrevista. No parecía que ocurriese nada a las neuronas motoras u otras partes del embrión del pez.

Al principio, los investigadores, asumieron que los dominios ricos en glicina eran claves en la función de TDP-43, se sorprendieron que el que carecía de TARDBP estuviera sano. Pero mirando más detenidamente en la secuencia del gen "TARDBP-like", vieron una posible explicación. En el código la zona rica en glicina estaba presente, pero normalmente se eliminaba. Un Western blot mostraba que las glicinas se incluían en la proteína TARDBPI cuando TARDBP no estaba presente. "Este dominio rico en glicinas es tan sumamente importante para la función que proporciona a los peces una versión de seguridad" según concluyó Schmid.

Para obtener un fenotipo TDP-43 knockout (animal con el gen completamente eliminado) completo, Schmid tuvo entonces que eliminar ambos genes TARDBP y TARDBPI. Schmid vio axones más cortos en las neuronas motoras, como esperaba al eliminar el gen relacionado con la ELA. Además, vio que la musculatura degeneraba y que los glóbulos rojos en la sangre se agrupaban en la yema del embrión en vez de recorrer el sistema circulatorio. Los vasos sanguíneos estaban completamente desorganizados en el cerebro y cuerpo del doble mutante. "Probablemente TDP-43 se requiera, al menos durante el desarrollo, para mantener la musculatura, los vasos sanguíneos y el crecimiento axonal" concluyó Haass. Schmid sugirió que los investigadores que estudian ELA y DFT en personas deberían encontrarlo útil para buscar defectos en los vasos sanguíneos y la musculatura.

Aaron Gitler de la Stanford University, quien no está implicado en el estudio, comentó que es el primer modelo de animal vertebrado con el TDP-43 eliminado genéticamente del genoma- no eliminado mediante ARN de interferencia, lo cual tiende a eliminar alguna proteína de alrededor. Incluso si los defectos en el sistema vascular y en la musculatura fuesen específicos de los peces, el estudio de las células afectadas todavía podría informar a los investigadores sobre la patología de TDP-43 en neuronas humanas, añadió Gitler.

Funcionamiento del nematodo *C. elegans*

Liachko, quien trabaja en el laboratorio de Brian Kraemer en la Universidad de Washington en

Seattle, estudia gusanos que expresan la proteína mutante de TDP-43. Sus neuronas motoras degeneran y se muestran "severamente des-coordinados". Liachko dijo en su presentación que los gusanos tendían a enrollarse y raramente se alejaban de donde estaban incubándose. Previamente publicó que la fosforilación de la serina 409 y 410 contribuye a la toxicidad del mutante TDP-43 en *C.elegans*. Esto contrasta con algunos modelos de TDP-43, que no exhiben la misma modificación post-traducciona, aunque algunos modelos más nuevos lo hagan, transmitió Liachko.

Donde existe una fosforilación, debe haber una kinasa, y Liachko describió su búsqueda para encontrarla. Usando ARNs de interferencia cortos, eliminó 186 enzimas diferentes en gusanos con la TDP-43 mutada. Encontró 12 que se fosforilaban y chequeó si los genes silenciados afectaban directamente a TDP-43. En las tres candidatas, la fosforilación de la proteína fallaba. Los candidatos fueron los homólogos de la CDC7, TTBK1, y TTBK2 humanas. Emparejando in vitro las kinasas humanas con TDP-43, Liachko encontró que sólo CDC7 fosforilaba directamente TDP-43. Al ser un regulador del ciclo celular, CDC7 no es una enzima que los científicos esperaran encontrar activa en neuronas que no están en división. A pesar de esto, Liachko mostró que la kinasa aparece en el cuerpo celular y en el núcleo del cerebro humano. CDC7 claramente tenía funciones aparte del ciclo celular, dijo Liachko, aunque ella no sepa cuáles son. ¿La inhibición de CDC7 podría prevenir la toxicidad de TDP-43? Usando la pequeña molécula inhibidora PHA767491, Liachko no sólo redujo la fosforilación de TDP-43, sino también la neurodegeneración en su modelo de *C.elegans*. El fármaco también restringe la fosforilación de TDP-43 en células NSC-43 de ratón, que son una línea híbrida de neurona motora - neuroblastoma donde la fosforilación de TDP-43 tiene lugar.

Se probaron inhibidores de CDC7 en ensayos clínicos para tratar cáncer. Interfieren con el ciclo de las células tumorales, provocando apoptosis. Liachko apuntó que el ataque a proteínas críticas en el ciclo celular es uno de los tratamientos en quimioterapia aguda con desagradables efectos secundarios, pero bastante distintos en enfermedades neurodegenerativas como ELA y DFT. "No puedes disminuir crónicamente CDC7 en una persona y esperar una mejoría" dijo. Pero basándose en sus datos, cree que "la idea de prevenir la fosforilación de TDP-43 es prometedora".

Schmid dijo que el estudio era elegante y digno de ser continuado. Demuestra el valor de los criados en modelos, añadió Gitler. Ambos científicos sugirieron que el siguiente paso debería ser analizar la fosforilación de TDP-43 en modelos de ratones. "Podemos hacerlo pronto" comentó Liachko, existen ya ratones que reproducen el fenotipo de fosforilación.

Referencias:

Dance, Amber. "TDP-43 Controls Blood Vessels in Fish, Is Phosphorylated in Worms" *Alz Forum*. 26 de Septiembre 2012

<http://www.researchals.org/page/4746/9877/>.

LA MISTERIOSA FUNCIÓN DE C9ORF72: ¿PODRÍA SER QUE LA NUEVA PROTEÍNA DE LA ELA SEA UN AGENTE DE TRÁFICO EN LA MEMBRANA?.

C9orf72, codificada por el gen homónimo relacionado con la ELA, tiene finalmente una descripción funcional: de acuerdo con 2 estudios recientes, regularía el tráfico de membrana. Se han realizado una serie de trabajos bioinformáticos (estudios que, mediante el uso de ordenadores, permiten comparar bases de datos con multitud de datos procedentes de todos los seres vivos estudiados hasta la fecha, en este caso se trata de bases de datos de proteínas) que han permitido situar a C9orf72 dentro de la clase de proteínas DENN.

Expresadas de forma diferente en células normales y neoplasias, estas proteínas regulan procesos de la membrana celular, como por ejemplo la fusión vesicular. Uno de los estudios, publicado el 13 de Diciembre de 2012, en línea en *Frontiers in Genetics* proviene del laboratorio de L. Aravind del National Center for Biotechnology Information en Bethesda, Maryland, EE.UU. En cuanto a Timothy Levine y sus compañeros del University College de Londres, Reino Unido, publicaron sus hallazgos el 16 de Enero online en *Bioinformatics*.

Las implicaciones de las investigaciones computacionales sobre neurobiología y enfermedades no son muy seguras por el momento y aún quedan cuestiones y muchas dudas por confirmar. La expansión de un hexanucleótido en el gen es actualmente la mutación más común en las familias con ELA y demencia frontotemporal (DFT). Aunque muchos científicos atribuyen la patología a la acumulación de ARNm de C9orf72 tóxico (con una expansión de hexanucleótidos

enorme), la función normal de la proteína podría proporcionar pistas adicionales y podría ser importante para comprender los efectos adversos de fármacos potenciales. C9orf72 parece que está involucrado en el tráfico de membrana dentro de la célula y terapias futuras con la expansión del ARNm del gen como diana terapéutica, podría disminuir estas funciones.

Para probar el papel de C9orf72 en la biología de la membrana, los investigadores necesitan mejores herramientas de las que actualmente se disponen. Se ha observado C9orf72 en membrana con un anticuerpo fabricado en el laboratorio, pero no confían en que este anticuerpo sólo se una a la proteína C9orf72. Todos los anticuerpos que existen carecen de especificidad. De modo similar, los investigadores están en apuros para desarrollar modelos en ratones, porque la región que se repite es inestable en sí misma. Los nematodos que han perdido una parte del gen serpentean a la mitad de la velocidad normal, lo que indica que tiene una función importante.

Conociendo a la Familia DENN

De todos modos, ¿qué son las DENNs? Todas las proteínas en esta familia regulan GTPasas Rab – interruptores que controlan procesos basados en membrana como vesículas incipientes, movimiento celular, y fusión de membrana. DENNs son factores de intercambio de GEFs, aka GDO-GTP. Estas vuelven inactivas a las GTPasas al eliminar su GDP, dejando un lugar para que entre un nuevo GTP y reactive la enzima. DENNs abrazan la enzima y extrae el GDP.

Aravind no es un investigador del campo de la ELA. Junto con el primer autor Dapeng Zhang, el propuso que estructuras proteicas similares a DENN podrían mejorar el conocimiento de la evolución eucariótica. La proliferación de organelas membranosas en los primeros eucariotas estuvo unida a una explosión de GTPasas que regulaban estas membranas, comentó Aravind. A Levine, en su turno, le atrajo la función desconocida de C9orf72. Cuando se encontró con una proteína como esta, inmediatamente arrancó su herramienta favorita, HHpred. Este software predice estructuras e identifica proteínas que comparten α -hélices y láminas- β exclusivas, incluso si la secuencia de aminoácidos diverge. Usando HHpred, ambos grupos identificaron C9orf72 como una nueva DENN.

C9orf72 presenta todas las características esenciales de la DENN. Predijeron que cuando su estructura cristalina se solubilizase, se parecería justamente a la variedad jardín DENN. Además C9orf72 es una DENN antigua, data del último ancestro común

de todos los eucariotas, lo que significa que surgió incluso antes de que las neuronas existiesen. Esto implica que tiene que haber una función conservada en muchos tipos celulares.

Levine propuso registrar el gen C9orf72 como DENN-like 72. El nombre original sólo indicaba la posición del marco de lectura abierto en el cromosoma nueve. DENNL72 se pronuncia más fácilmente así que los investigadores de ELA están todavía pensando en cómo llamar a este importante gen.

Que C9orf72 pueda actuar en el tráfico de membrana está de acuerdo con que defectos en esta región afecte a las neuronas en particular, debido a que las neuronas deben transportar vesículas a lo largo del axón. No podían pensar en ningún sistema que fuera más vulnerable a algo que incluso lo deteriora ligeramente o lo retrasa. Identificar a la proteína con una GEF proporciona algún enfoque para investigaciones futuras aunque el gran número de diferentes GTPasas Rab hace difícil predecir qué tipo de procesos específicos en la membrana celular podrían ser dirigidos por C9orf72.

Aravind estaba especulando, nada más. Mientras que los eucariotas iniciales poseían un homólogo C9orf72, algunas líneas – hongos y plantas entre ellas – habían perdido el gen. Estos reinos habían perdido también los cilios, orgánulos membranosos que eran comparables a axones y dendritas en neuronas. Concluyó entonces, que C9orf72 podría regular funciones relacionadas con los cilios, que potencialmente lo convertiría en regulador de Rab5. En neuronas, este GEF regula la endocitosis y el transporte axonal, entre otras cosas. El tráfico en axones se encuentra afectado en alguna de las enfermedades neurodegenerativas. Incluso se ha relacionado Rab5 al procesamiento de una proteína precursora -amiloide.

C9orf72 en enfermedades

Si se confirma que C9orf72 es una DENN, entonces se uniría a un creciente grupo de reguladores de membrana implicados en enfermedades neurodegenerativas. Genes de ELA incluidos en este grupo son ALS2 (elaína), que también contiene dominios GEF y VAPB. Mutaciones, en la proteína endosomal CHMP2B que causan DFT. Defectos en proteínas relacionadas con membrana como Rabs y motores moleculares que transportan vesículas se han relacionado con paraplejía espástica, Ataxia Espinocerebelosa o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (una neuropatía periférica). Algunas evidencias sugieren que la proteína precursora amiloide participa

en el transporte vesicular, como lo hace el segundo gen relacionado con Alzheimer más importante, Bin1. Existen indicios que otras DENN, DENN/MAPK con dominios activadores de muerte, influye en la sensibilidad neuronal a la -amiloide. No se puede desestimar esta gran concentración de información genética en un sistema y de este modo, los fármacos que afectan a Rabs merecen atención en este tipo de enfermedades.

Por otro lado, la teoría predominante de la patología C9orf72 sugiere que la función de la proteína podría no ser tan importante. La enfermedad asociada a la expansión aparece en un intrón, de modo que no debería alterar la estructura del producto proteico. Muchos científicos creen que el ARNm extendido (con la gran expansión del hexanucleótido) por sí mismo causa la formación de inclusiones y genera de este modo problemas en las células afectadas. Apoyando esta idea, los investigadores encontraron que disolviendo este ARN se normaliza la expresión génica de células en personas con ELA, relacionadas con la expansión en C9orf72. Incluso si la contribución real de C9orf72 a la ELA se originase por su ARNm, los investigadores necesitarían analizar los efectos negativos de cualquier tratamiento que limite este ARNm y, por consiguiente, la proteína. A pesar de ello, en todos los casos en los que se encuentran genes para enfermedades neurológicas, uno se va dirigiendo hacia la clave para comprender su función. Estos artículos son la primera pista hacia la función de C9orf72, o DENNL72, como podríamos llamarla a partir de ahora.

Referencias:

Dance, A. "C9ORF72 Function: Is the ALS Protein a Membrane Traffic Cop?" *The ALS forum*. 31 de Enero de 2013. http://www.researchchals.org/page/4746/10579/?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+79&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

Levine TP, Daniels RD, Gatta AT, Wong LH, Hayes MJ. The product of C9orf72, a gene strongly implicated in neurodegeneration, is structurally related to DENN Rab-GEFs. *Bioinformatics*. 2013 Jan 16.

Zhang D, Iyer LM, He F, Aravind L. Discovery of novel DENN proteins: Implications for the evolution of eukaryotic intracellular membrane structures and human disease. *Front Genet*. 2012;3:283.

EVIDENCIAS DE UNA BASE OLIGOGÉNICA PARA LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA.

Como ya sabemos, la ELA Familiar es el 5 a 10% de los casos totales de ELA, en los que más de uno de los miembros de una familia están afectados.

La ELA puede heredarse de una forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, observándose a menudo una penetrancia incompleta en los distintos miembros de una misma familia.

Aunque se sabe que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen a la ELA esporádica (ELAE) (componente genético 0,61, rango 0,38-0,78). También se debe tener en cuenta que la ELA familiar (ELAf) debe estar infra estimada dentro de los pacientes con ELA debido, por ejemplo, a un inadecuado registro de la historia familiar, muerte temprana de los padres por otras causas, ausencia de diagnóstico o tamaños familiares pequeños e ilegitimidad.

En muchos de los casos de ELAf, se han observado patrones de herencia autosómica dominante con evidencias de una penetrancia incompleta (lo cual significa que no todas las personas que portan una mutación hereditaria van a desarrollar la enfermedad). En el artículo publicado en el *Human Molecular Genetics* por el grupo de Marka van Blitterswijk del departamento de neurología del Instituto Rudolf Magnus de neurociencia, en Holanda, hipotetizaron si podría ser debido a una herencia compleja de variantes de riesgo en distintos genes. Esta hipótesis se apoyaba en que ya se han publicado varios casos de pacientes con mutaciones en varios genes relacionados con ELA.

De este modo, el grupo holandés analizó 111 pacientes con ELA familiar procedentes de un total de 97 familias y unas extensas cohortes de pacientes con ELA esporádica y sujetos control para las mutaciones en TAR DNA-binding protein (TARDBP), fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS), superóxido dismutasa citosólica (SOD1), angiogenina (ANG) y el marco abierto de lectura número 72 del cromosoma 9 (C9orf72). Se identificaron mutaciones en el 48% de las familias con ELA familiar, en el 8% de los pacientes con ELA esporádica y en el 0,5% de sujetos control. En cinco de las familias con ELA identificaron mutaciones múltiples en genes asociados a ELA. Detectaron mutaciones en FUS/TLS y TARDBP en combinación con mutaciones en ANG y la expansión de la repetición del hexanucleótido GGGGCC de C9orf72 con mutaciones en TARDBP, SOD1 y FUS/TLS.

Los análisis estadísticos demostraron que la presencia de mutaciones múltiples en ELA familiar aparecen en un porcentaje mucho más elevado que el propio debido a la casualidad ($p=1,57 \times 10^5$). La evidencia más convincente de una base oligogénica se encontró en individuos con la mutación p.N352S en TARDBP, detectada en cinco familias con ELAf y tres pacientes con ELAE. El análisis genealógico y de haplotipo reveló que estos individuos compartían un ancestro común. Ninguno de los hijos de los individuos con ELA había desarrollado sintomatología en el momento de la publicación. Obtuvieron ADN de 14 pacientes con esta mutación en TARDBP y 50% de ellos tenían una mutación adicional (ANG, C9orf72 o eran homocigotos TARDBP). Los linajes de p.N352S demuestran también una penetrancia reducida, un hallazgo probado por la detección de p.N352S en casos aparentemente esporádicos (derivados de un ancestro común).

Aunque las mutaciones en ANG se pensaba inicialmente que eran patogénicas, en estudios posteriores se demostró que sujetos control portaban mutaciones en ANG. Este hecho sería compatible con una etiología oligogénica. Un estudio internacional extenso (6471 pacientes con ELA y 7668 sujetos control de 15 centros) ha revelado que mutaciones en ANG eran un factor de riesgo para ELA, confirmando un riesgo sustancial (odds ratio, OR=9,2). De modo interesante, este estudio (van Es, MA, 2011) también muestra que mutaciones en ANG son un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson (OR=6,7). Basándose en esos datos en el artículo firmado por van Blitterswijk sostienen que las variantes de ANG no deben ser directamente patogénicas, pero que confieren riesgo de padecer tanto ELA como Parkinson. Esta hipótesis se sostiene por la detección de mutaciones en ANG en familias con ELA con penetrancia incompleta y mutaciones en otros genes asociados a ELA como muestra el artículo de Marka. En Escandinavia, la mutación p.D90A en ANG es un polimorfismo común en la población general (2,5%) y sólo los individuos homocigotos desarrollan ELA. Fuera de Escandinavia, p.D90A parece causar ELA de una forma autosómica y dominante. Esto podría ser atribuido a una modificación genética de la variante escandinava o a una cosegregación fuera de Escandinavia con una segunda mutación patogénica. En resumen los hallazgos del artículo sugieren que una segunda mutación podría ser necesaria para el desarrollo de la ELA, proporcionando evidencias de una etiología oligogénica para esta enfermedad. Lo que podría tener importantes implicaciones para la interpretación de los experimentos de secuenciación del exoma/genoma total diseñados para

identificar nuevos genes asociados a ELA y para el consejo genético especialmente a los miembros aún no afectados en las familias. En muchos estudios los pacientes con mutaciones de genes que se conocen actualmente como asociados a la ELA se excluyen de un análisis mutacional para otros genes, sería interesante incluirlos también. Por último, se deberá tener en cuenta que aunque se hayan realizado grandes progresos en la comprensión de la etiología de la ELA, estos datos sugieren que muchos riesgos y factores genéticos que los modifican están aún por identificar.

Referencias:

Van Blitterswijk, M. et al. "Evidence for an oligogenic basis of amyotrophic lateral sclerosis". *Hum Mol Genet.* 2012 Sep 1;21(17):3776-84.

Van Es, MA. et al. "Angiogenin variants in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis". *Ann Neurol.* 2011 Dec;70(6):964-73.

UNA TORMENTA DE TRANSPOSONES QUE "DESPIERTAN" PODRÍA CAUSAR LOS SÍNTOMAS EN LAS CÉLULAS CEREBRALES EN LA ELA Y EN OTRAS ENFERMEDADES.

Un equipo experto de neurocientíficos e informáticos del Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) publicaron importantes progresos para entender la relación entre los transposones – secuencias de ADN que pueden saltar dentro del genoma de un lado a otro, provocando grandes daños potencialmente – y los mecanismos en enfermedades neurodegenerativas entre las que se incluyen la ELA, DLFT (degeneración lobular frontotemporal) y la enfermedad de Alzheimer. Un exhaustivo análisis de datos genómicos no analizados previamente ha permitido al Dr. Joshua Dubnau, del CSHL, descubrir una marca de la enfermedad que podría ayudar a explicar estas y otras patologías neurológicas. Como publicó el equipo el 6 de septiembre de 2012 en la revista PlosONE, esta marca les conduce a hipotetizar que transposones dormidos despiertan en el genoma iniciando el equivalente a una tormenta de transposones en algunas células cerebrales, capaces de causar la muerte celular. Los transposones – a menudo llamados elementos transponibles, o ETs, por los científicos – se sabe que en conjunto ocupan una gran fracción (~40%) del material genético total de los organismos multicelulares (incluido el Ser Humano). La mayoría de los ETs son fósiles genómicos, realmente inactivos. La minoría de los ETs capaces de activarse se suprime de forma

habitual mediante varios mecanismos de defensa celular que han ido evolucionando junto con la vida para prevenir repentinos reordenamientos del material genético (por ejemplo, la aparición de mutaciones). El grupo de Dubnau, en colaboración con el equipo de la Dra. Molly Hammell, profesora asistente del CSHL, bioinformática experta y autora del artículo presentado, estaban intrigados por una reciente investigación que indicaba que algunos elementos transponibles están activos en las células cerebrales durante la neurogénesis, el proceso en el que las neuronas están naciendo, así como durante el desarrollo normal del cerebro. Postularon que, en algunas neuropatologías estos fragmentos de ADN móviles evaden de algún modo los mecanismos que normalmente les restringen. Por esta razón decidieron analizar amplias bases de datos para probar un particular tipo de interacción: la unión de la proteína denominada TDP-43 a los "mensajes" de ARN copiados a partir de regiones del genoma ocupados por ETs.

TDP-43 es una proteína polivalente, se sabe que se une a ADN y a ARN en las células. Los acúmulos de proteínas y ARN que incluyen predominantemente a TDP-43 poseen un papel relevante en la patología de la ELA. Se sabe también que TDP-43 se asocia con la DLFT, enfermedad en la que los lóbulos temporales y frontales del cerebro se atrofian. "Los acúmulos de TDP-43, que llamamos cuerpos de inclusión, dentro del citoplasma celular es un distintivo patológico compartido en una gran variedad de enfermedades neurodegenerativas que incluyen la ELA y la DLFT" comentó Dubnau.

Los científicos del CSHL indicaron que TDP-43 se unía a ARNs derivados de transposones en tres bases de datos independientes de archivos genómicos públicos de muestras de rata, ratón y humanos. Investigaciones realizadas en diferentes laboratorios revelaron que la asociación de la proteína de unión y los transcritos derivados de ETs eran menos comunes en las células cerebrales de pacientes con DLFT, en comparación con personas sanas. También observaron en dos modelos de ratón con alteración en el funcionamiento de TDP-43, que el número de mensajeros de ARN derivados de ETs se encontraba significativamente elevado.

"Poniendo todas estas observaciones juntas," dijo Dubnau "ahora estamos sugiriendo que la función normal de TDP-43 sería silenciar y reprimir la expresión de transposones potencialmente dañinos. Cuando la función de TDP-43 se ve comprometida, estos elementos móviles

se sobreexpresarían. Y esto, hipotetizan, podría contribuir a los efectos tóxicos que se ven en la ELA, DLFT, y quizás en otras enfermedades neurodegenerativas”.

El objetivo de las últimas investigaciones realizadas por el equipo del CSHL, intenta dar forma a estas relaciones, y particularmente determinar, en palabras de Dubnau, “si la liberación de los transposones es una causa o una consecuencia de la neurodegeneración que se sabe que está asociada con la acumulación de TDP-43, en estas devastadoras enfermedades”.

Referencias:

Wanhe Li, Ying Jin, Lisa Prazak, Molly Hammell, Josh Dubnau. “*Transposable Elements in TDP-43-Mediated Neurodegenerative Disorders.*” *PLoS ONE*, 2012; 7 (9): e44099 DOI:10.1371/journal.pone.0044099

COMPUESTO PARA EL RESCATE DEL PARKINSON Y LA ELA.

Un agente que mantiene las neuronas jóvenes vivas actúa de la misma manera en neuronas en proceso de envejecimiento que están sufriendo modelos de ratones de la enfermedad de Parkinson (PD) y ELA, tal y como se publicó en dos estudios paralelos en la revista online *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* (Octubre 2012).

Los investigadores que desarrollaron los compuestos están buscando colaboraciones para testarlos en modelos de ratones de otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y lesiones cerebrales traumáticas. Mientras tanto, los químicos están modificando la molécula con la esperanza de producir un fármaco candidato ideal para ensayos en humanos. “Estos dos artículos generan la esperanza de que se puede desarrollar un fármaco neuroprotector para tratar enfermedades neurodegenerativas” comentó Andrew Pieper, autor senior en los dos artículos junto con Steven McKnight y Joseph Ready del Southwestern Medical Center de la Universidad de Texas en Dallas. El fármaco que ellos testaron provenía de un cribado previo in-vivo. McKnight y Pieper, quien recientemente se trasladó al Carver College of Medicine de la Universidad de Iowa, evaluaron 1.000 compuestos buscando como objetivo que mantuviesen vivas las neuronas maduras del hipocampo en ratones. Pieper nombró este candidato final como P7C3 porque fue el tercer compuesto en el grupo séptimo de los 10 analizados.

P7C3 es un carbazol, que consta de 3 anillos aromáticos. Los químicos del laboratorio de Ready cambiaron elementos en la molécula para crear cerca de 300 variantes de P7C3. A20, el vigésimo análogo, se muestra como el más prometedor, rescatando más neuronas jóvenes del hipocampo que PC73. En estos dos estudios, los investigadores vieron que A20 también salvaba neuronas en dificultades, en las enfermedades ligadas al envejecimiento.

En el estudio de ELA, el primer autor Rachel Tesla administró A20 a ratones que expresan el gen humano mutado de la superóxido dismutasa citosólica (SOD1). Tiñendo las secciones de la médula espinal de los ratones mSOD1 tratados y control, encontró que los primeros tenían dos veces más neuronas motoras en la médula que los últimos. También descubrió que cuando daba A20, los ratones caminaban más normales y permanecían en una barra rotatoria durante más tiempo que los ratones sin tratar. Sin embargo, el compuesto no aumentaba la vida del ratón. Similares mejorías en los síntomas, pero no en la supervivencia, habían sido publicadas en otros estudios previos con estos ratones gravemente enfermos, comentó McKnight. El primer autor, Héctor De Jesús Cortés, dirigió el estudio en Parkinson. El empleó toxinas químicas para envenenar neuronas dopaminérgicas en ratones y en el gusano *C. elegans*. El análisis de secciones del cerebro de ratones mostraba que A20 salvaba hasta el 60% de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra que morían por la toxina, MPTP, en los ratones control. En los nematodos, A20 salvaba al 80% de las neuronas afectadas por la toxina. Los gusanos tratados con A20 también se movían más que sus compañeros no tratados. Debido a que el fármaco funcionaba similarmente en ratones y gusanos, McKnight espera que actúe de acuerdo a una ruta bioquímica conservada que las personas pudieran poseer también. Sin embargo, la investigación es un largo recorrido que a veces muestra que esto no es necesariamente cierto, pues muchos de los tratamientos que funcionan en animales han sido tristemente difíciles de ser trasladados a la clínica humana.

Los resultados son excitantes, dijo Jay Baraban de la Johns Hopkins University en Baltimore, Maryland, quien no estaba implicado en la investigación. La gran pregunta es, ¿cuál es el mecanismo por el que PC73 y A20 salvan a las neuronas? El grupo hasta el momento no ha conseguido reproducir la neuroprotección in-vitro, comentó Ready, dificultando el análisis de las dianas del fármaco.

La estructura química de PC73 presenta seme-

janzas con Dimebon, un antihistamínico aprobado para su uso en Rusia desde 1983 y del que se ha propuesto que tiene efectos neuroprotectores. Se publicó que Dimebon prometía en ensayos clínicos iniciales de Alzheimer, realizados en Rusia, pero a continuación falló alcanzando su fin en ensayos internacionales en Fase III para el Alzheimer y la enfermedad de Huntington.

De Jesús-Cortés y Tesla probaron Dimebon en paralelo con sus compuestos en los modelos de Parkinson y ELA y Dimebon no tenía efecto. "Le dimos varias oportunidades y no tuvo ni un poquito de actividad" comentó McKnight. Sin embargo, recientemente, los investigadores del laboratorio de Samuel Gandy del Mount Sinai Medical Center, en Nueva York, publicaron que Dimebon protegía en modelos de sinucleopatía y Alzheimer, permitiendo al autor sugerir que el compuesto podría servir como el esqueleto para construir compuestos neuroprotectores más potentes.

Basándose en los experimentos realizados por los investigadores de Texas, Ready comentó que creía que los carbazoles eran mejores candidatos. Además, Ready piensa que puede mejorar más sus moléculas. Le gustaría aumentar su biodisponibilidad y reducir el potencial tóxico. Una vez satisfechos con las modificaciones de los compuestos, el grupo está interesado en encontrar un socio para estudios clínicos.

Mientras tanto, están buscando colaboradores para realizar más trabajos preclínicos. "Es realmente importante para otras personas, no relacionadas con nosotros, ver si funcionan" dijo McKnight. En la actualidad, un grupo de científicos en Miami están probando el fármaco en un modelo de ratón de lesiones traumáticas cerebrales y están interesados también en enviárselo a investigadores en enfermedad de Alzheimer.

Referencias:

Tesla R, Wolf HP, Xu P, Drawbridge J, Estill SJ, Huntington P, McDaniel L, Knobbe W, Burket A, Tran S, Starwalt R, Morlock L, Naidoo J, Williams NS, Ready JM, McKnight SL, Pieper AA. Neuroprotective efficacy of aminopropyl carbazoles in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Oct 1.

De Jesús-Cortés H, Xu P, Drawbridge J, Estill SJ, Huntington P, Tran S, Britt J, Tesla R, Morlock L, Naidoo J, Melito LM, Wang G, Williams NS, Ready JM, McKnight SL, Pieper AA. Neuroprotective efficacy of aminopropyl carbazoles in a mouse model of Parkinson disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Oct 1.

ENSAYOS CLÍNICOS

ENSAYOS CLÍNICOS

Un ensayo clínico es toda evaluación experimental y prometedor de una sustancia o medicamento nuevo a través de su aplicación a seres humanos. Un ensayo clínico serio se realiza solo cuando hay razones seguras que el tratamiento va a ser beneficioso para el paciente.

Sus fines son:

- 1.- Efectos farmacodinámicos o recoger datos sobre absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- 2.- Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- 3.- Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

Antes de su posible aprobación, un fármaco debe ser probado en seres humanos, a través de una metodología que distingue tres fases, considerando el estudio y seguimiento de un fármaco después de su comercialización como una cuarta fase.

La distribución de los Ensayos Clínicos según sus objetivos es la siguiente:

Fase I.- Representa la primera administración en humanos, generalmente en pequeño número, que rara vez es mayor de 100. Para esta fase, la administración se realiza generalmente en adultos jóvenes sanos de sexo masculino, con el fin de detectar posibles signos incipientes de toxicidad, lo que permitiría determinar luego el rango seguro de dosificación. Los aspectos farmacocinéticos se suelen medir también, aunque su estudio no es el objetivo principal de esta fase.

Fase II.- Si la comprobación preliminar de seguridad en la fase I ha sido satisfactoria, se pasa a esta fase, la cual involucra la administración del fármaco a individuos que presentan la enfermedad para la que se ha concebido su empleo. Este grupo de pacientes debe ser relativamente homogéneo en sus características basales (presentar solo la enfermedad en cuestión) y no se suelen incluir más de 100 a 200 individuos. Se dividen en dos grupos, donde se comparan entre sí, el primer grupo (grupo control) usa los mejores medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad implicada y si tales fármacos no existen, la comparación sería con un grupo placebo, y el segundo con los fármacos en estudio.

La finalidad de la fase II es la de establecer mediciones preliminares de la relación eficacia terapéutica/toxicidad (ventana terapéutica), así como establecer la dosis óptima o sus límites de variación en la condición a tratar.

Fase III.- Si se obtiene razonable evidencia de

las fases I y II, comienzan los estudios de fase III, que pueden involucrar múltiples médicos tratando cientos o incluso miles de pacientes. Aparte de verificar la eficacia del medicamento, se busca determinar manifestaciones de toxicidad previamente no detectadas. En esta fase se obtiene una mejor perspectiva de la relación entre seguridad y eficacia, parámetros que han de cuantificarse en el contexto del desorden que se pretenda tratar.

Fase IV.- También conocidos como estudios de farmacovigilancia consisten en el seguimiento del fármaco después de que ha sido comercializado. Se busca básicamente la detección de toxicidad previamente insospechada, así como de la evaluación de la eficacia a largo plazo. En la fase IV se pueden detectar reacciones adversas raras, mientras que en las fases previas es excepcional el descubrimiento de aquéllas con frecuencia menor a 1/1000. En esta fase también se pueden valorar aspectos nuevos o desconocidos del fármaco que no se hayan probado en las fases anteriores, de tal forma que es posible encontrar aplicaciones potenciales no previstas inicialmente.

ENSAYOS CLÍNICOS ACTUALES

| ENSAYO | RECLUTAMIENTO | PATROCINADOR |
|---|----------------------------------|---|
| FASE III | | |
| Fases iniciales de estimulación diafragmática en Esclerosis Lateral Amiotrófica (RespiStimALS) | Actualmente reclutando | Assistance Publique - Hôpitaux de Paris |
| Estudio de creatina monohidratada en pacientes con ELA | En desarrollo, pero sin reclutar | The Avicena Group |
| Ensayo clínico con Vitamina E para tratar los calambres musculares en pacientes con ELA | Actualmente reclutando | Lawson Health Research Institute |
| FASE II/III | | |
| Ensayo aleatorio, placebo-control en FaseII/III de Arimoclomol en Pacientes de ELA SOD1 positivos | Actualmente reclutando | University of Miami |
| Un estudio a largo plazo de E0302 | En desarrollo, pero sin reclutar | Eisai Limited |
| Un estudio de E0302 | En desarrollo, pero sin reclutar | Eisai Limited |
| Olanzapine para el tratamiento de la caquexia en Esclerosis Lateral Amiotrófica | Actualmente reclutando | Charite University, Berlin |
| FASE II | | |
| Estudio de seguridad, tolerabilidad y eficacia de CK-2017357 en Esclerosis Lateral Amiotrófica | Actualmente reclutando | Cytokinetics |
| Estudio doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad de Masitinib versus placebo | Actualmente reclutando | AB Science |
| Gilenya en Esclerosis Lateral Amiotrófica | Todavía sin reclutar | Massachusetts General Hospital |
| Ensayo Alto en grasas/Alto en calorías | En desarrollo, pero sin reclutar | Massachusetts General Hospital |
| Estudio de Ozanezumab (GSK1223249) versus placebo en el tratamiento de Esclerosis Lateral Amiotrófica | Todavía sin reclutar | GlaxoSmithKline |
| Estimulación transcraneal por corriente directa | Actualmente reclutando | Università degli Studi 'G. d'Annunzio' Chieti e Pescara |
| Incobotulinum Toxin A (Xeomin) para el problema de la sialorrea | Actualmente reclutando | Beth Israel Deaconess Medical Center |
| Tratamiento de toxinas para la sialorrea relacionada con la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS-TOX) | Actualmente reclutando | Hospices Civils de Lyon |
| Estudio de seguridad y eficacia de Creatina y Tamoxifeno en voluntarios con ELA | En desarrollo, pero sin reclutar | Massachusetts General Hospital |
| Seguridad y tolerabilidad de Anakinra en combinación con Riluzol en ELA | Actualmente reclutando | Berlin, Germany |
| Ensayo de Seguridad y eficacia de Rasagiline en pacientes con ELA | En desarrollo, pero sin reclutar | University of Kansas |
| Un ensayo de análisis controlado multicéntrico de seguridad y eficacia del carbonato de litio en individuos | En desarrollo, pero sin reclutar | Forbes Norris MDA/ALS Research Center |
| Extensión de un estudio abierto, de seguridad y tolerabilidad de KNS-760704 (dexpramipexole) | En desarrollo, pero sin reclutar | Knopp Neurosciences |
| Eficacia y tolerabilidad de Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA-ALS) | En desarrollo, pero sin reclutar | Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta |
| Glicósidos Totales de Cistanche (CTG) | Actualmente reclutando | Peking University |
| Eficacia y seguridad de YAM80 | En desarrollo, pero sin reclutar | Yoshino Neurology Clinic |
| FASE I/II | | |
| Estudio de seguridad y eficacia del tratamiento con células madre autólogas derivadas de médula espinal en Esclerosis Lateral Amiotrófica | En desarrollo, pero sin reclutar | Corestem, Inc. |
| Factores neurotróficos (MSC-NTF) secretados por células autólogas estromales de médula ósea en cultivo, en pacientes con ELA | En desarrollo, pero sin reclutar | Hadassah Medical Organization |
| El uso de células madre autólogas de médula ósea en ELA (Extensión CMN/ELA) | Actualmente reclutando | Fundacion para la Formacion e Investigacion Sanitarias de la Region de Murcia |
| Inhibición por Pyrimethamineb de SOD1 en ELA familiar | Actualmente reclutando | Weill Medical College of Cornell University |

Referencias:

http://www.als.net/ALS-Research/ALS-Clinical-Trials/?utm_source=contactology&utm_medium=email&utm_campaign=WhatsNextAfterDex

REAL DECRETO 1506/2012, DE 2 DE NOVIEMBRE, POR EL QUE SE REGULA LA CARTERA COMÚN SUPLEMENTARIA DE PRESTACIÓN ORTOPROTÉSICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Y SE FIJAN LAS BASES PARA EL ESTABLECIMIENTO DE LOS IMPORTES MÁXIMOS DE FINANCIACIÓN EN PRESTACIÓN ORTOPROTÉSICA

Organismo emisor:

•Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad;

Fecha de disposición:

02/11/2012

Publicado en:

•Boletín Oficial del Estado (Número: 265, 03/11/2012, Disposición nº 13647, Páginas: 77644-77655)

Resumen: Artículo 1. Objeto.

El objeto de este real decreto es fijar las bases para:

1.º Determinar el contenido y aportación de la cartera común suplementaria de prestación ortoprotésica.

2.º Establecer importes máximos de financiación para cada tipo de producto incluido en la prestación ortoprotésica.

Todo ello, con el fin de proporcionar una prestación más racional, equitativa y eficiente a los usuarios del Sistema Nacional de Salud.

Puede consultar el BOE del 03/11/2012:

• En la Web del BOE

Más información

Real Decreto 1506/2012, de 2 de noviembre, por el que se regula la cartera común suplementaria de prestación ortoprotésica del Sistema

Nacional de Salud y se fijan las bases para el establecimiento de los importes máximos de financiación en prestación ortoprotésica. (documento html)

Real Decreto 1506/2012, de 2 de noviembre, por el que se regula la cartera común suplementaria de prestación ortoprotésica del Sistema Nacional de Salud y se fijan las bases para el establecimiento de los importes máximos de financiación en prestación ortoprotésica. (documento html)

<http://sid.usal.es/leyes/discapacidad/17461/3-1-7/real-decreto-1506-2012-de-2-de-noviembre-por-el-que-se-regula-la-cartera-comun-suplementaria-de-prestacion-ortoprotésica-del-sistema-nacional-de-salud.aspx>

LAS MEDIDAS DE AUSTRERIDAD DE EUROPA COMPROMETEN "GRAVEMENTE" LOS DERECHOS DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD

Los 80 millones de discapacitados europeos corren un serio riesgo de caer en la pobreza, en la exclusión social y en la discriminación como consecuencia de las medidas de austeridad adoptadas por los gobiernos europeos. Así lo señala un estudio encargado por el Consorcio Europeo de Fundaciones para los Derechos Humanos y Discapacidad del Centro Europeo de Fundaciones, liderado por la Fundación ONCE.

El informe revela cómo "la tan reducida inversión en el bienestar y en los servicios sociales de algunos de los

estados miembro está resultando en un desproporcionado incremento en el número de personas con discapacidad que están perdiendo su trabajo, ayudas y accesos a servicios fundamentales".

El estudio se ha llevado a cabo por un equipo de investigadores europeos apoyados por expertos nacionales en seis estados de la Unión Europea y analiza el impacto concreto "en términos de trabajo, vida independiente, educación, atención primaria y asistencia- sobre los derechos de las personas con discapacidad.

"El estudio claramente demuestra que la crisis económica, junto con las decisiones políticas y sociales tomadas como consecuencia de la misma, están perjudicando seriamente los derechos fundamentales tanto civiles, políticos, sociales como económicos de las personas con discapacidad", advierte Miguel Ángel Cabra de Luna, co-presidente del Consorcio Europeo de Fundaciones sobre Derechos Humanos y Personas con Discapacidad.

En su opinión, ahora no es el momento de retroceder en el campo de las discapacidades "sino de aspirar a mejorar". "Ello significa colaborar más estrechamente los unos con los otros y buscar vías alternativas y creativas tales como la innovación social y los negocios sociales", añadió.

Según las principales conclusiones del estudio, un 21,1% de personas con discapacidad en la UE corren un riesgo de caer en la pobreza en comparación con aquellas personas sin discapacidad (14,9%).

Asimismo, el informe re-

NOTICIAS

coge cómo los ratios de pobreza aumentaron entre el año 2008 y el 2010 en varios países como en Irlanda (+26,16%), Dinamarca (+21,27%), Lituania (+21,01), España (+11,35%), Chipre (+8,11%), Hungría (+6,03%) y Malta (+5,10%). Además, la supresión, ya sea parcial o total, de servicios sociales se ha denunciado en Bulgaria, Grecia, Hungría, Irlanda, Portugal y Rumanía. Fusiones o reorganizaciones de dichos servicios también han sido denunciadas. Dichos servicios incluyen centros de guarderías, residencias, formación profesional, centros de rehabilitación, guarderías especializadas y colegios. El documento, presentado en el Parlamento Europeo de Bruselas, también recalca que existe una creciente tendencia a privatizar o externalizar los servicios sociales en Grecia, Hungría, Irlanda, Portugal y Rumanía.

<http://sid.usal.es/noticias/discapacidad/45874/1-1/las-medidas-de-austeridad-de-europa-comprometen-gravemente-los-derechos-de-las-personas-con-discapacidad.aspx>
Servimedia (08/11/2012)