

FUNDELA

Boletín Científico 49

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

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

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

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



DÍA MUNDIAL DE LA ELA

TODOS JUNTOS POR UN MUNDO SIN ELA

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

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

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

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

● **BOLETIN CIENTIFICO**

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

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

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

<http://www.fundela.es/colabora.asp?M=8>

Colaboradores voluntarios de este número:

Dr. Alberto García Redondo (Bioquímico, Unidad de ELA - Hospital 12 de octubre)
Dra. Elena Rodríguez García (Bioquímica - Voluntaria FUNDELA)
Dra. 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)

RESÚMENES DE ARTICULOS CIENTÍFICOS

Actualidad CLÍNICA

Actualidad GENÉTICA

Mecanismos de NEURODEGENERACION

34 SE RELACIONA LA PROFILINA-1 CON EL CITOESQUELETO Y LA AGREGACIÓN DE ARN EN LA ELA

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

12 MUTACIONES EN EL GEN MATRN 3 CAUSAN ELA FAMILIAR

18 MEJORES DIAGNÓSTICOS Y TEST PRONÓSTICOS SON UNO DE LOS PASOS HACIA LA OBTENCIÓN DEL MEJOR TRATAMIENTO PARA LA ELA

23 LAS CUATRO FASES DE LA PROTEINOPATÍA TDP-43

35 LA MUERTE EN UNA PLACA: LOS ASTROCITOS DE PACIENTES CON ELA INICIAN RÁPIDAMENTE LA NECROPTOSIS EN NEURONAS MOTORAS

05 LA ELA FAMILIAR ES MÁS COMÚN DE LO QUE SE PENSABA - ¿SE NECESITA UNA NUEVA DEFINICIÓN?

TMEM106B ES UN MODIFICADOR GENÉTICO DE LA DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL JUNTO CON LA EXPANSIÓN DE LA REPETICIÓN DEL HEXANUCLEÓTIDO EN C9ORF72

Pretratamiento Fase no clínica (en modelos animales)

25 UN PAPEL CITOPASMÁTICO PARA TDP-43

Modelos ANIMALES

06 UNA DIETA RICA EN CARBOHIDRATOS MEJORA LA EXPECTATIVA EN LA VIDA DE PACIENTES CON ELA

13 LA VARIANTE TREM2 DUPLICA EL RIESGO DE ELA

19 LA TREHALOSA RETRASA LA PROGRESIÓN DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA MEDIANTE EL AUMENTO DE LA AUTOFAGIA EN NEURONAS MOTORAS

26 TDP-43: UNA PROTEÍNA QUE PERDURA

37 EL RATÓN TDP-43 NO ES UN BUEN MODELO PARA PROBAR TRATAMIENTOS PARA LA ELA.

07 SEXUALIDAD Y DISCAPACIDAD

Tras la Búsqueda de BIOMARCADORES

20 UNA PEQUEÑA MOLÉCULA ACTIVADORA DE LA TRADUCCIÓN DEL TRANSPORTADOR DE GLUTAMATO EAAT2 PROPORCIONA NEUROPROTECCIÓN

27 ALTA SATISFACCIÓN EN LA COMUNIDAD CIENTÍFICA CON LOS AVANCES EN C9ORF72 PRESENTADOS EN EL SIMPOSIO SOBRE ARN

CONSIGAMOS QUE LOS ESTUDIOS CON RATONES FUNCIONEN: LA INVESTIGACIÓN "NO CLÍNICA" O PREVIA A LA CLÍNICA (ANTIGUAMENTE DENOMINADA "PRECLÍNICA")

08 RESULTADOS FINALES DEL ENSAYO EN FASE I - NEURALSTEM - EN ELA PUBLICADO EN ANNALS OF NEUROLOGY

15 MICROARN-206: UN CANDIDATO POTENCIAL EN CIRCULACIÓN PARA LA ELA

22 EL BLOQUEO DE UN MICROARN RALENTIZA LA MUERTE DE LA NEURONA MOTORA EN RATONES

29 LOS PARES ARN-ADN: ¿SON LA ESENCIA DEL DAÑO PRODUCIDO POR LAS REPETICIONES EN C9ORF72?

NOTICIAS

10 LA COMBINACIÓN DE EXOMAS-REDES DESCUBRE NUEVOS GENES EN LA ENFERMEDAD

16 UN PANEL DE BIOMARCADORES PREDICE UN CURSO LENTO O RÁPIDO EN LA ELA

23 LIBERACIÓN DE UN ANTICUERPO RECOMBINANTE DE CADENA SENCILLA CONTRA SOD1 MAL PLEGADA MEDIADA POR UN ADENOVIRUS ASOCIADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA

30 ¿LOS GRÁNULOS DE ARN DE FUS SON TAN ESTRESANTES?

32 ¿QUÉ HAY SOBRE FUS? EL NUEVO MODELO DE RATÓN ELA COMPLICA EL ASUNTO

CAMPAÑA PARA EL DÍA MUNDIAL DE LA ELA, 21 DE JUNIO

Nos hemos propuesto desde la Junta Directiva de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA y con el apoyo de todos sus miembros, tener como prioridad la realización de una campaña mundial de sensibilización para que la sociedad conozca que LA ELA EXISTE y que es necesaria una mayor aportación de recursos públicos y privados para investigar y mejorar la calidad de vida de sus afectados.

Queremos **UN MUNDO SIN ELA.**

Objetivos y enfoque de la campaña 2014

Sabemos que las asociaciones miembros de la Alianza de todo el mundo tienen algún contacto con un deportista, por lo que es importante conseguir un compromiso con atletas profesionales notables de cualquier deporte, como el rugby, fútbol, baloncesto, maratón, tenis o natación.

El objetivo de esta campaña del DIA MUNDIAL es aprovechar este apoyo. Estamos pidiendo a nuestros asociados, amigos, profesionales y personas cercanas a la ELA invitar a atletas destacados para compartir mensajes de ESPERANZA a través de fotos y/o vídeos de ellos mismos, durante todo el mes de junio que dura la campaña, apoyando a personas que viven con ELA/EMN.

Con esta campaña, a través de los medios sociales de comunicación, esperamos crear conciencia y conseguir fondos para apoyar los esfuerzos internacionales de las organizaciones que nos dedicamos a luchar por un MUNDO SIN ELA.

Durante el mes de junio, enviaremos logotipos, whatsapp con eslogan alusivo a la enfermedad, además del documento, que ya se envió el año pasado, con los derechos del paciente y los familiares que sufren ELA, para lo cual os rogamos que participéis en la divulgación de los mismos. Mientras a más personas llegue la información, estaremos más cerca de conseguir nuestros objetivos: divulgación de la enfermedad y de sus consecuencias sociosanitarias, con el fin de fomentar la donación económica para apoyar proyectos de investigación que nos lleven a un MUNDO SIN ELA.

Desde la Alianza entendemos que la mayoría de personas no tienen tiempo y a veces ni la capacidad, para participar en este tipo de campañas que se añaden a nuestras obligaciones diarias. Esta idea requiere la dedicación personal de un tiempo mínimo, esfuerzo, interés y capacidad para llevarla a cabo; por ello, le pedimos que si usted considera que no puede contactar personalmente con atletas de su país, participe en la divulgación de los mensajes a través de Twitter, Facebook, whatsapp o correo electrónico. También puede ponerse en contacto con la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA <http://www.alsmndalliance.org/programmes/global-day/global-day-2014/> . Allí se muestra un mensaje clave para los atletas, que puede descargar e imprimir como cartel en tamaño A4 para hacer fotos o vídeos y enviarlos por Facebook y Twitter. Por favor, tradúzcalo si lo requiere. Vamos a utilizar el hashtag # GlobalTeam de la Alianza Internacional, para demostrar nuestra solidaridad y que estamos unidos en la lucha mundial contra la ELA/EMN!!!!!!

Contamos con tu apoyo

Teresa Salas

Coordinadora de FUNDELA

Miembro de la junta directiva de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA

Actualidad CLÍNICA

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 (ELA) pueden cursar con afectación espinal o bulbar y es habitual que presenten síntomas típicos de ambas a lo largo del curso evolutivo de esta 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. La aparición de un neumotórax puede afectar a 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 monomiélico 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 sonda de gastrostomía percutánea, la paciente presentó episodio 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 computarizada 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 la paciente. La tomografía computarizada 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.

Referencia:

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).

LA ELA FAMILIAR ES MÁS COMÚN DE LO QUE SE PENSABA - ¿SE NECESITA UNA NUEVA DEFINICIÓN?

La esclerosis lateral amiotrófica se desarrolla más a menudo en las familias de lo que los científicos se pensaban originariamente. Los investigadores habían asegurado que el 5% de los casos de ELA se heredaban, siendo el resto esporádica, pero un artículo de *Neurology* del 7 de Enero eleva el porcentaje de ELA familiar (ELAf) a un 8.6%. Esto apoya otro estudio reciente que conduce a unas conclusiones similares, incluido uno que encuentra porcentajes de ELAf en adolescentes. Los investigadores están trabajando en desarrollar una definición estándar para la ELAf, que puedan utilizar los neurólogos en el diagnóstico y en el consejo de familias afectadas.

Como describen en el artículo de *Neurology*, el primer autor Summer Gibson y el autor senior Stefan Pulst aprovecharon una base de datos extensiva de la Universidad de Utah en la ciudad de Salt Lake City, EE.UU. Esta base de datos empezó con el registro detallado genealógico guardado por los colonos mormones desde principios de 1800 que se pasó a manos de la universidad en los años 70. La universidad unió estos registros a datos relacionados con la salud como registros de cáncer, estancias hospitalarias, y certificados de defunción. Aunque esta población empezó siendo pequeña y con algo de endogamia, la afluencia de emigrantes en Utah dio lugar a una población con herencia mezclada de origen europeo, sin una evidencia obvia de matrimonios consanguíneos persistente o un efecto fundador de los colonos iniciales. La base de datos incluye registros y certificados de defunción desde 1904 a 2009, habiéndose centrado los autores del estudio en estos. Gibson empezó por buscar en la base de datos personas que murieron de ELA. Encontrando 873 casos, calculando una incidencia de ELA de 1 en 800 en la población general. A continuación se preguntó cuántos familiares de primer grado – padres, hermanos e hijos – habían muerto de ELA. De 3531 parientes, 32 se ajustaban, dando un riesgo 5 veces mayor que las personas de una cohorte control, teniendo en cuenta el año de nacimiento, el género, el lugar de nacimiento dentro o fuera de Utah. Cuando Gibson examinó 9386 parientes de segundo grado – abuelos, tías, tíos y nietos – encontró 43 casos más, lo que supone un riesgo 3 veces mayor de ELA que los sujetos control. Otros parientes, en tercer grado o mayor, como biznie-

tos, no tenían un riesgo mayor. Cuando Gibson definió la ELA familiar como cualquier caso con un afectado en segundo o primer grado, calculó que un 8.6% de casos eran familiares, más alto que el citado del 5%.

Estos números podrían estar subestimados. Los forenses rellenaban los certificados de muerte de forma diferente en 1900 de lo que lo hacen ahora. Durante los años 80, los registros empezaron a incluir más de una causa de muerte, aumentando la posibilidad de que la ELA estuviera incluida. Además, debido a la presencia de un centro de referencia especializado en ELA abierto en los años 90, probablemente se dio lugar a una mayor frecuencia de diagnósticos más precisos. Cuando restringió su búsqueda a 1990-2009, los porcentajes de ELA y ELAf aumentaron sustancialmente. El riesgo total de ELA (familiar y esporádica) aumentó a 1 de 391, comparables a las tasas de otros estudios y el riesgo de los parientes en primer grado de 5 a 7 veces que los controles. Sin embargo, en esa pequeña cohorte había demasiados pocos parientes de segundo grado afectados para realizar cálculos posteriores sobre los índices globales de ELAf.

Gibson espera que los datos de la base de Utah proporcionen el punto de referencia de estudios futuros sobre cómo se relaciona la ELA con otras enfermedades. Por ejemplo, algunas evidencias muestran que niveles bajos de ácido úrico aumenta el riesgo de ELA. Gibson hipotetiza con que altos niveles de ácido úrico podrían reducir el riesgo, igual que parece ocurrir en la enfermedad de Parkinson. Planea buscar a personas tratadas de gota, enfermedad debida a un alto nivel de ácido úrico, para ver si la posibilidad de contraer ELA fuese inusualmente baja. Otra enfermedad que podría correlacionarse con ELA podría ser la demencia frontotemporal, que a menudo se presenta junto con la ELA o en familiares, particularmente en el caso de pacientes con ELA familiar que tienen una expansión en el gen C9orf72. Sin embargo la demencia frontotemporal no aparece en los certificados de defunción por lo que no pudo ser considerado en el actual trabajo.

Los hallazgos no sorprendieron a otros investigadores del campo. Confirma lo que otros grupos encontraron que las tasas de ELA familiar son más altas que lo que los estudios previos habían sugerido. La tasa de ELAf en Utah era de hecho inferior a alguna otra publicación, que encontró un riesgo relativo de 8 a 10 veces mayor en la población general. Orla Hardimam y su equipo combinaron entrevistas a pacientes

con la búsqueda en certificados de defunción para encontrar que el 16% de los casos de ELA eran familiares en Irlanda.

¿Qué significan estas estadísticas para las personas con ELA y sus familias? Debido a que la ELA es rara, incluso un incremento en el riesgo seguiría siendo bastante bajo, por lo que los parientes de pacientes no deberían preocuparse demasiado. El estudio de Gibson sugiere que los parientes en tercer grado de pacientes o más lejanos, no tienen un riesgo superior de enfermar que la población general. Sin embargo, la identificación de algún gen conocido de ELA podría suponer un aumento considerable de riesgo para parientes cercanos.

Los investigadores y los neurólogos creen que podría ser útil una mejor definición para la ELAf. La mayoría de los médicos están de acuerdo con que se debería sospechar la enfermedad familiar cuando una persona con ELA tiene un familiar en primer o segundo grado con la misma enfermedad. Sin embargo, los neurólogos a menudo están en desacuerdo en el caso de familias específicas. El grupo de Hardiman reunió a 95 neurólogos, presentándoles diferentes pedigrís, y encontraron que los médicos a menudo estaban divididos en el diagnóstico de un determinado pariente con ELAf.

En el congreso de la Federación Mundial de Neurología en Chicago en 2012, los neurólogos debatieron la posibilidad de establecer un consenso para mejorar la definición. Se apoyó el sistema propuesto por el equipo de Hardiman que divide los casos de ELAf en tres categorías definitiva, probable y posible. Esta clasificación es como la propuesta por McKahn en 1984 en los criterios de Alzheimer. Además de describir las fases clínicas, en esta definición de ELA familiar, la confirmación de la presencia por secuenciación de un gen relacionado con ELA conocido podría indicar una ELAf definitiva, tres o más parientes afectados podrían constituir una ELAf probable y dos miembros de una familia con ELA podría constituir un diagnóstico posible de ELAf.

Referencia:

Dance, A. "Familial ALS More Common Than Thought—Do We Need a New Definition?". *The ALS Forum*. 10 de Enero de 2014. http://www.researchals.org/page/4746/12611/0/2/?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol.+98.&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

Gibson SB, et al. *Familial clustering of ALS in a population-based resource*. *Neurology*. 2014 Jan 7;82(1):17-22.

UNA DIETA RICA EN CARBOHIDRATOS MEJORA LA EXPECTATIVA EN LA VIDA DE PACIENTES CON ELA

Ya había indicios del papel importante que tenía la alimentación sobre la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), los datos de un ensayo piloto realizado en unos pocos pacientes demuestra que una dieta hipercalórica puede mejorar la supervivencia, con lo cual se confirma el papel de la nutrición en el manejo de esta enfermedad. Este estudio fue realizado en el Hospital General de Massachusetts, en EE.UU., con 24 pacientes con ELA y proporciona las evidencias necesarias para afirmar que una alimentación hipercalórica -principalmente carbohidratos- en estos pacientes es segura y lo más importante, aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida.

Y aunque el pequeño tamaño del ensayo indica que los resultados deben ser interpretados con cautela, los autores son optimistas y creen que una mejor nutrición podría marcar una diferencia significativa para los pacientes con ELA. "Estamos particularmente entusiasmados porque estos resultados proporcionan la primera evidencia preliminar de que una intervención dietética puede mejorar la expectativa de vida en la ELA", afirma Anne-Marie Wills, coordinadora del estudio que se publica en *The Lancet*.

Los pacientes con ELA suelen perder una cantidad significativa de peso, tanto porque sus músculos se atrofian por falta de uso como porque son físicamente incapaces de consumir suficientes calorías para mantener el peso.

Algunos estudios habían sugerido que un apetito reducido y un nivel metabólico elevado también pueden contribuir a la pérdida de peso. Por lo general, a medida que la enfermedad avanza se recomienda la nutrición complementaria a través de una sonda que suministra el alimento directamente al estómago; sin embargo, hay poco consenso acerca de cuándo debe comenzar la alimentación enteral o por sonda (directa al estómago).

Los investigadores saben desde hace más de 15 años que la desnutrición se asocia con una menor supervivencia de los pacientes con ELA y muchos estudios posteriores confirmaron que los pacientes que pesan más parecen vivir más y tienen una progresión más lenta. De hecho, estudios en animales han visto que aquellos con un alto contenido calórico gracias a una dieta alta en grasas aumentaron de peso y sobrevivieron más tiempo que los que llevaban una dieta normal.

Seguro y tolerable:

El estudio que ahora publica *The Lancet* fue di-

señado para probar la seguridad y la tolerancia de las fórmulas nutricionales ricas en calorías en pacientes con enfermedad avanzada. Llevado a cabo en 12 centros de Estados Unidos, la investigación reclutó a pacientes con ELA que habían perdido un porcentaje significativo de su peso corporal inicial y estaban recibiendo nutrición enteral. Los participantes fueron divididos en tres grupos: un grupo de control que recibió una fórmula nutricional diseñada para estabilizar el peso y dos grupos que recibieron fórmulas diseñadas para proporcionar el 125% de las calorías necesarias para mantener su peso. Una de las fórmulas de alto contenido calórico era rica en grasas y la otra en carbohidratos. Las dietas se siguieron durante 4 meses.

Transcurrido ese tiempo, los investigadores vieron que ninguno de los ocho participantes que recibieron una fórmula rica en carbohidratos había dejado el estudio por eventos adversos, mientras que uno de los seis que recibieron una dieta de alto contenido de grasa y tres de los seis en el grupo control dejaron el análisis debido a los eventos adversos. Además, los de la dieta rica en carbohidratos también ganaron una cantidad modesta de peso, mientras que los participantes del grupo control mantuvieron su peso. Los participantes que recibieron la fórmula alta en grasa en realidad perdieron peso, a pesar de que tomaron más calorías de las necesarias para mantener su peso.

Cinco meses después los investigadores observaron que ninguno de los pacientes del grupo de alto contenido de carbohidratos había fallecido, pero sí uno en el grupo de alto contenido de grasa y tres en el grupo de control, todos por insuficiencia respiratoria.

Y en cuanto a la seguridad, los resultados mostraron que ninguno de los eventos adversos que ocurrieron en cualquiera de los grupos de alto contenido calórico fueron cardiovasculares y la fórmula de alto contenido de grasa no se asoció con aumento del colesterol, además de que ninguna de las dietas altas en calorías provocó niveles anormales de glucosa en sangre o alteró los niveles de insulina.

"Esta estrategia nunca se había probado antes en la ELA y somos optimistas de que puede proporcionar una nueva terapia eficaz y barata para esta enfermedad devastadora", destaca Wills. Y añade que aunque el tamaño de la muestra fue pequeño, "somos optimistas acerca de los resultados, porque son consistentes con estudios previos en modelos de ratones con ELA que mostraron que las dietas hipercalóricas mejoran la supervivencia". Y concluye que este tipo de

intervención nutricional puede "ser una nueva manera de tratar y retrasar la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica, pero también podría ser útil en otras enfermedades neurológicas".

Referencia:

Wills AM, et al. "Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial." *Lancet*. 2014 Feb 27. "Una dieta rica en carbohidratos mejora la expectativa de vida en pacientes con ELA". ABC Salud. 28 de Febrero de 2014. <http://www.abc.es/salud/noticias/20140228/abci-esclerosis-lateral-caloras-201402271855.html>

SEXUALIDAD Y DISCAPACIDAD.

La sexualidad es un fenómeno complejo, tabú, difícil de hablar en la consulta, es un campo débil pero muy importante, que está relacionada con la belleza, el afecto, el amor y la identidad de género. La sexualidad no solo es erotismo, es también una relación filial, que genera placer, es un medio importante de comunicación. Sin embargo hay pocos estudios sobre la sexualidad en pacientes con ELA, de los cuales la mayoría se centran en la calidad de la salud sexual coital, pero hay pocos descritos sobre los problemas que se presentan, sobre todo con pacientes que pueden tener demencia con desinhibición en la conducta sexual.

La ELA no solo es una enfermedad funcional que altera el nivel motor, en menor medida altera el nivel cognitivo y casi siempre el nivel afectivo. Muchas familias, se disuelven bajo la tensión emocional de la enfermedad. Con demasiada frecuencia, las parejas de los pacientes con ELA sienten que están perdiendo la conexión con su propia vida, ya que casi todo lo ocupa la enfermedad, están agotados controlando las demandas del paciente.

Factores que impiden las relaciones sexuales normalizadas:

1. Síntomas físicos: dolor, fatiga, falta de movimiento, disnea, debilidad, calambres, demencia difusa.
2. Factores psicológicos: creencias, impacto emocional, autoestima, depresión, pérdida de espontaneidad, dependencia (pérdida de la individualidad), falta de atención, ansiedad generalizada, apatía.
3. Factores motivaciones y tipos de afronta-

miento: reducción de habilidades posturales, posiciones no confortables, camas o cuartos separados.

4. Trastornos de imagen corporal, sentimientos de desagrado hacia sí mismo y hacia la pareja.

Consecuencias

- Falta de excitabilidad y pérdida global interés en el sexo, salvo pacientes con desinhibición conducta sexual.
- Pérdida situacional del deseo indica conflicto marital. Los estudios sugieren: el diagnóstico de una enfermedad no produce trastornos maritales en parejas felices, pero puede exacerbar conflictos ya existentes.
- Comunicación disminuida en estos asuntos íntimos, cuando no hay aprendizaje de habilidades de afrontamiento (conspiración de silencio)

Sugerencias

- Tomar la iniciativa en el tema que el paciente ignora, niega o le avergüenza.
- Evaluar antes, durante y después de los tratamientos.
- Explorar hábitos, conductas, sentimientos, necesidades, actitudes hacia la sexualidad, en relación con enfermedad y pareja.
- Ser respetuoso y delicado en el interrogatorio, considerando ideas morales, educación y ética.
- Avanzar en la medida que el paciente da señales de interés por el tema.
- Considerar de forma constructiva que la disfunción sexual es tratable y no siempre curable.
- Explorar mecanismos para canalizar la sexualidad afectada o infructuosamente tratada.
- Los profesionales deben desarrollar unas fuertes y activas relaciones con sus pacientes y trabajar con ellos para llegar a soluciones creativas en este asunto. Las parejas necesitan alguien con quien hablar, un lugar para compartir lo difícil y tenso de sus días, ya que sin querer los pacientes se han vuelto unos quejicas egocéntricos de su propia patología.
- La Psicoterapia individual para los cónyuges, puede ser tan necesaria como lo es para los pacientes, ya que va a ayudar a prevenir problemas sexuales, falta de comunicación, inhibición de deseos, frus-

tración por la evitación de los mismos.

Conclusiones

- Lo individual, psicosocial, cultural y creencias influyen en la expresión de la sexualidad y sus trastornos, por lo cual es importante tomar en cuenta el país de origen, estrato socioeconómico, cada paciente, cada profesional, cada persona.
- La ELA no disminuye necesariamente el interés sexual, incluso, puede acrecentarse la necesidad de cercanía física, reconocimiento de ser sexualmente deseable, aún cuando sea imposible el coito
- Obvio que existen limitaciones: tensión, efectos secundarios de tratamientos, falta privacidad, debilidad, deterioro creciente, temores del cónyuge a hacer daño o solicitar algo indebido PERO estimular conductas sexuales alternativas, que sin representar maltrato, vergüenza o humillación por lástima, ofrezcan posibilidades placenteras: cercanía física no genital, demostraciones de afecto, miradas, caricias, sonrisas de amor que compensen la falta de una ejecución sexual.

Referencia:

*Teresa Salas. Hospital Carlos III. Madrid (España)
Monica Cattani, miembro de AISLA (Italia). Conferencia presentada en la reunión de la Alianza de Asociaciones de ELA. Diciembre 2013.*

RESULTADOS FINALES DEL ENSAYO EN FASE I – NEURALSTEM – EN ELA PUBLICADO EN ANNALS OF NEUROLOGY

Neuralstem, Inc. (NYSE Amex: CUR) anunció que los resultados finales del ensayo de seguridad de Fase I en el que se emplean células madre NSI-566 de la médula espinal en el tratamiento de la ELA se han publicado en la revista, "Annals of Neurology".

En el artículo se han actualizado los resultados de la fase I de datos provisionales, para incluir los datos de los últimos seis pacientes en el ensayo. Estos seis pacientes fueron los primeros en recibir trasplante de células madre cervicales. Tres de ellos también fueron los primeros en ser trasplantados a lo largo de la toda la longitud de su médula espinal, tanto en la zona lumbar como en la región cervical.

Los resultados mostraron que las células madre de la médula espinal humana NSI-566 pueden ser trasplantadas de forma segura tanto en la zona lumbar como en los segmentos de médula cervical y no acelera la progresión de la enfermedad, lo que justifica un estudio adicional sobre dosificación y eficacia terapéutica. Además, los investigadores fueron capaces de identificar márgenes terapéuticos potenciales, sugiriendo que un mayor número de inyecciones, así como inyecciones múltiples, son mejores y pueden aumentar tanto la duración como la magnitud de los beneficios.

Desde la conclusión de la Fase I, el ensayo ya ha progresado a la fase II en tres centros y el tratamiento de tres de las cinco cohortes de fase II se ha completado. Porque, aunque se trataba de un ensayo de fase I, se recogieron datos de resultados funcionales con el fin de evaluar la seguridad, realizando análisis secundarios de estos datos como un medio para obtener una perspectiva de cómo el trasplante celular afecta a las tasas de progresión de la enfermedad y de informar de los resultados para valorar estrategias en ensayos futuros.

Se calcularon las tasas de progresión prequirúrgicas de la enfermedad para las diferentes medidas de resultado funcionales para crear las curvas correspondientes para cada paciente, pudiendo determinar si los puntos de datos post-quirúrgicos, a los 6, 9, 12 y 15 meses, mejoraban la predicción. También se realizaron los análisis para determinar cuáles, si los hubiese, eran los resultados funcionales evaluados más estrechamente correlacionándolos con la puntuación de la escala funcional de progresión de ELA ALSFRS-r.

La comparación de los datos de los resultados en los puntos de resultados valorados en el grupo E (pacientes que recibieron tanto inyecciones lumbares como cervicales) reveló mejoras en un número importante de medidas a los 6, 9, 12 y 15 meses después de la cirugía. En general, el 50% de las pacientes en el ensayo mostraron una mejoría en las múltiples medidas clínicas en los mismos puntos de tiempo. Asimismo, se encontró que una medida de la fuerza de agarre se correlacionaba más estrechamente con las puntuaciones globales ALSFRS-r.

Por último, se realizó un análisis para identificar el periodo de mayor actividad biológica de las células inyectadas en los pacientes que recibieron inyecciones tanto lumbares como cervicales. Este análisis revela que los períodos de máximo beneficio se correlacionan con las dos intervenciones quirúrgicas. Es importante destacar que,

como la "curva en forma de campana" asociada a cada intervención es probablemente debido a la progresión de la enfermedad, el aumento de la dosis total de células y la aplicación múltiple de estas células madre, puede aumentar tanto la duración como la magnitud del beneficio potencial. Están aplicando este régimen de dosificación en el ensayo en marcha de Fase II.

La realización de este estudio de fase I es un hito importante para el ensayo de la terapia con células madre intramedular para la ELA. Se ha demostrado que el procedimiento es seguro tanto para las inyecciones en la zona lumbar como en la cervical, lo que permite seguir adelante con un programa agresivo para probar si este tratamiento va a mejorar el curso de la enfermedad en pacientes con ELA.

Este artículo es el primer informe de trasplante doble intramedular cervical de células madre neurales en sujetos con ELA. Las células trasplantadas ofrecen un medio para reemplazar las células perdidas, proporcionar apoyo neurotrófico y mejorar el microambiente enfermo. La capacidad para inyectar directamente las células en las regiones cervicales de la médula espinal representa un avance significativo en el campo de la terapia celular.

Acerca de Neuralstem

La tecnología patentada de Neuralstem permite la producción de células madre neurales del cerebro y la médula espinal en cantidades comerciales, y la capacidad de controlar la diferenciación de estas células en células neuronales humanas, fisiológicamente maduras y células gliales. La terapia con células madre de Neuralstem NSI-566 de la médula espinal derivados se encuentra en Fase II de ensayos clínicos para la ELA. Neuralstem ha sido designado con la denominación de medicamento huérfano por la FDA para su terapia de células madre adultas en ELA. Además de la ELA, la compañía también está empleando su plataforma de terapia con células NSI-566 en otras principales enfermedades del sistema nervioso central, que incluye lesiones en la médula espinal y accidentes cerebrovasculares isquémicos. La compañía ha recibido aprobación de la FDA para iniciar un ensayo de seguridad de Fase I en lesión medular crónica. Neuralstem también mantiene la capacidad de generar líneas neuronales humanas estables a partir de células madre adecuadas para el cribado sistemático de grandes bibliotecas químicas. A través de esta tecnología de detección patentada, Neuralstem ha descubierto y patentado compuestos que pueden estimular la capacidad

del cerebro para generar neuronas, y posiblemente revertir patologías asociadas a ciertas condiciones del sistema nervioso central. La compañía ha completado un ensayo de fase I de seguridad para evaluar NSI-189 – su primer candidato molecular neurogénico, para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD). Indicaciones adicionales podrían incluir lesión traumática del cerebro (TBI), la Enfermedad de Alzheimer y el trastorno de estrés postraumático (TEPT).

Referencia:

Feldman El. "Intraspinal neural stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: Phase 1 trial outcomes." *Ann Neurol.* 2014 Feb 7 "Final Results Of Neuralstem Phase I Stem Cell Trial In Amyotrophic Lateral Sclerosis Published In *Annals of Neurology.*" *The Wall Street Journal.* 17 de Marzo de 2014. <http://online.wsj.com/article/PR-CO-20140317-905612.html>.

LA COMBINACIÓN DE EXOMAS-REDES DESCUBRE NUEVOS GENES EN LA ENFERMEDAD

Quizás los estudios de asociación genómica (GWAS) han aportado ya todos los genes relacionados con Alzheimer que han podido, por esta razón los científicos están desarrollando nuevos métodos. En el Science del 31 de Enero un grupo de laboratorios dirigidos por Joseph Gleeson de la Universidad de California en San Diego, describieron cómo la combinación de la secuenciación de los exomas y las redes de interacción génica identificaron 18 nuevos genes que causan paraplegia espástica hereditaria (PEH o HSP en inglés), un grupo raro de enfermedades del movimiento, que cursan con degeneración de neurona motora igual que los casos de ELA.

La red, o "PEHoma" (HSPome en inglés) comprende cerca de 600 proteínas que representan las rutas biológicas que están más afectadas por la enfermedad. Incluyen procesos como tráfico de proteínas y degradación, biología lipídica, que a su vez están implicadas en otras enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (EA), el Parkinson (EP) o la ELA. De hecho, los análisis mostraron que el PEHoma solapaba con genes conocidos para EA, EP y ELA. Esto indica que las enfermedades neurodegenerativas más comunes comparten redes y vulnerabilidades celulares similares. En ciertos aspectos es necesario

pensar sobre ellas menos como enfermedades individuales y más como un problema de susceptibilidad neuronal.

Este estudio constituye lo que sea quizá sea el análisis genético más completo de la enfermedad neurológica PEH y muestra no sólo el poder de los análisis exhaustivos genéticos en la identificación de las redes patogénicas implicadas en esta enfermedad, sino también el potencial que tiene al informar acerca de cómo trabajar fuera de la enfermedad en cuestión. En un futuro cercano, muchos laboratorios tendrán a sus expertos informáticos estudiando esto.

Para muchas enfermedades neurodegenerativas, GWAS ha permitido encontrar la mayoría de las variantes más comunes que contribuyen como un pequeño riesgo a padecer la enfermedad. Sin embargo, GWAS típicamente no puede identificar variantes menos comunes que confieren un riesgo moderado o más alto. Clásicamente estas variantes se han encontrado realizando secuenciaciones genéticas más exhaustivas dentro de familias afectadas. En la actualidad han surgido un montón de iniciativas para realizar la secuenciación de exomas o genomas completos en busca de nuevos genes.

Gleeson y sus colaboradores querían usar este tipo de estrategias para encontrar variantes genéticas responsables de PEH, un grupo heterogéneo de enfermedades de la neurona motora caracterizada por la pérdida de la función del tracto corticoespinal. Eligieron 55 familias con altas tasas de endogamia donde la enfermedad se heredaba de una forma autosómica y recesiva. Los autores secuenciaron los exomas, esto es, todas las regiones que se expresan del genoma (las secuencias que dan lugar a la estructura primaria de las proteínas, también llamadas secuencias codificantes) en dos miembros de cada familia. Buscaron en regiones en homocigosis (regiones con la misma secuencia en ambos alelos, el procedente del padre y el procedente de la madre) variantes raras de genes que segregaban con la enfermedad y que podrían inactivar la proteína codificada. Mediante este método, encontraron genes PEH conocidos en un tercio de las familias y 15 nuevos genes candidatos en otro 40% de las familias. Uno de los mayores desafíos en estos hallazgos génicos es probar que una variante asociada con un estado clínico de la persona causa su enfermedad. Para validar esos 15 genes, los autores buscaron la misma variante en 200 pacientes adicionales. Encontraron 5 de los candidatos. Además, los knockdown (inhibición de esos del gen) de algunos de los

otros en pez cebra provocaban problemas de movimiento, sugiriendo que estos genes podrían contribuir a PEH.

Los autores construyeron una red de interacciones génicas mediante combinación de 43 genes conocidos que producían HSP y los 15 nuevos candidatos. Los análisis mostraron que los genes estaban significativamente más relacionados que lo que se esperaría al azar, apoyando la idea de que actúan en rutas biológicas comunes. Para expandir la red, los autores buscaron proteínas que se conocen que se unen al conjunto PEH en bases de datos de interacciones proteicas como HumanNet y STRING. Estas búsquedas devolvieron un PEHoma de 589 proteínas.

Pensando que estas proteínas podrían desempeñar un papel en la enfermedad, re-examinaron las secuencias de los exomas en busca de mutaciones en esos genes adicionales y encontraron 3 candidatos más que a ellos inicialmente se les habían escapado. Uno de esos genes estaba mutado en dos familias PEH por separado, un segundo producía defectos en la medula espinal en ratones knockout y el tercero se identificó recientemente como una causa dominante de PEH, sugiriendo estos tres hallazgos que representan genes PEH genuinos.

La red PEHoma señala unos cuantos procesos biológicos que parece que están implicados en la enfermedad. Incluyen tráfico de proteínas, clasificación de endosomas y degradación de proteínas, procesos que ya habían sido implicados en Alzheimer, Parkinson, ELA, y DFT. Otros procesos de interés se relacionaban con el metabolismo de lípidos, desarrollo de axones y sinapsis y metabolismo de purinas. Posteriores análisis mostraron similitudes entre el PEHoma y los conjuntos de genes conocidos de riesgo para Alzheimer, Parkinson y ELA, pero no con enfermedades neurológicas del desarrollo, sugiriendo mecanismos comunes de neurodegeneración.

Las similitudes entre mecanismos en diferentes enfermedades neurodegenerativas se producen repetidamente, por ejemplo la homeostasis de calcio se encuentra alterada en la enfermedad de Alzheimer y en las ataxias. Estos defectos moleculares nos dan pistas sobre las bases de la vulnerabilidad neuronal selectiva.

Los autores están de acuerdo en que el método que describen en este artículo podría funcionar bien en enfermedades hereditarias recesivas, pero podría ser complicado de aplicar a enfermedades con herencia dominante o incompleta, como el Alzheimer. En la mayoría

de los casos, los investigadores no pueden obtener genes candidatos buscando variantes en homocigosis, aunque existen algunas excepciones. Incluso así, los investigadores apoyan entusiasmados la idea de construir las redes de interacción de genes conocidos en enfermedades para usarlos como guía en los descubrimientos. Podría ser un método útil para priorizar los mejores candidatos de los estudios de asociación genómica "GWAS".

Las bases de datos de interacciones proteicas continuarán mejorando y las estrategias empleadas en estudios como éste llegarán a ser muy útiles. Aunque aplicar una estrategia similar en Alzheimer podría ser más complicada, la idea podría ser empleada para aprender más sobre la enfermedad.

Varios grupos ya están adoptando estas estrategias, por ejemplo se están realizando análisis de redes centradas en el gen de TREM2, el cual ha revelado rutas comunes inflamatorias que parece que afectan a la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y enfermedades de la neurona motora. Las similitudes entre las rutas etiológicas de las diferentes enfermedades neurodegenerativas han constituido una vieja discusión que ha ganado una nueva visión con la disponibilidad de tecnologías genéticas de nueva generación. Se confirma que estos hallazgos serán la base de diferentes líneas de investigación en los procesos neurodegenerativos en un futuro próximo.

Referencia:

Bowman M. "Exome–Network Combination Uncovers New Disease Genes". *The ALS Forum*. 31 de Enero de 2014. http://www.researchals.org/page/4746/12657/?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol.+98.&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email#sthash.ajq3bFGW.dpuf
Novarino G, et al. "Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders." *Science*. 2014 Jan 31;343(6170):506-11.

Actualidad GENETICA

MUTACIONES EN EL GEN MATRIN 3 CAUSAN ELA FAMILIAR

Continuamente se presta mucha atención a los genes causales de la ELA basándose en que el conocimiento de la patofisiología subyacente a la degeneración de la neurona motora proporciona dianas potenciales para el desarrollo de terapias. Actualmente se conoce tan sólo la etiología genética de dos tercios de las formas familiares de la ELA y de un 11% de las formas más comunes de ELA esporádica (considerada de origen no genético). Sin embargo, el descubrimiento de más genes permite un mapeado más completo de las rutas celulares afectadas en esta enfermedad. En el trabajo publicado en EE.UU. en el número de la revista *Nature Neuroscience* de Marzo por el grupo de Brian Traynor, perteneciente al Instituto Nacional del envejecimiento/ Instituto Nacional de la Salud en Bethesda, Maryland, identificaron nuevas mutaciones en el gen MATR3 en familias con ELA. MATR3 es una proteína de unión a ARN y ADN que interacciona con TDP-43, una proteína relacionada tanto con la ELA como con la demencia frontotemporal (DFT).

Los investigadores emplearon la secuenciación de exomas a una familia de ascendencia europea en la que se habían diagnosticado varios individuos con ELA y demencia con el objetivo de identificar la mutación causante. El exoma es el conjunto de toda la secuencia genética (de las moléculas de ADN de una persona) que posee un "significado" directo, es decir, que se traducen directamente en proteínas. También se llama "secuencia codificante".

La variante de MATR3 encontrada no estaba presente en 5190 sujetos normales (grupo control) genotipados en el laboratorio. A continuación para determinar la frecuencia de mutaciones en MATR3 como causa de ELA, se analizaron los datos de la secuenciación de exomas de 108 casos de ELA familiar. De nuevo, ninguna de las mutaciones encontradas estaba presente en las bases de datos de polimorfismos consultadas (bases de datos en las que están presentes todas las variaciones en la secuencia del genoma humano encontradas hasta la fecha y consideradas como normales en la población general). Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar

la patogenicidad de estas variantes. Se han descrito distintos efectos de las diferentes mutaciones en este mismo gen en otras enfermedades neurodegenerativas. Además la pérdida de un efecto de las mutaciones en la interacción entre MATR3 y TDP43 no implica necesariamente su patogenicidad, es posible que estas mutaciones afecten otros procesos celulares de un modo que no hayan sido detectados en los ensayos realizados. Las variantes encontradas en MATR3 se encuentran distribuidas a lo largo de toda la longitud de la proteína, quizás en diferentes dominios cercanos. De hecho, se han asociado varias funciones con MATR3, incluidas el procesamiento de ARN, la retención de ARN hipereditado, el silenciamiento de genes a través de la interacción con los complejos que contienen proteínas argonauta, la organización de la cromatina y la mediación de la muerte de la célula neuronal en respuesta a la activación del receptor de glutamato tipo NMDA. Será necesario resolver la base estructural de todas estas funciones en futuros estudios. Resumiendo, los datos genéticos obtenidos por los investigadores han identificado mutaciones del gen MATR3 como causa poco común de la ELA familiar, ampliando el fenotipo asociado con este gen además del anteriormente publicado en miopatía distal. Todo ello proporciona adicionalmente información a cerca de la importancia del metabolismo del ARN en esta enfermedad neurodegenerativa.

Referencia:

Johnson JO et al. "Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis." *Nat Neurosci.* 2014 Mar 30.

TMEM106B ES UN MODIFICADOR GENÉTICO DE LA DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL JUNTO CON LA EXPANSIÓN DE LA REPETICIÓN DEL HEXANUCLEÓTIDO EN C9ORF72

La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) es la segunda causa de demencia en individuos mayores de 65 años. El subtipo más común es la degeneración lobular frontotemporal con inclusiones de TDP-43 (DLFT-TDP). Mediante estudios de asociación genómica (GWAS) se identificó a TMEM106B con un factor de riesgo para la DLFT-TDP. En publicaciones previas se había demostrado

que *TMEM106B* es un modificador genético de la DLFT-TDP causada por mutaciones en progranulina (*GRN*), asociándose el alelo rs1990622 de *TMEM106B* a una edad de inicio de la enfermedad más temprana. Por otro lado, la expansión de la repetición del hexanucleótido en *C9orf72* se ha relacionado recientemente con la DLFT y la ELA, siendo la causa genética más común para ambas enfermedades neurodegenerativas.

En el artículo publicado en la revista *Acta Neuropathology* este Enero por Gallagher de la Universidad de Pensilvania (Filadelfia, EEUU) y colaboradores mostraron, sorprendentemente, que el genotipo que confiere un mayor riesgo de DLFT (alelo rs1990622 de *TMEM106B*) se asocia con una edad de inicio y muerte más tardía en los portadores de la expansión *C9orf72*.

Lo que es inusual en este caso es la direccionalidad del efecto genético modificador. Específicamente, el alelo *TMEM106B* asociado con el aumento en el riesgo de desarrollar DLFT-TDP (una edad más temprana de inicio en *GRN*+DLFT) parece que mejora el fenotipo de la enfermedad (asociándose a una edad más tardía) en *C9orf72*+DLFT. Publicaron que el fenotipo rs1990622 afecta a la edad en una cohorte de pacientes DLFT (n=14) de un único emplazamiento, con el principal alelo correlacionado con una edad de muerte tardía (p=0.024). Se hizo una réplica en cohortes de 30 emplazamientos internacionales (n=75) obteniéndose el mismo resultado, el alelo se relacionaba con una edad posterior de muerte (p=0.0016) y una edad más tardía de inicio (p=0.019). Por el contrario el genotipo *TMEM106B* no afecta a la edad de inicio o muerte en 241 de DLFT negativos para mutaciones *GRN* o expansiones en *C9orf72*.

La función de *C9orf72* y su papel en la enfermedad son actualmente temas de investigaciones en curso. A nivel neuropatológico, los casos de DLFT y ELA positivos para la expansión de *C9orf72* muestran una patología TDP-43 que evoca la DLFT positiva para *GRN*. Se ha publicado que el genotipo *TMEM106B* influye en los niveles de progranulina en plasma en individuos sanos y en individuos *GRN*+DLFT, asociando el principal alelo rs1990622 con el descenso de la expresión de progranulina. El grupo investigador valoró si existía alguna relación en los niveles de progranulina en los portadores de la expansión *C9orf72*, no encontrando

diferencias significativas, y sugiriendo que la expansión *C9orf72* pudiera interrumpir el mecanismo por el que *TMEM106B* afecta a los niveles circulantes de progranulina. Este efecto podría ser un ejemplo de un fenómeno general de epistasis, en el cual una variante genética es beneficiosa en algunos fondos genéticos pero deletérea en otros. La epistasis observada entre *TMEM106B* y *C9orf72* sugiere que estas dos proteínas podrían tener funciones convergentes en la patofisiología de la DLFT-TDP. Curiosamente, *TMEM106B* se ha relacionado con la ruta endosomal-lisosomal y la proteína *C9orf72*, sin caracterizar todavía, se relaciona estructuralmente con los miembros de la familia de proteínas DENN cuya función en la regulación de RabGTPasas regulan el tráfico en membrana necesarios para un correcto funcionamiento de la ruta endosomal-lisosomal. En resumen, los autores demuestran que *TMEM106B* es el primer modificador genético publicado en la DLFT relacionada con la expansión *C9orf72*. Sugiriendo una relación insospechada anteriormente entre estas dos proteínas en la patofisiología de la enfermedad y abriendo nuevas direcciones para el hallazgo de terapias modificadoras de la enfermedad.

Referencia:

Gallagher, MD et al. "TMEM106B is a genetic modifier of frontotemporal lobar degeneration with C9orf72 hexanucleotide repeat expansions." *Acta Neuropathol.* 2014 Jan 19.

LA VARIANTE TREM2 DUPLICA EL RIESGO DE ELA

Se ha añadido la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) a la lista de enfermedades neurodegenerativas para las que el gen inmunomodulador TREM2 es un factor de riesgo. En la revista *JAMA Neurology*, los investigadores dirigidos por Matthew Harms de la Universidad de Washington en St. Louis, publicaron el 17 de febrero que las personas que portan una copia de la variante R47H de *TREM2* presentan más del doble de probabilidad de desarrollar ELA.

Este hallazgo es muy provocativo y convincente, y será interesante ver si se puede confirmar en otros estudios. Los hallazgos podrían subrayar la importancia del papel

de la microglía -los macrófagos cerebrales residentes que se sabe que expresan *TREM2*- evitando la neurodegeneración.

Los investigadores crearon un gran revuelo en 2012, cuando se informó que las personas que portaban una copia de la mutación R47H tienen el triple de probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, poniendo *TREM2* a la par con el factor de riesgo genético más fuerte para la enfermedad de Alzheimer esporádica, ApoE4. *TREM2* previamente se había relacionado con la demencia frontotemporal y en los últimos años los científicos identificaron la variante como un factor de riesgo para el Parkinson.

Teniendo en cuenta esta idea, el primer autor Janet Cady y sus colegas buscaron una relación entre la variante *TREM2* R47H y la ELA. A partir de una cohorte de blancos, no hispanos que reciben atención en las unidades de ELA en los Estados Unidos, genotiparon 1848 controles y 920 personas con la enfermedad. Los pacientes tenían una probabilidad siete veces mayor de portar la variante *TREM2*. Sin embargo, cuando los investigadores incluyeron 25.023 controles de varias cohortes europeas, además de la ELA y muestras control de un estudio previo más pequeño no se pudo encontrar esta correlación, y analizando el conjunto de datos más amplio, el riesgo se redujo 2,4 veces - en consonancia con el aumento en el riesgo observado para la enfermedad de Alzheimer. ¿Cómo podría esta variante causar la enfermedad? Los investigadores trataron de determinar si la expresión de *TREM2* cambia en la ELA. Debido a que la mutación R47H es poco frecuente, se analizaron los niveles de *TREM2* en pacientes con copias normales del gen. Cady encontró que la expresión de *TREM2* se elevó casi tres veces en muestras postmortem de médula espinal de 18 pacientes. Los ratones transgénicos que expresan la mutación SOD1-G93A, una causa de ELA familiar, tenían 13 veces más ARN de *TREM2* en la médula espinal que la que tenían sus compañeros de camada no transgénicos. Tomados en conjunto, los resultados sugieren que la expresión de *TREM2*, o el número de células que expresan *TREM2*, aumenta en la médula espinal de pacientes con ELA. Queda por determinar si la variante R47H altera esta expresión.

Tampoco está claro si la mutación afecta a la función de *TREM2*, o incluso qué tipo de célula está implicada en la mediación de los daños causados en la ELA. La Arginina

en posición 47 se encuentra en el dominio extracelular de la proteína y puede afectar a la unión del ligando, pero los ligandos de *TREM2* todavía no se han descubierto. La microglía desempeña un papel probablemente central, estas células utilizan *TREM2* de muy diversas formas, entre ellas engullendo las células muertas y moribundas, luchando contra la infección y apagando las respuestas inflamatorias potencialmente dañinas. La mutación puede afectar a cualquiera o a todos estos procesos.

Identificar el papel de *TREM2* en la ELA podría ayudar a los investigadores a entender la patología de las enfermedades neurodegenerativas, en general. Las mutaciones en *TREM2* predisponen a las personas a presentar una respuesta de microglía no regulada. Tener esta microglia desequilibrada por sí misma no causa la enfermedad, pero puede aumentar el riesgo.

Podría ser que a diferencia de otras exposiciones ambientales o genéticas que determinan el tipo de enfermedad que alguien puede desarrollar, las mutaciones en *TREM2* situarían la enfermedad sobre un abismo. Por ejemplo, las mutaciones en APP sólo causan Alzheimer, ni ELA, ni DFT o Parkinson. Harms tiene en mente determinar el papel que juega esta variante de *TREM2* en la severidad y la progresión de la ELA.

Referencia:

Cady J, et al. "TREM2 Variant p.R47H as a Risk Factor for Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis." *JAMA Neurol.* 2014 Feb 17.

Shugart, J. "TREM2 Variant Doubles the Risk of ALS." *The ALS Forum.* 19 de Febrero de 2014. http://www.researchals.org/page/news/12750?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+99+&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter+99&utm_medium=email

Tras la Búsqueda de BIOMARCADORES

MICROARN-206: UN CANDIDATO POTENCIAL EN CIRCULACIÓN PARA LA ELA

La ELA es una enfermedad letal de la neurona motora que debilita progresivamente las células neuronales que controlan la actividad muscular voluntaria. Se necesitan urgentemente biomarcadores para facilitar el diagnóstico de ELA y el pronóstico, que actúen como indicadores de la respuesta terapéutica en los ensayos clínicos, pudiendo de ese modo mejorar los resultados de los mismos. Los microARNs (miARNs) son pequeños modificadores postranscripcionales de la expresión génica que están frecuentemente alterados en algunas enfermedades. Además de su importante papel regulatorio en una gran variedad de procesos biológicos, los miARNs pueden liberarse a la circulación por tejidos afectados por la patología y mostrar estabilidad en los fluidos corporales. Debido a estas propiedades de los miARNs, en los últimos tiempos han recibido mucha atención por su papel potencial como biomarcadores mínimamente invasivos en enfermedades, así como por su coste-eficacia.

En un modelo de ratón con ELA que expresa la forma mutante de la superóxido dismutasa citosólica (SOD1-G93A) el músculo esquelético es uno de los primeros tejidos afectados por la toxicidad de SOD1. Para encontrar biomarcadores para la ELA, el grupo de la Dra. Rosario Osta y colaboradores de la Universidad de Zaragoza y el grupo del Dr. García Redondo del Instituto de Investigación Biomédica del Hospital 12 Octubre en Madrid (España), estudiaron las alteraciones en los niveles de miARN del músculo esquelético y plasma de ratones SOD1-G93A y posteriormente analizaron los niveles de miARNs afectados en el suero de pacientes humanos con ELA.

Primero estudiaron mediante microarrays cómo estaba afectada la expresión de distintos miARN en músculos vulnerables (rápidos) y resistentes (lentos) en ratones sintomáticos SOD1-G93A. Los miARN candidatos seleccionados de los datos obtenidos de los microarrays se investigaron individualmente mediante PCR cuantitativa en cinco grupos de ratones de edades desde el nacimiento hasta estadios terminales de la enfermedad (10-120 días), en los dos tipos musculares y

en circulación sanguínea.

Entre los cambios de estos miARN en varios grupos musculares en función de la edad/género (miARN-206, -1, -133a, -133b, -145, -21, -24), miR-206 fue el único alterado consistentemente durante el curso de la enfermedad (al variar a lo largo de la enfermedad sería un marcador pronóstico muy útil). En ambos sexos, el miARN-206 maduro se expresaba en músculos de contracción rápida preferiblemente afectados en el modelo SOD1-G93A, con una mayor expresión en los animales severamente más afectados. De manera importante, el miR-206 también estaba incrementado en la circulación de animales sintomáticos y en un grupo de 12 pacientes ELA analizados.

Los autores concluyen que los niveles de miR-206 se encuentran elevados en la circulación de ratones sintomáticos SOD1-G93A y posiblemente en pacientes ELA humanos. Aunque se requieren estudios a gran escala en pacientes ELA, miR-206 es un biomarcador candidato prometedor para la enfermedad de neurona motora. También sería de gran interés evaluar la aplicabilidad de estos miARNs como indicadores de respuesta terapéutica en ensayos clínicos y pruebas preclínicas.

Referencia:

Toivonen JM, et al. "MicroRNA-206: A Potential Circulating Biomarker Candidate for Amyotrophic Lateral Sclerosis." *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2).

LAS EXPLORACIONES DE PET DISTINGUEN PACIENTES CON ELA DE CONTROLES SANOS

La tomografía de emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa se muestra como una prueba de diagnóstico y pronóstico prometedora en la ELA, de acuerdo con los nuevos hallazgos publicados online el 10 de marzo en la revista *JAMA Neurology*.

"Si se hace una FDG-PET en pacientes que se presentan con un presunto diagnóstico de ELA, esta prueba tiene una sensibilidad muy alta para recoger los cambios en las áreas perirolandica y en la corteza prefrontal y algunas veces en el lóbulo temporal anterior," comentó el Dr. Philip Van Damme del Hospital Universitario de Lovaina, en Bélgica, uno de

los autores del estudio. "Es muy sensible para discriminar a los pacientes de los controles, pero lo que sigue siendo una pregunta abierta es si también se puede utilizar para distinguir casos de ELA de los casos que simulan ELA... se necesita investigar más para responder estas cuestiones antes de poder afirmar que es realmente una novedosa prueba de diagnóstico para la ELA".

En la década de 1980, los estudios que utilizaban la FDG-PET mostraban cambios similares en los cerebros de los pacientes con ELA y el grupo control. Desde entonces, la resolución espacial ha mejorado, también el software para analizar las imágenes y la forma en que se analizan los resultados.

En este estudio, el Dr. Van Damme y sus colaboradores observaron 81 pacientes con sospecha de ELA, los cuales se sometieron a minuciosas pruebas diagnósticas que incluían pruebas para C9orf72, SOD1, TARDBP y FUS, las principales causas genéticas conocidas de la enfermedad. Setenta pacientes fueron diagnosticados con ELA, 11 de los cuales fueron positivos para C9orf72. Siete de los pacientes restantes fueron diagnosticados con ELA principalmente, y cuatro con atrofia muscular progresiva.

Los investigadores utilizaron la clasificación basada en voxel para analizar los patrones de metabolismo de la glucosa en los 81 pacientes y en 20 controles sanos, aplicando métodos de aprendizaje automático mediante una estrategia de máquina de vectores de soporte.

La mayoría de los pacientes diagnosticados con ELA tuvieron hipometabolismo en las áreas perirolandica y prefrontal, y se observó un patrón similar en los pacientes con esclerosis lateral primaria. En el caso de los pacientes con la variante C9orf72 tenían un metabolismo de la glucosa más bajo en el tálamo y la corteza cingulada posterior que los pacientes sin la variante. Mediante el uso de un análisis discriminante corregido a posteriori, los investigadores identificaron a un 95% de los pacientes con ELA correctamente y a un 71% de los pacientes con esclerosis lateral primaria (ELP).

El diez por ciento de los pacientes presentaba un extenso hipometabolismo en las áreas temporales prefrontal o anterior, que se asoció con una peor supervivencia, pero no hubo diferencias en la supervivencia de pacientes con o sin la variante C9orf72.

El Dr. Van Damme y sus colaboradores están evaluando ahora la prueba, en una cohorte

independiente de pacientes y tienen previsto utilizarla para determinar si los pacientes con ELA en fases iniciales y los pacientes pre-sintomáticos tienen cambios similares.

Los próximos pasos incluyen evaluar el valor predictivo de la prueba en un grupo de pacientes con sospecha de enfermedad y determinar si estas pruebas suponen una mejora en los resultados del paciente.

Además, se necesitan ensayos multicéntricos, tanto para reclutar un número suficiente de participantes FDG-PET como para establecer la generalización de los biomarcadores de imagen propuestos".

Referencia:

Van Laere K. "Value of 18Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Prospective Study." *JAMA Neurol.* 2014 Mar 10.

Harding, Ann. "PET scans distinguish ALS patients from healthy controls". *Newsdaily.* 10 de Marzo de 2014. <http://www.newsdaily.com/health/42587ff0a1f12232fe8d4a5269d74ac3/pet-scans-distinguish-als-patients-from-healthy-controls>

UN PANEL DE BIOMARCADORES PREDICE UN CURSO LENTO O RÁPIDO EN LA ELA

El diagnóstico de la ELA normalmente significa que una persona sobrevivirá de 2 a 3 años – pero algunas personas viven una década o más. Los pacientes, y sus médicos, podrían beneficiarse de un método que ayude a predecir durante cuánto tiempo transcurre el progreso de la enfermedad.

En el *JAMA Neurology* de Diciembre, los investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Pensilvania en Hersey dieron un paso adelante al presentar un panel de biomarcadores inflamatorios en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). Mediante el análisis de media docena de biomoléculas, los investigadores predijeron correctamente la duración de la enfermedad en el 94 por ciento de los casos en una pequeña cohorte. "Nada es cierto al 100%", advirtió el autor senior James Connor, "pero un test como este podría ayudar a las personas a entender si su enfermedad va a progresar lenta o rápidamente".

Los investigadores de ELA habían estado buscando urgentemente biomarcadores para el diagnóstico y el pronóstico. Un obstáculo, sugirió

Connor, fue centrarse en un único parámetro. En la actualidad y debido a que la ELA describe un síndrome con múltiples etiologías, se sabe que un único marcador podría no servir para todos los casos. Los investigadores habían empezado a elaborar listas de biomarcadores que, juntos, podrían diagnosticar ELA, aunque estas pruebas validadas clínicamente no existen todavía. En el presente estudio centraron su atención en el pronóstico. La definición de un panel de marcadores pronósticos de ELA, mediante la combinación de dos fluidos corporales diferentes, es una estrategia relativamente nueva.

En este estudio se examinó el plasma de 29 personas y el LCR de 33, todos ellos habían donado estos fluidos en el momento del diagnóstico y habían fallecido. Algunos vivieron poco más de 9 meses después del diagnóstico, otros 16 años. Ninguna de las personas del estudio tenía una historia familiar de ELA y los investigadores no chequearon mutaciones conocidas de ELA, las cuales son bastante raras entre la población con ELA esporádica.

Debido a que se sabe que el sistema inmune desempeña un papel en la ELA. Su y colaboradores seleccionaron un kit comercial de inmunoensayos para medir 27 citoquinas y factores de crecimiento en las muestras seleccionadas. Se genotipo en los participantes el gen de la hemocromatosis (HFE), cuyo polimorfismo aparece en aproximadamente un tercio de las personas con ELA, pero sólo en la décima parte de la población general. Los portadores de la mutación eran demasiado pocos para poder realizar cualquier inferencia acerca del efecto del gen sobre la supervivencia. HFE codifica para un sensor de hierro. Las variantes de HFE son más prevalentes en ELA por lo que los científicos también cuantificaron 8 moléculas implicadas en el metabolismo de hierro.

Se empleó una modelización multivariante para identificar el panel de biomarcadores que podría predecir mejor la duración de la enfermedad. El modelo comenzó con el biomarcador que se correlacionaba más fuertemente con la supervivencia, entonces añadió sucesivamente los siguientes mejores biomarcadores, re-evaluando la correlación en cada vuelta hasta identificar el set más predictivo.

Considerando las 29 muestras de plasma, el modelo identificó un panel que predecía la duración de la enfermedad correctamente en 18 casos. Para las 33 muestras de LCR, los ordenadores llegaron a un panel que dio en el blanco en 21 casos. 18 pacientes donaron plasma y LCR y para ellos el modelo predijo de forma correcta

la supervivencia de todos excepto de uno, que falleció más pronto de lo previsto.

El panel incluía 6 marcadores; altos niveles de 5 de ellos predecían una mayor supervivencia:

- Proteína plasmática 10 inducible por interferon-. Una citoquina antiinflamatoria que suprime a los macrófagos y células presentadoras de antígeno.
- La interleukina plasmática-5 que promueve la diferenciación de los glóbulos blancos.
- La ferritina-L plasmática, la cadena ligera de la ferritina, molécula de almacenamiento de hierro.
- La proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) en LCR, que atrae algunos tipos celulares del sistema inmune y que también está implicada en la enfermedad de Alzheimer.
- La proporción LCR:Plasma de Interferon-IFN, una molécula proinflamatoria que activa macrófagos y la producción de IP-10.
- En contraste, altos niveles de interleukina 8 (IL-8) en LCR, una citoquina proinflamatoria que activa neutrófilos predice un esperanza de vida menor.

Además, los resultados indican que un aumento de moléculas pro-inflamatorias combinadas con un descenso en mediadores anti-inflamatorios predice una progresión mayor de ELA.

Queda mucho por hacer

Es un artículo interesante que necesita ser replicado en un mayor conjunto de muestras, es demasiado preliminar para ser concluyente. Además, sería importante examinar estos biomarcadores en un estudio longitudinal.

Connor y colaboradores esperan que un panel como este, si se verificase, podría ser de ayuda en ensayos clínicos. Por comparación con una estima de la supervivencia real de voluntarios, los investigadores podrían determinar si un fármaco funciona. Los ensayos podrían también encontrar que los pacientes responden lenta o rápidamente a diferentes medicinas. Aunque esto podría no permitir necesariamente a los investigadores planear ensayos más pequeños o más cortos, podría permitir analizar o reanalizar los resultados con una idea más clara de la duración predicha de la enfermedad. Se advierte que los biomarcadores basados en moléculas inflamatorias podrían ser una medida pobre en los ensayos clínicos de ELA. Podrían ser útiles para fármacos que específicamente tengan como diana el sistema inmune.

Además de los tradicionales biomarcadores en

fluidos corporales, los científicos están probando medidas novedosas de fisiología muscular e imágenes cerebrales.

Varios obstáculos están enlenteciendo el desarrollo de biomarcadores robustos. La estandarización es uno de los grandes retos. Para identificar y confirmar biomarcadores, los investigadores necesitan un gran conjunto de muestras que sean recogidas de una manera estándar. Un biorrepositorio gestionado por el Consorcio de ELA del Nordeste podría ayudar. Además, los ensayos comerciales empleados en el descubrimiento, normalmente varían entre lotes y no son adecuados para aplicaciones clínicas.

Incluso si estas dificultades se superaran, la mejor prueba de la bondad del marcador sería mostrar que se correlaciona con los beneficios en supervivencia en un ensayo clínico exitoso. Lo que requeriría un buen tratamiento. Aún así sigamos con la esperanza de que esa vía de investigación, la de los biomarcadores, nos traerá grandes éxitos en un futuro muy próximo.

Referencia:

Su, XW et al. "Biomarker-based predictive models for prognosis in amyotrophic lateral sclerosis." *JAMA Neurol.* 2013 Dec;70(12):1505-11.
Dance, A. "Biomarker Panel Predicts Slow or Fast ALS Course". *The ALS Forum.* 13 de Diciembre de 2013. <http://www.researchals.org/page/4746/12615/0/3/>

MEJORES DIAGNÓSTICOS Y TEST PRONÓSTICOS SON UNO DE LOS PASOS HACIA LA OBTENCIÓN DEL MEJOR TRATAMIENTO PARA LA ELA

Aunque no parezca un nombre apropiado para una empresa médica – o al menos uno de los que se esperaría – el de Iron Horse Diagnostic actualmente adquiere mucho sentido. El nombre proviene del gran jugador de beisbol Lou Gehrig, apodado "The Iron Horse" (el caballo de hierro). Murió de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una de esas enfermedades neurodegenerativas en las que se piensa que se podría ayudar bastante con un diagnóstico más temprano. Esta empresa de Scottsdale, Arizona, está desarrollando una serie de biomarcadores basados en proteínas para funcionar como test diagnóstico y pronóstico de enfermedades, que afectan a las células nerviosas en el cerebro y médula espinal. Debido a que la ELA no tiene síntomas específicos que también pudieran ser indicativos de otras enfermedades, es difícil su

diagnóstico y esto hace retrasar terriblemente el tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes, en algunas ocasiones en años.

Tampoco existe cura para la ELA, pero Rober Bowser, profesor y director de neurobiología del Barrow Neurological Institute, dice que los procedimientos disponibles para ayudar a controlar la enfermedad tienden a funcionar mejor si se administran pronto. Bowser es fundador de Iron Horse Diagnostics, y dice que la empresa acaba de obtener un socio farmacéutico para validar dos test para ELA. "Hemos llevado a cabo estudios en 23 centros en USA donde se recogieron muestras y se enviaron al laboratorio" dijo. "La precisión global del test fue del 93%".

A continuación, están preparando otro estudio prospectivo con 300 sujetos en 6 sitios más. Los test basados en pruebas de laboratorio muestran niveles de las proteínas denominadas pNfH y complemento c3, que Bowser e investigadores colaboradores han identificado que son componentes importantes de la enfermedad. Uno de los test emplea líquido cefalorraquídeo del paciente y otro emplea muestras sanguíneas.

Más adelante, espera desarrollar ensayos pronósticos adicionales que podrían ser empleados para monitorizar la progresión de la enfermedad y estimar la efectividad de los nuevos fármacos en ensayos clínicos. Mientras tanto Iron Horse está también trabajando en biomarcadores sanguíneos que podrían permitir diagnósticos más tempranos y más seguros de lesiones cerebrales traumáticas. Antes de lanzar tecnológicamente Iron Horse en 2012, como miembro de la facultad de la University of Pittsburgh, Bowser cofundó una empresa de desarrollo de fármacos llamada Knopp Biosciences. Esta empresa con sede en Pittsburgh está desarrollando fármacos para ELA y en 2010 firmó un contrato de licencia con Biogen Idec. A comienzos de este año, el fármaco no tuvo éxito prolongando la vida, ni disminuyendo la pérdida de la función muscular en la enfermedad en un ensayo clínico de Fase III.

Financiado por una beca SBIR del National Institutes of Health y algunos fondos privados, Iron Horse está buscando financiación para ensayos clínicos.

Referencia:

Pogorelc, D. "Better diagnostic, prognostic tests are one step toward better ALS treatment to this startup." *MEDCITY News.* 1 de Octubre de 2013. http://medcitynews.com/2013/10/better-diagnostic-prognostic-tests-one-step-toward-better-als-treatment-startup/#ixzz2glnyt5mL?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+94&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

Pretratamiento-Fase no clínica (en modelos animales)

LA TREHALOSA RETRASA LA PROGRESIÓN DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA MEDIANTE EL AUMENTO DE LA AUTOFAGIA EN NEURONAS MOTORAS

La ELA es una enfermedad letal de la motoneurona sin ningún tratamiento curativo aún. La acumulación de inclusiones anormales de proteínas que contienen SOD1, TDP-43 y FUS, entre otras, es una característica patológica de la ELA. La autofagia es la principal vía de degradación que implica la eliminación de los orgánulos dañados y los agregados proteicos. Se ha demostrado que la autofagia degrada eficientemente las proteínas mutantes relacionadas con la ELA en modelos de cultivo celular y algunos estudios sugieren que una disfunción en el mecanismo de autofagia podría contribuir a la enfermedad. En el artículo publicado en la revista *Autophagy* por la Dra. Castillo como autora junior y el Dr. Hetz como autor senior en Septiembre de 2013 se prueba el uso potencial de la trehalosa, un disacárido que induce el proceso de autofagia independiente de MTOR en un modelo de ELA experimental.

La trehalosa es un disacárido natural con propiedades químicas de tipo chaperona implicado específicamente en procesos de autofagia independientes de MTOR mediante un mecanismo desconocido. El proceso de autofagia es crítico para el mantenimiento de la homeostasis proteica en el sistema nervioso. Los tratamientos con trehalosa tienen un efecto neuroprotector importante en modelos animales en las enfermedades de Parkinson, Alzheimer, Huntington o la distrofia muscular oculofaríngea. Además, la trehalosa es bioactiva en estas enfermedades incluso a través de su administración oral, reduciendo la agregación de las proteínas y mejorando la supervivencia neuronal y el comportamiento motor. Se expresa de forma natural durante el desarrollo de insectos, de levaduras y otros organismos donde tienen una actividad estabilizadora en las estructuras proteicas y membranas frente a distintos factores de estrés. La administración de trehalosa a ratones transgénicos SOD1G93A prolongaron significativamente su vida media y atenuaron la progresión de los síntomas de la enfermedad. Estos efectos se asociaron con la disminución de la acumulación de agregados de SOD1 y el aumento de la supervivencia de la neurona motora.

Los efectos protectores de la trehalosa se asocian con el incremento de los niveles de autofagia en la neurona motora. Los cultivos celulares experimentales demostraron que la trehalosa conduce a la degradación de SOD1 mutante por autofagia en neuronas motoras NSC34 y también protege a las neuronas motoras primarias contra la toxicidad del medio condicionado de astrocitos transgénicos con mutantes para SOD1. Desde el punto de vista del mecanismo, el tratamiento con trehalosa conduce a un aumento significativo en la expresión de genes clave relacionados con la autofagia a nivel del ARNm, entre los que se incluyen Lc3, Becn1, Sqstm1 y Atg5. De acuerdo con estos cambios, la administración de trehalosa aumenta la translocación nuclear de FOXO1, un importante factor transcripcional implicado en la activación del proceso de autofagia en neuronas. Este estudio sugiere un uso potencial de la trehalosa en el aumento de la autofagia independiente de MTOR para el tratamiento de la ELA. Además no existen publicaciones que indiquen efectos perjudiciales de la trehalosa en humanos, y la FDA (The American Food and Drug Administration) aprobó este fármaco para futuras pruebas debido a su uso habitual como agente conservante en la industria alimentaria.

Referencia:

Castillo, K. et al. "Trehalose delays the progression of amyotrophic lateral sclerosis by enhancing autophagy in motoneurons". *Autophagy*. 2013 Sep;9(9):1308-20.

Nota enviada por el autor: "Claudio Hetz fue entrenado inicialmente como Ingeniero en Biotecnología Molecular de la Universidad de Chile y realizó su tesis de doctorado en Ciencias Biomédicas en el Instituto de Investigación Farmacéutica Serono, en Suiza. Luego hizo su formación postdoctoral en la Universidad de Harvard con Stanley Korsmeyer y luego Laurie Glimcher. Se unió a la Universidad de Chile en 2007 y rápidamente avanzó a catedrático en el Instituto de Ciencias Biomédicas. También es profesor adjunto en la Universidad de Harvard y codirector del Instituto de Neurociencia Biomédica (BNI) en la Universidad de Chile. Su investigación se centra en la comprensión de las bases moleculares de estrés relacionadas con el plegamiento de proteínas, su relación con los procesos patológicos que afectan al sistema nervioso, la generación de nuevos modelos animales, así como el desarrollo de estrategias para prevenir el daño neuronal".

UNA PEQUEÑA MOLÉCULA ACTIVADORA DE LA TRADUCCIÓN DEL TRANSPORTADOR DE GLUTAMATO EAAT2 PROPORCIONA NEUROPROTECCIÓN

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. La concentración de glutamato en la hendidura sináptica está estrictamente regulada mediante la relación entre el glutamato liberado y eliminado.

En la ELA se produce una elevación de la concentración de glutamato celular. Esto conduce a la sobreestimulación de los receptores de glutamato, provocando el daño o la muerte neuronal, conocida como excitotoxicidad, que se ha implicado en un amplio rango de enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas.

El transportador glial de glutamato EAAT2 desempeña un papel clave en la eliminación de glutamato en la hendidura sináptica (el espacio que conecta dos neuronas contiguas) y la pérdida de la proteína y su función se ha encontrado en enfermedades neurodegenerativas crónicas como la ELA o el Alzheimer y podría ser la causa principal de la excitotoxicidad en estas enfermedades. El reestablecimiento de los niveles de proteína EAAT2 puede proporcionar un beneficio terapéutico en estas enfermedades crónicas.

El grupo dirigido por Lin publicó un trabajo el pasado Marzo en la revista *Journal Clinical of Investigation* donde presentan los estudios de eficacia del compuesto LDN/OSU-0212320, derivado de piridazina de una de sus series más importantes. Previamente habían descubierto varias clases de compuestos que pueden aumentar la expresión de EAAT2 mediante la activación de la traducción. En un modelo murino, el LDN/OSU-0212320 presentó buena potencia, propiedades farmacocinéticas adecuadas, no se observaba toxicidad a las dosis examinadas y un nivel bajo de efectos secundarios/toxicidad. LDN/OSU-0212320 también protegía a los cultivos neuronales del daño por excitotoxicidad mediado por glutamato y la muerte vía activación EAAT2. Es importante destacar, que LDN/OSU-0212320 retrasaba el deterioro de la función motora y aumenta la esperanza de vida en el modelo animal de esclerosis lateral amiotrófica. También encontraron que LDN/OSU-0212320 reducía sustancialmente la mortalidad, la muerte neuronal, y las convulsiones recurrentes espontáneas en un modelo de epilepsia del lóbulo temporal inducida por pilocarpina. Además el estudio demostraba que el tratamiento con LDN/OSU-0212320 conduce a la activación de PKC y consecuentemente produce la activación de la proteína 1 de unión a la caja Y (YB-1), que regula

la activación de la traducción de EAAT2.

Todos estos datos indican que el uso de pequeñas moléculas para aumentar la traducción de EAAT2 podría ser una estrategia terapéutica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. La continua optimización de LDN/OSU-0212320, otros derivados basados en piridazinas o de otros potenciadores de la traducción EAAT2 estructuralmente distintos, podría proporcionar análogos para ensayos clínicos humanos. Merece la pena también probar LDN/OSU-0212320 o sus análogos en otros modelos de enfermedad, en los que la excitotoxicidad se ha visto que contribuye a la neurodegeneración como la enfermedad de Alzheimer y la isquemia cerebral. Además, la comprensión de los mecanismos subyacentes en la activación de la traducción de EAAT2 por LDN/OSU-0212320 es también muy importante para el avance en esta estrategia terapéutica.

Referencia:

Kong Q., et al. "Small-molecule activator of glutamate transporter EAAT2 translation provides neuroprotection." *J Clin Invest.* 2014 Mar 3;124(3):1255-67.

EL BLOQUEO DE UN MICROARN RALENTIZA LA MUERTE DE LA NEURONA MOTORA EN RATONES

Los microARNs (miARN) son fragmentos de ácidos nucleicos que regulan cada uno cientos de ARNm. En la actualidad se está apuntando a su regulación en la ELA como terapia que altere el curso de la enfermedad.

Una terapia con un único anti-miARN podría regular la mayoría de las redes de genes. Erica Koval de la Universidad de Washington en St. Louis presentó los datos preclínicos sobre anti-miR-155 en el congreso "Metabolismo del ARN y enfermedades neurológicas", que tuvo lugar entre 7-8 Noviembre en San Diego. Koval publicó que el bloqueo de miR-155 en modelos de ratón de ELA ralentiza la progresión de la enfermedad.

La terapia anti-microARN había sido probada para enfermedades como la hepatitis, el derrame cerebral o el cáncer, pero este es el primer intento en una enfermedad neurodegenerativa. Los oligonucleótidos anti-miARN funcionan de forma algo diferente que las moléculas antisentido estándar que tienen como objetivo ARNm más largos. Mientras estos últimos destruyen la diana de ARNm, los anti-microARNs simplemente se unen a sus dianas, evitando su interacción

con los ARNm que regulan. Koval y Miller colaboran con Regulus Therapeutics de San Diego, spin off de Isis Pharmaceuticals de Carlsbad, California. Isis desarrolla tratamientos tradicionales entre las que se incluye una terapia antisentido para el gen de la superóxido dismutasa citosólica (SOD1). Regulus se centra en antimicroARNs. Al principio del proyecto, predijeron que los microARNs podrían tener alterada su regulación en la ELA y que la corrección de esta "desregulación" podría ayudar. Usando microarrays, identificaron 12 microARNs que estaban aumentados en modelos de ratas y ratones de ELA, comparándolos con los animales control. De estos, de acuerdo con los análisis de los tejidos de la autopsia, seis también estaban aumentados en las médulas espinales de personas que habían muerto de ELA. Ningún microARN estaba significativamente disminuido. Koval eligió centrarse primero en miR-155, debido a que los niveles eran el doble en la médula espinal de las personas que tenían tanto ELA familiar como esporádica, lo que indica un problema común para todos los pacientes con ELA. Los investigadores también sabían que miR-155 promueve la neuroinflamación, una característica de la ELA. Las dianas de miR-155 incluyen ARNm para estos genes:

- Src homology-2 domain-containing inositol phosphatase 1 (SHIP1), que reduce la señalización de las rutas en el sistema inmune;
- Suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1), que inhibe la producción de citoquinas y promueve la actividad del interferon;
- Cysteine-rich protein 61 (CYR61), que desempeña diversos papeles en proliferación celular y diferenciación, angiogénesis, apoptosis, y creación de matriz extracelular;
- El factor de transcripción PU.1 que actúa durante el desarrollo de la célula inmune.
- Y el miembro 11 de la familia con dominios de reclutamiento de caspasas (CARD11), el cual activa NF- κ B.

Debido a que la barrera hematoencefálica previene que entren los microARNs al sistema nervioso central (SNC), Koval administró un flujo constante de anti-miR-155 directamente al ventrículo lateral cerebral en el ratón empleando una microbomba. Siguiendo el marcaje fluorescente, vio que entraba a las neuronas y la glía a través del cerebro y la médula espinal de ratones nativos. Confirmó que el tratamiento de dos semanas disminuía los ARNm dianas de miR-155; disminuían todos los niveles de ARNm

SHIP1, PU.1, CARD11, y CYR61.

A continuación, Koval intentó un tratamiento anti-miR-155 en modelos de ratones con ELA que expresaban la forma mutante humana de SOD1. Pensaba que las células del SNC y las células periféricas del sistema inmune podrían estar implicadas en los posibles beneficios. Para aumentar la probabilidad del tratamiento de la enfermedad, Koval combinó la administración al ventrículo lateral del cerebro mediante inyecciones periféricas semanales. Comenzó el tratamiento cuando los ratones tenían 60 días de edad, generalmente los primeros síntomas de la enfermedad – pérdida de peso y parálisis – aparecían alrededor de los 40 días tras el nacimiento. El inicio de la enfermedad no varió, pero los ratones tratados vivían 10 días más que los ratones sin tratar, sobreviviendo a la media de 139 días. Esto puede parecer un tiempo corto, pero para los ratones mSOD1 es comparable a los resultados obtenidos con otros tratamientos, como una terapia antisentido SOD1.

Koval y Miller están ahora investigando precisamente cómo el bloqueo de miR-155 incrementa la vida media. El papel del sistema inmune en la enfermedad se ha probado que es complejo, con efectos tanto positivos como negativos. Koval especuló que el tratamiento iniciaba procesos inflamatorios que podrían exacerbar la enfermedad. Además, el tratamiento podría no ser adecuado para detener la enfermedad en personas, pero podría enlentecer su progreso.

El laboratorio de Miller y Regulus se están encaminando hacia la clínica. Los trabajos de toxicología continúan, y Koval necesita determinar si el tratamiento periférico o del SNC o ambos, explican el beneficio. Un tratamiento periférico podría ser más conveniente en clínica, aunque Koval cree que los investigadores están obteniendo excelentes progresos con la administración intratecal de los tratamientos antisentido directamente al SNC.

Referencia:

Dance, A. "Blocking a MicroRNA Slows Motor Neuron Disease in Mice". *The ALS Forum*. 26 de Noviembre de 2013. http://www.researchchals.org/page/4746/12387?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+97&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

LAS TERAPIAS DE SUPRESIÓN DEL MUTANTE SOD1 MEDIADAS POR AAV9 RALENTIZAN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y PROLONGAN LA SUPERVIVENCIA EN MODELOS DE ELA HEREDITARIOS

Se han relacionado mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa con la ELA en el 20% de los casos familiares conduciendo a la progresiva muerte de la neurona motora. Y se han realizado muchos esfuerzos para identificar cómo las mutaciones alteran la función de SOD1 y llegar al consenso de que los mutantes SOD1 adquieren una o más propiedades tóxicas, cuya naturaleza permanece aún en controversia. Sin embargo, existe una clara evidencia de que una proporción de los mutantes SOD1 están mal plegados y posteriormente agregados. De hecho estos agregados son una de las características histológicas de los casos de ELA relacionados con SOD1.

En los últimos 20 años se han desarrollado múltiples modelos animales que expresan las formas mutantes de SOD1 humanas. Estos modelos presentan las características de la ELA, desarrollo de la degeneración axonal motora dependiente de la edad, acompañada de la denervación muscular, inflamación glial y consecuentemente pérdida de la neurona motora. La eliminación experimental selectiva de genes ha determinado que la expresión de mutantes SOD1 dentro de la neurona motora por si misma contribuye al inicio y a la progresión de la enfermedad en precursores de oligodendrocitos. Sin embargo, la expresión de la proteína SOD1 mutante en microglia y astrocitos conduce significativamente a la rápida progresión de la enfermedad. Estos hallazgos nos llevan a la conclusión de que la patofisiología de la ELA no es autónoma de un único tipo celular.

A pesar de los hallazgos sobre la comprensión de los mecanismos implicados en la degeneración de la neurona motora, su utilidad en el desarrollo de estrategias terapéuticas ha sido cuestionada. Ningún fármaco ha sido efectivo y beneficioso en supervivencia en ratones mutantes SOD1, ni en ensayos clínicos en casos de ELA esporádica. La única excepción ha sido riluzole, que prolonga de forma modesta la supervivencia de los ratones mutantes SOD1 disminuyendo la progresión de la enfermedad. Estudios previos habían establecido que el virus adeno-asociado tipo 9 (AAV9) puede atravesar la barrera hematoencefálica y dirigirse

eficientemente a neuronas y astrocitos en el cerebro y la médula espinal cuando se inyecta de manera sistémica. Foust y colaboradores hipotetizaron que AAV9 podría ser empleado para administrar shARN (ARN que inactiva la expresión del gen) SOD1 para disminuir la progresión en modelos de ELA. El artículo publicado en *Molecular Therapy* a finales de 2013 prueba esta hipótesis en dos modelos de ratones empleando una única y periférica inyección de AAV9 que codifica shARN SOD1 retrasando tanto el inicio como la progresión de la enfermedad. Aunque todavía no existe consenso, las evidencias apoyan que una proporción de pacientes con ELA esporádica podrían beneficiarse de las estrategias para la reducción de SOD1 mediadas por AAV9 y que han sido demostrada reduciendo la progresión de la enfermedad en ratones que desarrollan ELA expresando la mutación causante de ELA en SOD1. Sus resultados también demuestran que la administración intravenosa de AAV9-SOD1-shARN es segura y se tolera bien en ratones normales con la ausencia de efectos adversos después de un largo tiempo tras la administración.

Finalmente, probaron la administración intratecal en primates no humanos produciendo una supresión efectiva de SOD1 en neuronas motoras y glía a través de la médula espinal. Estos resultados proporcionan pruebas consistentes para extender este esfuerzo a humanos adultos mediante la inyección directa en líquido cefalorraquídeo, tal y como propusieron anteriormente con el fin de limitar el coste de producción viral y reducir la posibilidad de que la supresión crónica de SOD1 en la periferia pueda tener consecuencias deletéreas y así reducir la exposición viral al sistema inmune periférico. Estos datos sugieren que AAV9-SOD1-shARN es un candidato válido para ensayos clínicos en ELA y abre la oportunidad de administrar genes a células no neuronales en otras enfermedades.

Referencia:

Foust KD. "Therapeutic AAV9-mediated suppression of mutant SOD1 slows disease progression and extends survival in models of inherited ALS." *Mol Ther.* 2013 Dec;21(12):2148-59.

LIBERACIÓN DE UN ANTICUERPO RECOMBINANTE DE CADENA SENCILLA CONTRA SOD1 MAL PLEGADA MEDIADA POR UN ADENOVIRUS ASOCIADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA

Existen evidencias de que la superóxido dismutasa citosólica (SOD1) mal plegada puede representar un fenómeno patológico común en ambas formas de ELA, tanto en la familiar como en la esporádica. Los hallazgos de que la SOD1 mutante puede ser secretada y la evidencia de la toxicidad de la forma mutante extracelular proporcionan una justificación para probar estrategias de inmunización para el tratamiento de la ELA.

Las estrategias de inmunización activa con el mutante recombinante de SOD1 normal como inmunógeno se vió que retrasaba la edad de inicio de la enfermedad y aumentaba la vida media de ratones SOD1 mutantes. Se obtuvieron resultados similares con una inmunización activa usando un péptido antigénico que se dirigía contra el dímero de SOD1. Sin embargo, debido a los efectos secundarios adversos de la respuesta inmune a las estrategias de vacunación activa, las estrategias de inmunización pasiva parece que son más apropiadas para ensayos clínicos futuros en humanos. En este sentido, para reducir la carga de formas mal plegadas de SOD1 en el sistema nervioso central, el grupo dirigido por Jean Pierre Julien, de Montreal, Canadá, ha probado una estrategia terapéutica novedosa basada en virus adenoasociados (AAV) que median la expresión de un derivado artificial de ADN que codifica un anticuerpo del fragmento variable (scFv) de cadena simple excretable, compuesto por las regiones de las cadenas pesadas y ligeras de un anticuerpo monoclonal (D3H5) que se une específicamente a la SOD1 mal plegada. Los virus adeno-asociados recombinantes (AAVs) actualmente constituyen los vehículos elegidos para la transferencia genética en el sistema nervioso. Los vectores AAV proporcionan una expresión estable y segura con una mínima respuesta inmune. Los resultados del trabajo se publicaron en Marzo en la revista *Molecular Therapy*.

Una única inyección intratecal del AAV que codifica el anticuerpo de única cadena en ratones SOD1 (G93A) a los 45 días de edad tuvo como resultado la expresión sostenida de anticuerpos de cadena única en la médula espinal, retrasando el inicio de la enfermedad y la extensión de la vida media en un 28%, en correlación directa con el título de scFv en la médula espinal.

El tratamiento provocó la atenuación de las señales de estrés neuronal y la reducción en los niveles de SOD1 mal plegada en la médula espinal de los

ratones SOD1 (G93A).

A partir de estos resultados, los autores proponen que una inmunoterapia basada en la inoculación intratecal de AAV que codifica un scFv secretable contra la SOD1 mal plegada debería considerarse como un tratamiento potencial para la ELA, especialmente para los individuos portadores de mutaciones SOD1 y quizás para un subgrupo de casos con ELA esporádica ya que formas de SOD1 mal plegadas y agregadas se han detectado en ELAs esporádicas no portadoras de mutaciones SOD1.

Se podría incluso considerar un tratamiento profiláctico para aquellos individuos portadores de mutaciones SOD1 relacionadas con ELA desde que esta estrategia es capaz de retrasar el inicio de la enfermedad.

Referencia:

Patel P, et al. "Adeno-associated Virus-mediated Delivery of a Recombinant Single-chain Antibody Against Misfolded Superoxide Dismutase for Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis." *Mol Ther*. 2014 Mar;22(3):498-510.

Mecanismos de NEURODEGENERACIÓN

LAS CUATRO FASES DE LA PROTEINOPATÍA TDP-43

A medida que las proteínas mal plegadas corrompen a sus homólogas nativas plegadas, muchas enfermedades neurodegenerativas se propagan de una parte a otra próxima del cerebro de una manera predecible. Para categorizar formalmente esta secuencia en la neuropatía TDP-43, Virginia Lee de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia presentó un esquema de cuatro pasos en el congreso "Metabolismo de ARN en la enfermedad neurológica," que tuvo lugar del 7-8 de Noviembre en San Diego. Se puede añadir la ELA a la creciente lista de enfermedades neurodegenerativas donde la patología se extiende de una manera típica. El esquema podría ayudar a los médicos e investigadores a clasificar la patología en la autopsias, tal y como se hizo en la enfermedad del Alzheimer. Esta patología progresa mediante un patrón definido que también podría indicar la ruta hacia una potencial terapia: los tratamientos que bloqueasen la propagación de TDP-43 podrían "congelar" la enfermedad en fases iniciales.

Las proteínas mal plegadas, tau, y α -sinucleína se propagan de célula a célula en el cerebro siguiendo un patrón predecible. ¿Podría hacer TDP-43 lo mismo? Los estudios indican que la TDP-43 mal plegada infiltra las células en cultivo y es la semilla para nuevos plegamientos erróneos y agregación. Para encontrar apoyo en una vía célula a célula en la patología cerebral, Johannes Brettschneider de la Universidad de Ulm, Alemania, analizó tejidos de autopsias humanas.

Brettschneider examinó los cerebros y la médula espinal de 76 personas que murieron de ELA. Los investigadores no examinaron cerebros de pacientes con ELA que murieron de forma temprana o por otras causas. Las personas con ELA normalmente mueren cuando su diafragma no soporta respiraciones profundas a menos que usen respiradores; esto puede ocurrir en diferentes fases de la enfermedad, de forma que los científicos creen que las muestras que manejaron reflejan varios grados de severidad de la ELA. Encontraron que los anticuerpos TDP-43 se unían a inclusiones con formas de línea, punto o madeja en el citoplasma de neuronas y oligodendrocitos. Basándose en esos patrones de agregados, definieron 4 estados.

Los casos en **estado 1** muestran agregados TDP-43 sólo en la corteza motora, cerebro y en la médula espinal. En el **estado 2**, los agregados también se sitúan en el neocórtex prefrontal, núcleo precerebelar y la red nucleus, una estructura del cerebro medio implicada en el control motor. En el **estado 3**, la patología TDP-43 se extiende al neocórtex postcentral y estriado. En las pocas personas que desarrollan un **estado 4**, la patología también tiene lugar en el lóbulo temporal. Además, la patología TDP-43 parece empezar en la corteza motora en la parte superior del cerebro y se radia hacia la médula espinal, así como a la corteza frontal.

Puesto que la autopsia de tejidos proporciona sólo una representación instantánea, la direccionalidad precisa de la propagación de TDP-43 permanece incierta. Se especula con que se extiende desde un único punto.

Once de las personas del estudio tenían ELA debido a la expansión de la repetición en el gen *C9orf72*. En estos casos la dirección de la propagación era la misma pero la densidad de las lesiones TDP-43 era mayor en todas las fases. Esto tiene sentido ya que los médicos habían observado que las expansiones *C9orf72* dan lugar a una forma más agresiva

de la enfermedad.

A Brown le gustaría ver más detalladamente la propagación de la expansión de TDP-43 en la médula espinal, porque la ELA es primeramente una enfermedad de las neuronas motoras espinales, no del cerebro. Trojanowsky está ahora examinando los casos de demencia frontotemporal para complementar el trabajo de la ELA, debido a que la proteinopatía TDP-43 puede causar una o ambas enfermedades. Esta patología del córtex prefrontal era una característica normal de todos los casos de ELA y este estudio podría explicar porqué la disfunción cognitiva es un síntoma común.

El sistema de estados proporciona una herramienta útil para el investigador clínico. Aparte de describir docenas de lugares donde ocurre la patología, se puede deducir el estadio y de esta manera deducir fácilmente la extensión de la enfermedad. En personas vivas, no existe forma de identificar las fases; los médicos normalmente estiman la fase mediante la evaluación de sus síntomas y la deducción de qué áreas cerebrales están afectadas. Aún así, es útil si algún día existen tratamientos apropiados para las diferentes fases.

La propagación predecible de TDP-43 indica que la proteína mal plegada, como otras, transfiere la patología hacia el axón y a lo largo de las sinapsis a través de una red neural conectada. Los científicos están trabajando activamente en estudiar esta propagación célula-célula en modelos animales como ya está hecho para β A, tau y α -sinucleína en Alzheimer y Parkinson.

La evidencia de la propagación célula-célula está cambiando el pensamiento hacia una terapia. Un anticuerpo extracelular para cada proteína podría parar esta propagación, aislando la patología en una parte del sistema nervioso. Los científicos están probando este nuevo tipo de inmunoterapia pasiva en la tauopatía y un tratamiento similar podría funcionar para la proteinopatía TDP-43.

Referencia:

Dance, A. "The Four Stages of TDP-43 Proteinopathy". *The ALSForum*. 22 Noviembre 2013. http://www.researchals.org/page/news/12381?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+97&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

UN PAPEL CITOPASMÁTICO PARA TDP-43

TDP-43 regula el metabolismo de ARN en el núcleo y pasa al citoplasma principalmente en forma de agregados en la ELA, la degeneración lobular frontotemporal (DLFT) y en otras enfermedades neurodegenerativas.

Hasta ahora se ha debatido si estas proteínas de unión a ARN desempeñan un papel fisiológico fuera del núcleo, actualmente un estudio sugiere que sí lo tiene. En la revista *Neuron* del 5 de Febrero, J.Paul Taylor del Hospital de Investigación Pediátrica St.Jude en Memphis, Tennessee, EE.UU., y sus colaboradores publicaron que TDP-43 ayuda a mover a los gránulos que contienen ARNm a lo largo de los axones hasta los terminales nerviosos. Además, las mutaciones patogénicas en TDP-43 retrasan este tráfico. Este artículo define una función nueva para TDP-43 y proporciona un mecanismo por el que las mutaciones pueden causar la neurodegeneración.

TDP-43, o la proteína de unión a ADN, 43-TAR, es la que se conoce mejor en su papel en la transcripción de ADN y procesamiento del ARN en el núcleo. Sin embargo, los científicos han visto también que se une a proteínas responsables del transporte de ARNm en el citoplasma y se ha descubierto a lo largo de las dendritas y axones en todo el trayecto hacia sus extremos. Esto da a entender que TDP-43 ayuda a transportar ciertos ARNm hasta los rincones más lejanos de las neuronas, donde pueden ser trasladados rápidamente in situ en respuesta a la actividad neuronal. Sin embargo, nadie había observado que TDP-43 se comportase de este modo. El primer autor Nael Alami, Rebecca Smith y sus colaboradores examinaron esta posibilidad comparando el comportamiento de la estirpe nativa frente a las versiones mutantes de la proteína humana en células de mosca, en ratones y en personas.

En las neuronas motoras de moscas y neuronas corticales primarias de ratones, los investigadores sobreexpresaron la forma humana de TDP-43 marcada fluorescentemente o una de las dos formas mutantes de TDP-43 causantes de ELA – M337V o A315T. La mayor parte de TDP-43 permaneció en el núcleo, aunque existía un continuo goteo de gránulos citoplasmáticos que contenían la proteína y que se extienden hacia los extremos de los axones.

Por el contrario, en las formas mutantes la proteína se disponían alrededor del cuerpo celular; pocas o ninguna lo hacían muy lejos a lo largo del axón. De este modo, utilizando imágenes en tiempo real se revelaba que los gránulos

que contenían la forma mutante de TDP-43 se movían de forma más vacilante hacia el axón que los de la forma nativa. El movimiento hacia adelante fue particularmente lento, e incluso un alto porcentaje de los gránulos se movían hacia atrás. De manera interesante, la mitocondria se movía igualmente bien en todos los ratones, sugiriendo que en los mutantes de TDP-43 no se veía afectado el transporte axonal en general. Para probar si las mutaciones en TDP-43 limitan el transporte de mARNs, Alami y colaboradores crearon un "ARNm señalizador". Este es un marcador fluorescente que les permitía seguir a los transcritos del Neurofilamento-L (Nefl), del que se conoce bien su unión a TDP-43. Los intentos previos de marcar ARNm requerían modificaciones genéticas o tratamientos químicos que mataban las células. En este caso, los investigadores fueron capaces de cuantificar los transcritos en células vivas añadiendo un oligonucleótido fluorescente que se unía específicamente al transcrito de Nefl. El señalizador se trazó junto con TDP-43 marcada con la proteína fluorescente verde (GFP). En neuronas corticales de ratón, los gránulos Nefl-positivos que contenían TDP-43 se movían hacia adelante, en general, mientras que los que no presentaban TDP-43 se movían hacia atrás (hacia el núcleo) sugiriendo que la proteína de unión a ARN ayuda a dirigir el movimiento anterógrado de los gránulos. El equipo trazó a continuación el movimiento de los transcritos humanos de Nefl en cultivos de neuronas motoras procedentes de células madre pluripotentes inducidas, de tres pacientes con ELA. Estas células expresaban endógenamente niveles de TDP-43 con las mutaciones M337V, A315T ó G298S. Observando que el movimiento anterógrado de Nefl estaba disminuido al compararse con el de las células procedentes de personas sanas.

El trabajo arroja luz sobre otro modo por el que la alteración molecular de TDP-43 podría conducir a la ELA o a DLFT. Se piensa que TDP-43 es responsable de los movimientos de los ARNm a lo largo de los axones. Esto podría explicar porqué las neuronas motoras, que tienen axones especialmente largos, están selectivamente afectadas en la ELA. Los autores planean probar si estas alteraciones en el tráfico se traducen en problemas con la síntesis proteica en la sinapsis, en el desarrollo neural y por tanto en la neurodegeneración.

Además planean construir otros marcadores de ARNm para trazar transcritos de FUS y granulina, que se asocian a ELA, para ver si las mutaciones en TDP-43 afectan su transporte. Los

científicos también quieren saber si las mutaciones causantes de la enfermedad en otras proteínas de unión a ARN interrumpen el transporte del ARNm a lo largo del axón.

Wilfried Rossoll de la Universidad de Emory, Atlanta, EE.UU., había publicado previamente que TDP-43 se transportaba a lo largo del axón de la neurona motora. Consideró este trabajo emocionante al constituir una rara función de TDP-43 en el axón y al encontrar efectos similares en varios modelos de la enfermedad. Sería importante ver si este defecto en el transporte afecta a otras proteínas, así como en las formas esporádicas de ELA.

Como conclusión, este problema en el transporte del ARNm probablemente sea uno de los varios defectos que surgen cuando TDP-43 está mutado. Las alteraciones genéticas también causan la pérdida de la función nuclear y su agregación tóxica en el citoplasma. No está aún claro cuál contribuye más a la enfermedad.

Referencia:

Alami NH, et al. "Axonal Transport of TDP-43 mRNA Granules Is Impaired by ALS-Causing Mutations. *Neuron*." 2014 Feb 5;81:536-543.

Dickey Zakaib, G. "Escort Service: A Cytoplasmic Role for TDP-43". *The ALS Forum*. 7 de Febrero de 2014. http://www.researchals.org/page/4746/12683?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol.+98.&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

Jovičić A & Gitler AD. "TDP-43 in ALS: Stay on Target...Almost There." *Neuron*. 2014 Feb 5;81.

TDP-43: UNA PROTEÍNA QUE PERDURA

Investigadores de la Universidad de Liverpool financiados por la Asociación británica MNDA han publicado los resultados del estudio de los investigadores, bajo la dirección del Prof. Samar Hasnain, que identificaron que algunas proteínas TDP-43 mutantes permanecen en la célula más tiempo y llegan a ser más estables, conduciendo posiblemente a la neurodegeneración en las enfermedades de neurona motora (MND); en la prestigiosa revista de libre acceso *Proceedings of the National Academy of Science*.

Aunque los errores genéticos en TDP-43 son una causa poco frecuente de MND hereditaria (5% de los casos totales de ELA familiar), los científicos están especialmente interesados en la proteína TDP-43 debido a que en la gran mayoría de los

casos (independientemente de si es causada por un error genético hereditario), la proteína TDP-43 forma acúmulos patológicos dentro de las neuronas motoras degeneradas.

Normalmente, las proteínas mutantes implicadas en la enfermedad neurodegenerativa se convierten en "inestables", ya que no son capaces de realizar su función. Esto a menudo resulta en la formación de acúmulos de la proteína dentro de las neuronas motoras (esto es lo que sucede en la ELA causada por el error genético en SOD1).

Sin embargo, los investigadores de la Universidad de Liverpool han descubierto que lo contrario también ocurre en TDP-43. Las mutaciones hacen la proteína TDP-43 sea más estable y más propensa a una degradación a un ritmo más lento de lo normal. Esto se traduce en última instancia en que la proteína TDP-43 esté presente más tiempo en las células, conduciendo a la muerte de la neurona y al desarrollo de la ELA.

Estos resultados aumentan la comprensión sobre TDP-43 y su participación en la ELA. La idea de que la TDP-43 se convierta en una proteína más estable significa que los investigadores pueden ahora empezar a buscar la forma de interrumpir este proceso. Una forma de hacerlo podría ser mediante el desarrollo de nuevos tratamientos que provoquen que TDP-43 se degrade más rápidamente dentro de la célula.

El Dr. Brian Dickie, Director de Desarrollo de Investigación de la Asociación MND comentó: "Estos sorprendentes hallazgos cambian algunas de las ideas establecidas, ya que sugiere que las formas de ELA asociadas con TDP-43 y SOD1 tienen mecanismos totalmente opuestos de toxicidad. A pesar de ello, comparten la misma premisa fundamental de que las proteínas mutadas o alteradas son malas para las células nerviosas, por lo que encontrar formas de identificar separadamente las proteínas "buenas" de las proteínas "malas" y deshacerse de estas últimas es una estrategia terapéutica que debe perseguirse".

Referencia:

Austin JA, Wright GS, Watanabe S, Grossmann JG, Antonyuk SV, Yamanaka K, Hasnain SS. "Disease causing mutants of TDP-43 nucleic acid binding domains are resistant to aggregation and have increased stability and half-life." *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Mar 3.

Precio S. "TDP-43: A protein that lingers on". *MND Research*. 4 de marzo de 2014. http://mndresearch.wordpress.com/2014/03/04/tdp-43-a-protein-that-lingers-on/?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+99+&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter+99&utm_medium=email

ALTA SATISFACCIÓN EN LA COMUNIDAD CIENTÍFICA CON LOS AVANCES EN C9ORF72 PRESENTADOS EN EL SIMPOSIO SOBRE ARN

Los investigadores interesados en ELA y en otras enfermedades del metabolismo del ARN se reunieron en el congreso anual de la Sociedad para la Neurociencia, denominada "Metabolismo de ARN en la enfermedad neurológica", que tuvo lugar los días 7-8 de Noviembre en San Diego, California, EE.UU.

Alrededor de un tercio de los más de 30 genes relacionados con la ELA afecta al metabolismo del ARN, directa o indirectamente. La expansión de la repetición del hexanucleótido en *C9orf72* es la causa más común de la ELA familiar y la demencia frontotemporal (DFT). Los científicos discutieron cómo el tamaño de las repeticiones se correlacionaba con la presentación de la enfermedad, sobre los modelos animales existente y en camino y las estrategias potenciales de tratamiento. Recientemente se probaron oligonucleótidos antisentido en modelos de esta enfermedad como una estrategia posible de tratamiento y se sugirió otra basada en la desestabilización de las estructuras G-quadruplex que las repeticiones podrían adoptar.

Los investigadores de ELA y demencia frontotemporal (DFT) se han beneficiado de estudios previos de más de 40 enfermedades de repeticiones de nucleótidos, como la distrofia miotónica, de la que pudieron extraer hipótesis y técnicas. Por ejemplo, la traducción asociada a una repetición no-ATG (RAN), identificada para *C9orf72* este año, se había encontrado primero en otras enfermedades.

¿Una forma estable para los foci de ARN C9orf72?

Los científicos habían establecido que las formas estables de foci de ARN *C9orf72* son agregados formados de ARN en ambas direcciones sentido y antisentido.

¿Cómo pueden las repeticiones GGGGCC enredarse juntas? Se sugirió que las formas del ARN sentido formaban una estructura estable denominada G-quadruplex. Los G-quadruplex están formados por un pilar de cuadrados G-quartets, con Guaninas en cada esquina rodeando un ión positivo. Las cadenas de ADN o ARN forman los bordes que pueden ser paralelos o antiparalelos y que pueden venir de la misma cadena de ácido nucleico o de cadenas múltiples. Los nucleótidos que no son guaninas cuelgan de la estructura en los lazos externos. Los G-quadruplexes

son muy estables y no se desenrollan completamente incluso a 95°C.

Por ejemplo, se han visto en el ADN telomérico de única cadena, al final de los cromosomas, G-quadruplexes unimoleculares, y en promotores de oncogenes cuando se desenrollan del ADN. En ARN, G-quadruplexes son comunes en el extremo 5' de secuencias que no se traducen y afectan a la traducción.

Los investigadores sospechan que las formas de ARN expandidas de *C9orf72* (GGCCCC) forman estas estructuras in vivo, aunque es difícil de probar. También han encontrado que algunas proteínas de unión a ARN, como hnRNPA1, interaccionan con los quadruplexes de *C9orf72 in vitro*.

Si se prueba la toxicidad de los foci de ARN compuestos por G-quadruplexes, los fármacos que unen al esqueleto del quadruplex podrían ser buenos. Se han desarrollado pequeñas moléculas que interactúan con los quadruplexes, como es TMPyP4 que los desestabiliza. También interrumpe la interacción entre el quadruplex y las proteínas de unión a ARN como hnRNPA1. Esta idea deberá ser probada en células y animales tan pronto como sea posible. Sin embargo todavía Pearson no propone TMPyP4 como tratamiento para la enfermedad en humanos, simplemente presentó los resultados como una prueba de principios de que una pequeña molécula puede alterar la estructura de los foci de ARN de *C9orf72*. Pero todavía no hay una completa seguridad de que los foci de ARN sean la causa patológica de la enfermedad en el caso de mutaciones en *C9orf72*. Además TMPyP4 se une a varios tipos de G-quadruplexes y no únicamente a la secuencia GGGGCC.

Genética del C9orf72

En una publicación se demostraba que el número de repeticiones variaba enormemente entre los portadores de la expansión e incluso entre tejidos de la misma persona. El cerebelo tendía a tener la longitud media más corta de repeticiones, 1667 comparadas con las 5250 del cortex frontal. El tamaño de la expansión no sirvió para determinar si alguien presentaba DFT o ELA. El tamaño de las repeticiones en sangre, con una media de 2717, no se correlacionaba ni con la longitud de la repetición en el cerebro ni con la severidad de la enfermedad. Desde el punto de vista clínico este resultado no permitiría predecir el curso de la enfermedad con un simple análisis de sangre. Aunque, el análisis de sangre sirva para identificar o excluir a alguien como portador.

También se ha publicado que los portadores de

la expansión *C9orf72* podrían tener una segunda mutación que contribuiría a la patología y quizás explicar por qué algunos portadores desarrollan DFT mientras otros tienen ELA.

De este modo, el genotipado de una variante rara en el gen TMEM106B en los portadores de *C9orf72*, permitió publicar un factor de protección contra la DFT en portadores de mutaciones de progranulina.

También se observó una frecuencia más baja de lo normal de homocigotos para el alelo minoritario, aunque este patrón sólo se presentaba en aquellos con DFT. Este efecto protector parecía que sólo influía en la DFT, pero no la ELA.

TMEM106B es el primer modificador genético de *C9orf72* en ser identificado. Se especula que es debido a la influencia de TMEM106B en el tamaño y la actividad del lisosoma, las variantes genéticas podrían afectar la degradación y la agregación de TDP-43, lo que podría influir en el riesgo de padecer DFT.

Modelos animales en construcción

Desde que se relacionó el gen *C9orf72* con la enfermedad en 2011 los investigadores empezaron a desarrollar modelos para estudiar la expansión. Primero se describieron modelos de cultivos primarios de fibroblastos de portadores de la expansión, transformándolos en líneas de células madre pluripotentes inducidas. Más tarde se publicaron nuevos modelos animales, aunque debido a la inestable naturaleza de la secuencia repetida son difíciles de obtener.

También se ha introducido *C9orf72* en la mosca de la fruta, que no presenta el gen humano homólogo. Se expresó *C9orf72* con 8, 28 y 58 repeticiones (el punto de corte entre la salud y la enfermedad parece que se sitúa en 30). Con una repetición de 8 no observaron nada, con 28 foci de ARN y con 58 observaron foci de ARN y agregados peptídicos. Los constructos más largos se vieron que eran tóxicos cuando se expresaban en varios tejidos en la mosca. Por ejemplo, moscas que transcribían *C9orf72* con 28 o 58 repeticiones en tejido muscular batían sus alas torpemente arriba y abajo. Siguiendo con la misma hipótesis de trabajo se obtuvieron moscas con repeticiones de distintas longitudes. Aquellas con 160 repeticiones acumulaban agregados de ARN, ascendían torpemente y morían de forma más temprana que las moscas con sólo cinco repeticiones. Se están realizando cribados para supresores y potenciadores genéticos del

fenotipo de *C9orf72* en estos modelos. Estos cribados podrían identificar los genes involucrados en la progresión de la enfermedad y dianas potenciales de fármacos. Las repeticiones también causaron neurodegeneración en un modelo de mosca publicado en 2013.

También están progresando los modelos de *C9orf72* en vertebrados. Se presentaron los resultados preliminares de modelos en pez cebra. Se crearon animales knockout y peces que expresaban 2 u ochenta repeticiones del gen humano homólogo en el pez cebra. Los modelos de 2 repeticiones de la expansión no creaban ni loci de ARN ni agregados peptídicos, mientras que los de 80 creaban ambas. Los modelos knockout podrían identificar la función natural de *C9orf72*, la cual se desconoce. Sin embargo, los knockout no tenían un fenotipo claro, nadaban y crecían normalmente. Otro grupo publicó recientemente que los modelos de pez cebra de *C9orf72* nadaban pobremente. La diferencia podría deberse a la diferente tecnología empleada.

Finalmente se discutió sobre modelos en ratón. Varios investigadores forman parte de una gran colaboración, trabajando con cromosomas bacterianos artificiales para *C9orf72*. Se describió un modelo en ratón que tienen 600 repeticiones y que actualmente tiene 18 meses de edad y está generando tres generaciones futuras. No presenta ningún fenotipo motor claro. Los animales ganan peso normalmente y tienen un agarre y equilibrio en la rueda igual que el ratón salvaje. Sin embargo, se piensa que los animales serán útiles debido a que acumulan foci de ARN y péptidos traducidos RAN. También se han creado varias líneas de ratones, portadores de 100-450 repeticiones. Se plantean evaluar tratamientos con oligonucleótidos antisentido en estos ratones.

Se ha publicado un modelo knockout para *C9orf72* que tiene actualmente un año de edad y los investigadores han observado una sutil pero progresiva pérdida de la función motora, incluyendo la denervación muscular, parálisis y muerte temprana. Estos datos apoyan la teoría de que la enfermedad *C9orf72* pueda estar provocada por una haploinsuficiencia del gen.

Cuestiones futuras

La comunidad científica está de acuerdo con que sólo se han empezado a conocer los efectos de las expansiones en *C9orf72*. Aunque se necesita mucho más para comprender el

mecanismo. Algunos datos apoyan la pérdida de función de *C9orf72* como el problema, pero qué ocurre con los foci de ARN y los péptidos traducidos RAN encontrados ¿son patogénicos? Los datos por ahora parecen indicar que el silenciamiento de *C9orf72* podría ser beneficioso y podría ser una estrategia de tratamiento prioritaria.

Referencia:

Dance, A. "Researchers Revel in *C9ORF72* Advances at RNA Symposium". *The ALSForum*. 15 de Noviembre de 2013. http://www.researchals.org/page/news/12338?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+97&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

LOS PARES ARN-ADN: ¿SON LA ESENCIA DEL DAÑO PRODUCIDO POR LAS REPETICIONES EN *C9ORF72*?

Los investigadores han descubierto una nueva explicación para el caos causado por la expansión de la repetición del hexanucleótido en el gen *C9orf72*, la causa genética más común de la ELA esporádica y familiar y la demencia frontotemporal (DFT). En la edición del 6 de marzo de *Nature*, Jiou Wang y otros científicos de la Universidad de Johns Hopkins en Baltimore publicaron que durante la transcripción, la hebra sentido con la repetición de los seis nucleótidos giraba sobre sí misma, dejando la hebra antisentido libre. Entonces, la hebra antisentido se unía al ARNm naciente de *C9orf72* y el híbrido ADN-ARN interrumpía la transcripción normal. En el trabajo proponen una cascada molecular que conduce desde anomalías en las estructuras de ADN a la patología en el paciente. Piensan que estas estructuras de ADN y los dúplex de ADN-ARN son la causa fundamental tanto de la pérdida de los productos *C9orf72* de larga duración, como de la acumulación de ARNs tóxicos.

Publicaciones anteriores sugerían que la expansión de la repetición GGGGCC en *C9orf72* provoca una transcripción y traducción anormal, así como la acumulación del ARN de *C9orf72* y la pérdida parcial de la proteína. Regiones similares ricas en guanina se sabe que forman estructuras llamadas G-quadruplex tanto en el ADN como en el ARN. En el ADN, éstas se forman cuando una sola hebra se pliega sobre sí misma para constituir una estructura de cuatro lados que se mantiene unida por enlaces de hidrógeno entre guaninas. Estructuras similares se encuentran en ARN ricos en G y se

sospecha que puedan promover la agregación del ARNm de *C9orf72*. El grupo de Wang se preguntó si estas estructuras se formaban en las repeticiones del ADN de *C9orf72*.

Para averiguarlo probaron la repetición empleando varias técnicas bioquímicas y biofísicas, incluyendo una llamada la huella de dimetil sulfato, que puede recoger la marca de los G-quadruplex a través de la secuenciación del ADN. Todas las pruebas revelaron la evidencia de estas estructuras en el gen *C9orf72*.

Para determinar si los quadruplex tienen alguna función, los autores crearon un sistema de expresión basado en plásmidos simples en un tubo de ensayo y examinaron cómo un número variable de repeticiones afectaban a la transcripción del ARNm. Cuantas más repeticiones tenía el plásmido, más se producía la atrofia del ARNm en lugar del producto de larga duración.

Se realizó una labor de investigación más concienzuda para averiguar si el G-quadruplex detenía la transcripción, aunque los investigadores ya tenían el presentimiento de que estas estructuras permitían la unión ARN-ADN. Cuando las hebras de una hélice de ADN se separan durante procesos tales como la transcripción, el ARN se puede unir, pero por lo general de forma transitoria. Sin embargo, si un G-quadruplex giraba sobre una de las cadenas, podía estabilizar la apertura, dejando la otra hebra libre para una unión más estable del ARN. Los investigadores pensaron que podrían hacer descarrilar la transcripción de *C9orf72*. Efectivamente, cuando añadieron al sistema de expresión in vitro una enzima que digiere los híbridos de ADN-ARN, el número de transcripciones de larga duración aumentó mientras que los incompletos se extinguieron.

Para comprobar si el mismo proceso ocurre en las células humanas, los autores analizaron extractos de cortezas motoras de los pacientes y la médula espinal. Encontraron que las personas con ELA que portaban la expansión *C9orf72* tenían transcritos truncados. Estos fragmentos incompletos de ARN contenían repeticiones que dan lugar al G-quadruplex y horquillas de ARN. Dado que las proteínas se sabe que se unen a tales estructuras secundarias, los autores se preguntaron si los ARN truncados podrían ser tóxicos.

¿Qué proteínas podrían unirse a los ARN? Mediante un ensayo pull-down de ARN se aislaron 288 proteínas candidatas. Una de ellas era la nucleolina, una proteína que ayuda a la síntesis y ensamblaje de los ribosomas en el nucleolo. En las células de pacientes con la expansión de la repetición *C9orf72*, sin embargo, la nucleolina se propaga-

ba por todo el núcleo. Estas células procedentes de los pacientes también sucumbieron con mayor facilidad al estrés. Curiosamente, si los investigadores introducían ARN truncados de *C9orf72* en células de riñón embrionarias normales humanas, la nucleolina se propagaba a través del núcleo y las células morían prematuramente.

Basándose en estos hallazgos, los autores proponen un modelo en el que G-quadruplex en las regiones de la repetición de *C9orf72* forman pares de ADN-ARN, que detienen la transcripción del ARNm de forma temprana. Los ARNm truncados resultantes secuestran proteínas de unión al ARN críticas conduciendo a estrés celular. Esto podría explicar varias observaciones acerca de los daños relacionados con *C9orf72*. La transcripción incompleta reduce la cantidad de proteína *C9orf72*, mientras que los transcritos truncados contribuyen a los agregados de ARN. Se especula si las transcripciones más cortas son las que producen péptidos pequeños de repetición como los que se encontraron recientemente en portadores de la mutación.

Este mecanismo propuesto sugiere un doble daño. No sólo existiría una aparentemente pérdida de función debido a una transcripción incompleta, sino también desde que el transcrito malogrado que contiene el G-quadruplex es tóxico, existiría una ganancia de función. Los científicos han debatido durante mucho tiempo si los resultados de la mutación *C9orf72* son una pérdida o ganancia de función. Si bien los autores no han demostrado que los híbridos de ADN-ARN se forman in vivo, existen suficientes evidencias de estas estructuras en enfermedades con expansiones de repeticiones de trinucleótidos por lo que no es difícil creer que puedan surgir en las expansiones *C9orf72*. Los resultados sugieren que si una molécula pequeña pudiera romper los híbridos ADN-ARN, esto podría disminuir los efectos tóxicos.

Un punto a destacar es que la nucleolina interactúa con los G-quadruplex de ARN formados por *C9orf72*. Esto identificaría al estrés nucleolar como una nueva ruta potencial en la neurodegeneración en DFT y ELA relacionada con *C9orf72* y posiblemente de otras enfermedades con expansiones de repeticiones. La pregunta ahora es, sin embargo, si el estrés resulta directamente de las repeticiones o si es un marcador más general de estrés en la neurodegeneración.

Los hallazgos tienen sorprendentes similitudes con un estudio reciente realizado por Samie Jaffrey y colaboradores, de la Universidad de Cornell, Nueva York, quienes encontraron que la expansión de la repetición CGG en el gen X frágil forman dúplex de ADN-ARN que bloquean la transcripción, analizando el silenciamiento de genes por metilación de ADN.

Los científicos observaron previamente una hipermetilación en el promotor *C9orf72*. Que los híbridos ARN-ADN conduzcan a estos cambios epigenéticos queda por aún por demostrar.

Estos trabajos nos están apuntando hacia una nueva dirección para la comprensión de este amplio conjunto de enfermedades neurológicas. Una característica común podría ser la formación de estos dúplex de ADN-ARN que luego activan vías de señalización celular que en última instancia controlan la expresión de los genes asociados a la repetición. Sería interesante saber cómo las repeticiones *C9orf72* afectan su epigenética.

Referencia:

Gwyneth Dickey Zakaib. "RNA-DNA Pairs: At the Root of *C9orf72* Repeat Damage?". *The ALS Forum*. 8 de Marzo de 2014.

http://www.researchchals.org/page/4746/12833?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+99+&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter+99&utm_medium=email

Haeusler AR, et al. "*C9orf72* nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease." *Nature*. 2014 Mar 13;507(7491):195-200.

¿LOS GRÁNULOS DE ARN DE FUS SON TAN ESTRESANTES?

En épocas de estrés, las células envían muchos ARNs mensajeros a gránulos de estrés tradicionalmente silenciosos para mantener la demanda metabólica al mínimo. Los investigadores piensan que las mutaciones en FUS y otras proteínas relacionadas con ELA y demencia frontotemporal (DFT) provocan el mismo tipo de respuesta, debido a que las proteínas terminan en gránulos que se parecen. Un estudio del 2 de Diciembre del *Journal of Cell Biology* online muestra que FUS es esencial para la traducción de ARNs mensajeros localizados en gránulos en profusiones celulares, sugiriendo que la pérdida de la traducción podría dañar a la neurona en las "FUSopatías" de acuerdo con estas investigaciones. El trabajo insinúa que no todos los gránulos son iguales y que los investigadores deberían replantearse llamar a los acúmulos de ARN-proteína, gránulos de estrés traduccionalmente silenciosos.

El primer autor Kyota Yasuda y el autor señor Stavroula Mili del Instituto Nacional de Cáncer en Bethesda, Maryland, investigaron los complejos ARN-proteína encontrándolos en profusiones celulares así como en los conos de los axones en

crecimiento. Estos complejos se caracterizan por la presencia de la proteína adenomatosa poliposis coli (APC) e incluye varios ARNs mensajeros. Ninguno de estos ARNs se relaciona directamente con ninguna enfermedad. Yasuda y colaboradores emplearon varios ARNm pertenecientes a los complejos APC-ribonucleoproteínas como marcadores para las estructuras:

- Placopilina 4 (Pkp4), que se piensa que está involucrada en la organización de las uniones célula-célula.
- Rab13, que participa en el crecimiento de las neuritas.
- Los motivos KN y el dominio 2 de la repetición de ankyrina. Las proteínas Kank regulan la polimerización de la actina y el movimiento celular.
- El dominio discoidin del receptor tirosin quinasa 2 (Ddr2), una enzima que regula la migración celular y la adhesión a la matriz extracelular.
- El factor específico Tat 1 del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (TAT-SF1), un factor de transcripción que podría también participar en el procesamiento del ARN.

Donde existen protrusiones, existe la localización estos grupos de ARNs. Estos ARNs y otros son capaces de traducirse en los complejos APC, la importancia de esta traducción en los niveles celulares considerando a las proteínas individualmente probablemente varíe ya que pueden ser traducidas también en el interior de la célula. Para proteínas que son normalmente abundantes, la traducción APC podría suponer poco, pero podría marcar grandes diferencias para proteínas que se expresan a bajos niveles. ¿Cómo consiguieron identificar la proteína FUS relacionada con ELA en estos gránulos presentes en las profusiones celulares? Para comprender mejor los complejos APC, emplearon espectrometría de masas para identificar proteínas que co-inmunoprecipitasen con los APC de fibroblastos de ratón. Esto les condujo a FUS, una proteína principalmente nuclear que se transloca al citoplasma en las fases de la enfermedad. La ELA es una enfermedad fisiológica donde FUS sale al citoplasma. Esto no disminuye la importancia de FUS nuclear, que fabrica la mayoría de la proteína. Para encontrar lo que hace FUS en los complejos APC, eliminaron su expresión en fibroblastos. Todos los ARNs típicos de APC se localizaban en las protrusiones celulares. Sin embargo, los niveles de Kank2 cayeron, indicando que FUS

promueve la traducción de al menos uno de los ARNs mensajeros en la APC. Esto es sorprendente porque las proteínas de unión a ARN como FUS típicamente silencian la traducción, más que intensificarla.

A continuación, los investigadores estudiaron el efecto de las mutaciones FUS asociadas con ELA. La sobreexpresión de estos mutantes redistribuyeron los gránulos de APC-ARN, trasladándolos desde las protrusiones al interior celular. Los ARNm de FUS, proteínas APC, y Ddr2 y Pkp4 se acumularon en el interior de estos gránulos. Los gránulos también contenían el antígeno intracelular de la célula T (TIA-1) marcador de estrés celular.

Anteriormente otros investigadores habían estudiado estos gránulos patológicos de FUS identificándolos como gránulos de estrés, por lo que Mili y colaboradores esperaban que fuesen silenciosos traduccionalmente. Sin embargo – Kank2, Pkp4, y Ddr2 se producían a niveles normales y los gránulos que contenían a FUS colocalizaban con el marcaje de puomicina de nueva síntesis de proteínas. Esto iba en contra del dogma en este campo y aunque los científicos típicamente describen los gránulos de estrés como silenciosos traduccionalmente, la realidad biológica es más complicada y la traducción puede ocurrir en algunos casos.

Además, lo que este estudio sugiere es que los gránulos que contienen FUS no son gránulos de estrés tradicionales. Se está empezando a comprender que las propiedades y funciones de estos gránulos dependen de las condiciones bajo las que se forman. Por ejemplo, un estrés celular como puede ser un choque térmico podría conducir a diferentes tipos de gránulos de ARN que sobreexpresan FUS como una proteína relacionada con la enfermedad. Los criterios para identificar los gránulos de estrés se basan en marcadores como TIA-1, no en ensayos funcionales. Este artículo hace replantearse los criterios para decidir si es un gránulo de estrés u otro tipo de gránulo de ARN.

La caracterización adecuada es crucial para comprender la patología de la enfermedad. Cuando se examina el tejido del hipocampo de personas que mueren de DFT, se ven gránulos anormales que contienen tanto FUS como APC. Mili y colaboradores están comparando estos gránulos que contienen FUS con los gránulos de estrés tradicionales. También están mirando como la deslocalización de FUS que puede afectar a las neuronas, ya que el trabajo actual está principalmente dirigido hacia fibroblastos. ¿Podrían otros genes relacionados con la ELA

y DFT contribuir a la traducción en los gránulos de ARN? Mili comparará los gránulos de FUS con los gránulos de TDP-43. Otro gen a considerar es la expansión de la repetición de C9orf72, que se ha visto que forman agregados de dipéptidos así como foci de ARNm. Los investigadores todavía no han publicado si las repeticiones experimentan traducción. El ARN y los dipéptidos raramente coinciden, típicamente una célula contiene uno u otro pero no ambos. Esto conduce a los científicos a sugerir que los ARNs mensajeros de C9orf72 son secuestrados desde la maquinaria de traducción.

Referencia:

Dance, A. "FUS RNA Granules Not So Stressed Out?" *The ALSForum*. 13 de Diciembre de 2013. http://www.researchals.org/page/news/12456?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+97&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

¿QUÉ HAY SOBRE FUS? EL NUEVO MODELO DE RATÓN ELA COMPLICA EL ASUNTO

Una única mutación puntual en el gen FUS podría interferir en los delicados mecanismos de protección y procesamiento del material genético, de acuerdo con un nuevo estudio publicado el 10 de febrero en el *Journal of Clinical Investigation*. El grupo de investigación dirigido por Eric Huang de la Universidad de California en San Francisco, presentaron un nuevo modelo de ratón transgénico que expresa la mutación FUS más común en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELAf). Sus resultados se suman a una maraña de datos obtenidos a partir de los modelos anteriores de FUS.

De este modelo animal se aprende que incluso fijándose en una única mutación puntual, los efectos son complicados. Los ratones que expresan FUS humano con la mutación arginina por cisteína en el residuo 521 (R521C) muestran defectos motores profundos y mueren jóvenes. Las neuronas motoras que sobreviven presentan daños en el ADN y un incorrecto procesamiento del ARN. El trabajo demuestra que la mutación FUS "toca todos los aspectos de la expresión génica".

Múltiples mutaciones en FUS causan la ELA familiar. Las inclusiones celulares insolubles que contienen la proteína son una característica de esta enfermedad y de la demencia lobular frontotemporal relacionadas ambas con FUS. FUS juega un papel en la reparación del ADN y en el

procesamiento de ARN en el núcleo y participa en el transporte de ARN al citoplasma.

Como la mayoría de las mutaciones FUS identificadas hasta ahora, R521C se produce en el extremo C-terminal de la proteína y altera un motivo necesario para la entrada en el núcleo. Los anteriores modelos basados en la sobreexpresión de FUS mostraron una acumulación de la proteína en el citoplasma de las neuronas. Huang quería generar un modelo más parecido a la enfermedad humana, en donde la proteína mutante se expresa a niveles similares de la proteína endógena.

Los investigadores generaron ratones que expresan FUS-R521C bajo el control del promotor priónico del hámster sirio. Western blots (técnica mediante la que se estudia la cantidad y tipo de proteína en una célula o tejido) del cerebro y de la médula espinal indicaron que la proteína mutante se expresaba en niveles similares a los de la proteína endógena. Los ratones mostraban graves síntomas de ELA dentro de las primeras semanas de vida y murieron poco después. Sin embargo, los ratones conservaban la mitad de sus neuronas motoras a pesar de su grave enfermedad. Esas neuronas motoras supervivientes presentaban dendritas primitivas y anormalmente pocas sinapsis. También encontró que el mutante FUS forma complejos estables consigo mismo y con la proteína nativa del ratón, lo que sugiere que la forma mutante de FUS preserva a la forma normal del mantenimiento de los ácidos nucleicos. Probablemente debido a estos complejos, tanto el mutante como las proteínas de tipo salvaje se acumulan en la médula espinal de ratones transgénicos de dos a tres veces más que en los ratones no transgénicos. Ahora, los investigadores publican que la mutación FUS conduce al fallo en la reparación del ADN defectuoso y del procesamiento de los ARNs y que, a su vez, altera la regulación en la transcripción de los genes.

Concuera con lo que el grupo de Huang había visto previamente in vitro, las neuronas de los ratones mutantes presentaban daño en el ADN, incluyendo los núcleos en forma de cola de cometa característicos. Para tener una idea de qué genes neuronales eran los más susceptibles al daño del ADN, los investigadores analizaron los residuos de purina oxidados. De este modo descubrieron que el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que desempeña un papel clave en el crecimiento dendrítico y función de la sinapsis, se encuentra dañado. Tras este hallazgo examinaron el propio BDNF. Este gen está formado por ocho exones, que

son procesados diferencialmente, antes de la codificación de la secuencia. Debido a que este proceso es complejo y está estrictamente regulado, los investigadores probaron si el mutante de FUS lo alteraba. Mediante cross-linking y co-inmunoprecipitación (CLIP) encontraron que FUS mutante, más que el de tipo salvaje, se asociaba con ciertos puntos de empalme, lo que sugiere que el mutante pegajoso podría dificultar el procesamiento del ARNm. De acuerdo con esta idea, las neuronas en ratones mutantes FUS producían menos BDNF que los controles, aunque los autores no buscaron un cambio en los patrones de empalme en los exones del gen. Otros genes pueden verse afectados de una manera similar. La adición de BDNF exógeno sólo rescata parcialmente los defectos encontrados en las dendritas de neuronas corticales cultivadas y transfectadas con FUS mutante. De hecho, los investigadores identificaron 766 genes, unos implicados en la función sináptica, otros en la respuesta inmune o en la reparación del ADN, que se expresaban diferencialmente entre los mutantes y los ratones control FUS. En general, los ratones mutantes retienen más intrones (partes no codificantes del gen) lo que sugiere defectos generalizados en el empalme. Dado que las neuronas post-mitóticas son muy sensibles al daño del ADN, pueden ser particularmente vulnerables ante el mal funcionamiento de FUS.

Los investigadores han tenido problemas para crear modelos de ratones basados en FUS que mimetizasen las características patológicas clásicas asociadas con la ELA. La muerte temprana de los ratones de Huang y la pérdida incompleta de las neuronas motoras, se ha visto en ratones desarrollados en otros laboratorios. Que ambos modelos conserven neuronas motoras - a diferencia de los ratones mutantes de SOD1, que pierden más del 90 por ciento - es una buena noticia. El problema principal es cómo estas neuronas se conectan con otras, así que quizá esto permita diseñar una reconfiguración inteligente, para ayudar a estos pacientes. Los modelos de ratones de la enfermedad de Alzheimer también presentan poca pérdida neuronal, aunque en este caso es una importante característica de la enfermedad.

La proteína FUS mutante en los ratones de Huang se localiza principalmente en el núcleo. Esto contrasta con las inclusiones citoplasmáticas vistas tanto en la enfermedad humana como en el otro modelo. Huang sostiene que las neuronas motoras en su modelo tienen poco tiempo para acumular la proteína, porque los

ratones mueren demasiado jóvenes. Por tanto, queda por determinar si los mecanismos de la patología son similares en ambos modelos. Crean que la proteína mutante provoca la mayor parte del daño en el núcleo, donde se une a la proteína nativa, interactúa con la maquinaria de procesamiento del ARN y también con el proceso de reparación de daños en el ADN. Una combinación de pérdida y ganancia de función puede causar enfermedad, la proteína mutante puede evitar que la proteína nativa lleve a cabo sus funciones normales, pero también puede unirse con más fuerza en los puntos de empalme para interrumpir directamente la expresión génica. El laboratorio de Kukar desarrolló un modelo completamente diferente en 2012, cuando los investigadores inyectaron virus adeno-asociados que expresan proteínas FUS mutantes directamente en el cerebro de ratones. Estos ratones acumulaban FUS en el citoplasma, especialmente el mutante FUS- Δ 14, que carece de la secuencia completa de localización nuclear. Sin embargo, los ratones no mostraron signos de defectos motores ni sucumbían a la enfermedad. Kukar atribuye esta diferencia al hecho de que el mutante viral liberado se expresa menos que en modelos transgénicos.

Kukar dijo que el modelo de ratón de Huang era útil para identificar posibles mecanismos de la enfermedad, pero señaló que algunos aspectos de la respuesta al daño del ADN difieren entre ratones y seres humanos. Si la reparación del daño en el ADN defectuoso está jugando un papel importante y se sospecha que es así, es probable entonces que se tenga que mirar también en los modelos que reflejen mejor las enfermedades humanas. Kukar tiene grandes esperanzas en que las células madre pluripotentes inducidas humanas darán lugar a modelos más informativos.

Que los ratones de Huang mueran tan jóvenes contrasta con la forma humana de la enfermedad. Sin embargo, los fenotipos tan fuertes nos proporcionan herramientas útiles. Este es un modelo necesario y será de gran utilidad para comprender mejor los mecanismos moleculares e identificar nuevas dianas. Huang tiene previsto utilizar el modelo de ratón FUS-R521C para entender cómo el mutante afecta al ensamblaje de la maquinaria de procesamiento y para comparar los efectos con los de las mutaciones en TDP-43, una proteína que también se encuentra involucrada en el procesamiento de ARN, así como C9orf72.

Tanto Huang como Kukar observaron que un

ratón knock-in, en el que el gen FUS endógeno del ratón se sustituye por el mutante FUS, podría reproducir con mayor precisión los niveles de expresión endógenos en las enfermedades humanas.

Referencia:

Qiu H., et al. "La mutación asociada a ELA FUS-R521C provoca daños en el ADN y defectos de empalme en ARN." *J Clin Invest.* 2014 Mar 3;124(3):981-99.

Shugart, J. "What's the FUS About? New ALS Mouse Model Thickens the Plot." *The ALS Forum.* 14 de Febrero de 2014.

http://www.researchals.org/page/news/12726?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+99+&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter+99&utm_medium=email

SE RELACIONA LA PROFILINA-1 CON EL CITOESQUELETO Y LA AGREGACIÓN DE ARN EN LA ELA

Se han relacionado a varias proteínas tanto con la ELA como con la demencia frontotemporal y su aparición en gránulos de estrés.

Estas acumulaciones naturales de proteína-ARN protegen a los ARNs fundamentales en el momento en el que existe un conflicto celular, pero causan problemas si fallan al disiparse cuando los buenos tiempos regresan. Los gránulos de estrés han llegado a ser un tema relevante de estudio en la ELA y en enfermedades relacionadas, comentó Robert Brown de la Escuela de Medicina de la Universidad de Massachussets en Worcester cuando pronunció el discurso de apertura en el simposio "Metabolismo de ARN en la enfermedad neurológica" que tuvo lugar entre el 7 y el 8 de Noviembre en San Diego.

Se han observado mutaciones asociadas con la enfermedad en TDP-43, FUS, hnRNP1, hnRNP2, y ataxina-2, todas ellas presentes en gránulos de estrés patológicos. Inesperadamente, Aaron Gitler y Matthew Figley de la Universidad de Stanford en Palo Alto, California, añadieron otro gen ELA a la lista: la profilina-1, una proteína de unión a actina. La profilina-1 se asocia con gránulos de estrés en levaduras y en líneas celulares de mamíferos.

Gitler había pensado en los gránulos de estrés como "el crisol de la patogénesis en ELA" porque el fallo al desensamblarse podría promover la neurodegeneración. No esperaban encontrarse a sí mismos estudiando los gránulos de estrés

cuando se identificó PFN1 (profilina-1) como un gen relacionado con la ELA. Las mutaciones en profilina-1 relacionadas con ELA ocurren en el dominio de unión a actina, los investigadores sospechaban que los defectos en el ensamblaje de los filamentos de actina y en el crecimiento del axón podían predisponer a la enfermedad, aunque el mecanismo permanece siendo un misterio. Para abordar el tema, estudiaron la versión de profilina-1, PFY1 en levaduras, que también interacciona con la actina. Células de levadura carentes de PFY1 o que expresan una variante mutante crecían a 30°C, porque a diferencia de la estirpe nativa, eran inviables a 37°C. Las células de levadura toleraron temperaturas más altas cuando se les añadió el gen humano de la profilina-1. Por esta razón utilizaron el sistema de levaduras para analizar la funcionalidad de varias variantes humanas de la profilina-1. Por ejemplo las sustituciones cisteína-71-glicina (C71G) y metionina-114-treonina (M114T) no pudieron recuperar la cepa con la delección. Mientras que la mutación glutamato-117-glicina si lo hizo, indicando que las dos primeras mutaciones eran inactivas mientras que E117G mantenía su función. Igual que ocurría con los resultados en humanos. Las personas con la sustitución E117G no mostraban signos de la enfermedad, todo ello condujo a los investigadores a generar alguna mutación menos grave que las mutaciones C71G y M114T, presentes sólo en casos de ELA.

Para entender el papel natural de la profilina en levaduras, Figley creó un conjunto de líneas con mutaciones en PFY1 y en algún otro gen – alrededor de 4800 combinaciones – buscando dobles mutantes que no consiguiesen crecer. El cribado identificó tres categorías de genes que interaccionan con PFY1. Uno comprendía a aquellos implicados en las actividades celulares relacionadas con la actina, algo que no les sorprendió. Otros consistían en genes relacionados con la dinactina, que ayudaba a dirigir el transporte intracelular. Esto fue interesante, porque la profilina no se había relacionado anteriormente con la dinactina. El complejo de dinactina ayuda a la dineína a transportar la carga celular a lo largo de los microtúbulos, y las mutaciones y los componentes de dinactina se han relacionado con enfermedad de neurona motora. Lo que realmente sorprendió fue el tercer grupo, la categoría de genes que no se relacionaban con el citoesqueleto. Alrededor del 10% de hallazgos se relacionaban con los gránulos de estrés, o cuerpos-P, eran similares a los agregados de ARNm. ¿Podría ser la profilina-1 importante

para la formación de gránulos de estrés? Para probar esta hipótesis, Figley sometió a estrés a varios tipos celulares y buscó profilina-1 en los foci de ARN.

Los investigadores trataron cultivos de células Hela (de cáncer cervical) con arsenito o ditio-treitol, y observó que la profilina-1 colocalizaba con ataxina-2 y Hu protein R, otro marcador de gránulos de estrés. El tratamiento con ciclohexamida, que previene al ARN formar gránulos de estrés, previene la formación de foci de profilina-1. El mismo patrón ocurría en la línea U2OS (de osteosarcoma humano) en neuronas corticales primarias de ratón. Un choque térmico también redistribuía a la profilina-1 hacia los foci de ARN en líneas neurales primarias. Gitler y Figler concluyeron que los foci de profilina-1 se asemejaban a los gránulos de estrés.

Los investigadores todavía necesitan trabajar en saber cómo las mutaciones en profilina-1 afectan a los gránulos de estrés en ELA. Para ello filmarán en video el ensamblaje y desensamblaje en células vivas e intentarán resolver cómo la profilina-1 contribuye a la degeneración de la neurona motora. Por el momento parece que los mutantes de profilina-1 relacionados con ELA se acumulan en agregados anormales de ARN.

Se cree que cuando se forman estas estructuras el citoesqueleto distribuye los componentes; y de forma similar el citoesqueleto debe separarlos cuando los ARNs se necesitan de nuevo. Los mutantes no funcionales de profilina-1 podrían ser incapaces de desensamblar los gránulos de estrés, provocando la acumulación patológica de gránulos.

En general, la idea de gránulos de estrés patológicos ha sido ampliamente aceptada. Los tratamientos para disolver los gránulos de estrés patológicos, podrían tener un potencial terapéutico muy interesante.

Referencia:

Dance, A. "Profilin-1 Links Cytoskeleton and RNA Aggregation in ALS." *The ALSForum*. 20 de Noviembre de 2013.

http://www.researchals.org/page/news/12368?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+97&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

LA MUERTE EN UNA PLACA: LOS ASTROCITOS DE PACIENTES CON ELA INICIAN RÁPIDAMENTE LA NECROPTOSIS EN NEURONAS MOTORAS

Para los astrocitos de pacientes con ELA, la muerte de la neurona motora parece ser como montar en bicicleta – una vez que saben como hacerlo, parece que no lo olvidan nunca. Investigadores del laboratorio de Serge Przedborski de la Universidad de Columbia en Nueva York, EE.UU., publicaron online el 6 de Febrero en *Neuron* que incluso después de un mes en placas de cultivo, los astrocitos rápidamente inician el proceso de necroptosis, una forma de muerte celular programada, una vez que encuentran la neurona motora. Este estudio podría proporcionar una vía para cribar fármacos candidatos en células humanas y obtener nuevas estrategias terapéuticas para la ELA.

La capacidad de los astrocitos para mantener el fenotipo tóxico es bastante sorprendente. Este estudio abre un montón de cuestiones a cerca del mecanismo por el que se produce este mecanismo de toxicidad. La más importante de estas es ¿cuáles son los factores que hacen que los astrocitos aceleren el proceso de necroptosis en la neurona motora? y si estos mecanismos causan la enfermedad in vivo.

La ELA se manifiesta en dos formas familiar (ELAf) y esporádica (ELAe). Alrededor del 9% de las personas con la enfermedad tienen ELA familiar, y las mutaciones en la superóxido dismutasa citosólica (SOD1) ocurren en el 20% de los casos. Aunque esta cifra representa una pequeña fracción de todos los pacientes de ELA, muchos estudios han confiado en los modelos de ratón que expresan la forma mutante de SOD1. En 2003, una investigación implicó a los astrocitos en la muerte de las neuronas motoras cuando se demostró que aunque se limitase la expresión de la dismutasa mutante en estas células no neuronales todavía se producía la enfermedad de la neurona motora. Otros trabajos confirmaron estos resultados cuando extendieron la observación a cultivos de células de ratón. Otros estudios habían investigado el mismo fenómeno en células humanas, basándose en la expresión de SOD1. Para demostrar si los astrocitos de pacientes con ELAe podían matar neuronas motoras independientemente de SOD1, decidieron empezar con células primarias. La alternativa podría haber sido generar astrocitos humanos derivados de células madre, pero esto podría dar lugar a resultados confusos. Lo que hicieron los autores de este trabajo fue

aislar astrocitos de corteza motora y médula espinal postmortem de 6 pacientes con ELAe y 15 controles. Después de un mes de cuidados, los astrocitos dominaron los cultivos. Los investigadores mezclaron estos astrocitos con neuronas motoras derivadas de células madre embrionaria humana. Mientras las neuronas crecían cuando cohabitaban con los astrocitos de controles sanos, su número empezó a desplomarse justo 4 días después de cultivo con astrocitos de pacientes con ELAe. A los 14 días, más de la mitad habían perecido. Otros tipos celulares fueron resistentes a las señales de muerte liberadas por los astrocitos ELAe, y los fibroblastos de pacientes ELAe tampoco dañaban neuronas motoras, lo que indica que la relación tóxica era específica entre los astrocitos ELAe y las neuronas motoras.

Para determinar el papel de SOD1 en este asunto nefasto, los investigadores eliminaron la expresión de la proteína empleando 4 ARNs pequeños en horquilla diferentes. El tratamiento fracasó en proteger las neuronas motoras. Los astrocitos knockdown para TDP-43, otra proteína implicada en ELA familiar tampoco las salvó. Estos resultados contrastan con un estudio dirigido por Brian Kaspas del Hospital Pediátrico de Nationwide en Columbia, Ohio, EE.UU., que encontró que los astrocitos derivados de células neurales progenitoras obtenidas de pacientes con ELAe necesitaban SOD1 para matar neuronas motoras, incluso en los pacientes con ELAe no portadores de mutaciones en este gen. Przedborski atribuye esta discrepancia a diferencias técnicas, incluido el hecho de que Kaspas emplease células neurales progenitoras derivadas de astrocitos y no cultivos primarios. Tampoco investigaron el mecanismo de la muerte.

Przedborski y sus colaboradores querían saber cómo morían las neuronas motoras. El medio de cultivos de astrocitos ELAe iniciaba la muerte, lo que implica la existencia de un factor soluble, pero los investigadores están todavía intentando identificarlo. Debido a que los investigadores previamente implicaron a Bax iniciador de la apoptosis en la desaparición de las neuronas, probaron si un inhibidor de Bax podría proteger las células. Se hizo, pero los inhibidores de caspasas que bloquean el proceso apoptótico fracasaron, sugiriendo que esta ruta de muerte celular programada es poco probable que subyazca en la muerte de la neurona motora.

Los investigadores entonces buscaron señales de necroptosis, una forma regulada de necrosis. El tratamiento de los cultivos con inhibidores de RIP1 o MLKL – 2 proteínas implicadas en necroptosis – protegían las neuronas motoras. Las células también se protegían cuando los investigadores emplearon pequeños ARNs en horquilla (shARNs) para eliminar RIP1 únicamente en neuronas motoras. La misma estrategia funcionó al proteger las neuronas motoras de ratón de los astrocitos de ratón que expresaban el mutante SOD1, indicando que la misma ruta de muerte podría estar implicada en las formas familiares y esporádicas de la enfermedad.

Este trabajo es muy interesante y sugiere que se podría inhibir terapéuticamente RIP1 para reducir la pérdida de neuronas motoras. Sin embargo, debido a que Bax no está implicado en necroptosis, se necesitarían análisis bioquímicos de rutas de muerte en neuronas motoras adicionales. Los autores especulan con que la acción de Bax en la mitocondria de las neuronas motoras puede iniciar necroptosis, en lugar de apoptosis – un fenómeno documentado en otros estudios.

Aunque encontraron que SOD1 no desempeñaba ningún papel en la muerte mediada por astrocitos, no excluyeron la posibilidad de que ocurra en la muerte de células autónomas en pacientes con ELA, ya que se emplearon neuronas motoras sanas en este estudio. También podría ser posible que la dismutasa pudiera tener una función dentro de los astrocitos in vivo que se perdiese en el ambiente simplificado del cultivo celular a corto plazo. Actualmente el laboratorio de Przedborski está intentando identificar el factor tóxico que liberan los astrocitos, para optimizar las condiciones de cultivo y así poder cribar fármacos que protejan a la neurona motora.

Referencia:

Re DB, et al. "Necroptosis Drives Motor Neuron Death in Models of Both Sporadic and Familial ALS." *Neuron*. 2014 Feb. 6 online.

Shugart, J. "Death in a Dish: Astrocytes from ALS Patients Flick Necroptosis Switch in Motor Neurons." *The ALS Forum*. 10 de Febrero 2014.

Modelos ANIMALES

EL RATÓN TDP-43 NO ES UN BUEN MODELO PARA PROBAR TRATAMIENTOS PARA LA ELA.

En un artículo en la revista *Brain Research*, se ha desaprobado un modelo de proteinopatía TDP-43 en ratón. Aunque fue el primer ratón en desarrollarse, falló a la hora de mimetizar las características principales de la ELA, y fallecía con síntomas no relacionados – neurodegeneración en el colon que conducía a una obstrucción intestinal mortal. Aunque este ratón puede ser útil para estudiar la neurodegeneración del tracto intestinal, actualmente no desarrolla un fenotipo útil para probar tratamientos para la ELA. Así concluyeron los autores del estudio, incluidos el autor senior Steve Perrin del Therapy Development Institute (ALS-TDI) en Cambridge, Massachussets y sus colaboradores del Jackson Laboratory (JAX) en Bar Harbor, Maine, EE.UU. Los ratones se cruzaron originariamente sobre un fondo híbrido, como su estándar, pero los primeros autores firmantes Theo Hatzipetros de ALS-TDI y Laurent Bogdanik de JAX los cruzaron con una línea pura creando más de 650 ratones para el análisis. Este cruce eliminó muchas de las características similares a la ELA vistas en los ratones originales. La línea pura caminaba normalmente sin signos de parálisis, aunque tendían a arrastrar sus colas un poco. Los investigadores investigaron el fenotipo intestinal y determinaron que se debía a la sobreexpresión del transgen de TDP-43 en el plexo mesentérico, un conjunto de fibras nerviosas del intestino que degeneraban. Esto conducía a un enlentecimiento digestivo que mataba al ratón.

Referencia:

Dance, A. "Paper Alert: TDP-43 Mouse No Model to Test ALS Therapeutics". *ALS Forum*. 20 de Noviembre de 2013.

Hatzipetros T, Bogdanik LP, Tassinari VR, Kidd JD, Moreno AJ, Davis C, Osborne M, Austin A, Vieira FG, Lutz C, Perrin S. C57BL/6J congenic Prp-TDP43A315T mice develop progressive neurodegeneration in the myenteric plexus of the colon without exhibiting key features of ALS. *Brain Res*. 2013 Oct 18.

¿Están los ratones TDP-43 a la altura de las expectativas?". *Boletín Científico FUNDELA* nº 45. Abril 2013.

CONSIGAMOS QUE LOS ESTUDIOS CON RATONES FUNCIONEN: LA INVESTIGACIÓN "NO CLÍNICA" O PREVIA A LA CLÍNICA (ANTIGUAMENTE DENOMINADA "PRECLÍNICA")

Los ratones tienen la culpa de una de las verdades más incómodas en la investigación traslacional (la investigación que traslada los hallazgos científicos a la cama del paciente). Incluso después de que los estudios en animales sugieren que un tratamiento es seguro y efectivo, más del 80% de las terapias potenciales fallan cuando se prueban en personas. Los modelos animales de enfermedades son frecuentemente catalogados como pobres predictores de si un fármaco experimental puede llegar a ser un tratamiento efectivo. Con demasiada frecuencia, sin embargo, la verdadera razón es que los experimentos preclínicos no fueron rigurosamente diseñados.

La serie de ensayos clínicos para una terapia potencial puede costar cientos de millones de dólares. Los costes humanos son aún mayores: los pacientes con enfermedades terminales progresivas pueden tener sólo una oportunidad para un tratamiento no probado, pero prometedor. Uno de estos grupos de pacientes susceptibles de una leve supervivencia ante la posibilidad de ser tratado es el que tiene ELA.

Las investigaciones en el ALS-TDI (Instituto de desarrollo de terapias en ELA (TDI) en Cambridge, Massachussets) ejemplifican cómo las descripciones fisiológicas iniciales de un modelo animal rara vez abarcan todos los aspectos más destacados de la enfermedad, incluyendo cómo se acerca el modelo a lo que se observa en los pacientes. Tales modelos son a menudo inadecuados para un estudio que intente esclarecer cómo un fármaco afecta en diversos aspectos de la enfermedad. Estudios posteriores con estos ratones revelan muchas veces diferencias clave por las que los científicos que utilizan modelos animales para la investigación traslacional deben proceder con precaución y estar preparados para hacer nuevas caracterizaciones de los mismos. Los investigadores del ALS-TDI realizaron un meta-análisis con cerca de 5.500 ratones que habían sido utilizados en los grupos de tratamiento o control durante más de cuatro años. Todos los ratones expresaban una versión defectuosa específica del gen SOD1, que está mutado en aproximadamente el 20% de las personas con ELA familiar (heredada). Este trabajo y otros revelaron tanto la variación inesperada en los animales, como las maneras de controlarlo. Una cuidadosa inspección de los animales que

vivieron menos o más mostraron cuatro factores que producían un ruido considerable en los datos y que podrían haber dado lugar a conclusiones falsas.

Un factor es el hecho de excluir a los animales cuyas muertes no están relacionadas con la enfermedad que se está estudiando. Otros factores son el de no dividir la camada en grupo control y tratamiento y no tomar en cuenta el género. Los ratones SOD1 masculinos muestran síntomas hasta una semana antes que las hembras y mueren alrededor de una semana antes. Teniendo en cuenta que una semana es una variación de 4% en la supervivencia, estas diferencias podrían ser fácilmente malinterpretadas como un efecto del fármaco.

El cuarto factor se refiere a los genes introducidos para producir la enfermedad. Con demasiada frecuencia, un fenotipo de la enfermedad se pierde a medida que una colonia de cría de ratones se genera. Realizar pruebas de genotipaje regulares es esencial para asegurarse de que los ratones en las generaciones posteriores no tienen un menor número de copias del transgén, siendo la enfermedad menos severa.

Para los estudios que tienen como objetivo predecir los beneficios del tratamiento, como la supervivencia prolongada o un retraso de la progresión de los síntomas, se requiere una simulación matemática. Esto considera la variación observada típicamente en un modelo animal para calcular cuántos animales se deben asignar a los grupos experimentales. De acuerdo con determinados cálculos, los modelos animales altamente variables podrían requerir cientos de animales por grupo, incluso las más homogéneas requieren hasta diez.

Y antes de evaluar la eficacia de un fármaco, los investigadores deben analizar qué dosis pueden tolerar los animales, si el fármaco alcanza el tejido relevante en la dosis requerida y la rapidez con que el fármaco se metaboliza o degradado por el cuerpo. Si estos resultados son prometedores, a continuación, se tienen que garantizar los experimentos para probar si el medicamento puede extender la supervivencia del animal.

Por lo tanto, aun suponiendo que el modelo se ha caracterizado adecuadamente, se necesita una inversión de \$ 330,000 sólo para determinar si un fármaco tiene un potencial razonable para tratar la enfermedad en los seres humanos. Esto parece que vale la pena teniendo en cuenta que podría tomar miles de pacientes, varios años y cientos de millones de dólares para mover un medicamento a través del proceso de desarrollo clínico.

Como los laboratorios académicos no cambien su enfoque hacia una investigación traslacional, el peso de la caracterización de los modelos animales caerá sobre ellos. Aunque el coste es escaso comparado con el de los ensayos clínicos, la inversión requerida en tiempo e inversión es superior a lo que cualquier laboratorio que espera poder hacer. Esta carga se debe compartir, los investigadores deberían, al menos, colocar nuevos modelos animales en un repositorio público para que otros equipos puedan repetir la caracterización y compartir los costes haciéndolo bien. Los organismos públicos y privados deberían financiar estudios de caracterización como un proyecto específico. La licitación competitiva y los pagos por hitos conseguidos podrían persuadir a grupos cualificados para llevar a cabo los experimentos necesarios y poner los resultados a disposición del público. Este es un trabajo poco glamuroso que nunca va a conducir directamente a un avance o terapia y es difícil de encajar con los objetivos de una propuesta de subvención típica o programa de formación de los estudiantes de posgrado. Sin embargo, sin estas inversiones, se malgastarán más pacientes y fondos en ensayos clínicos que son poco informativos y decepcionantes.

Referencia:

Perrin S. "Preclinical research: Make mouse studies work." *Nature*. 2014 Mar 27;507(7493):423-5. <http://www.nature.com/news/preclinical-research-make-mouse-studies-work-1.14913>

LAS CÉLULAS MADRE NEURALES SON SEGURAS EN PACIENTES CON ELA

El grupo de Angelo Luigi Vescovi, de la Universidad de Milán-Bicocca, obtiene resultados prometedores en 12 pacientes en un ensayo en fase I

Angel Luigi Vescovi, profesor de Biología Celular del Departamento de Biociencias y biotecnología de la Universidad Milán-Bicocca, se muestra esperanzado con los resultados que está obteniendo en un grupo de pacientes con ELA a los que ha trasplantado células madre neurales.

El objetivo perseguido es ralentizar o detener la progresión de la enfermedad, pero habrá que esperar para alcanzarlo. En todo caso, el largo camino iniciado en 1991, cuando se descubrió la existencia de este tipo de células madre, ya ha dado sus frutos: se ha conseguido obtenerlas de forma que no genere controversias éticas y prepararlas para su uso en trasplantes.

El equipo de Vescovi extrae las células madre de fetos procedentes de abortos espontáneos. "Seguimos un procedimiento idéntico al que se utiliza para la donación de órganos: preguntamos a la madre si podemos proveernos de una pequeña porción del tejido del cerebro del feto", explica el científico, quien añade que la cantidad que se obtiene es del tamaño de la punta de un bolígrafo.

Este fuente no proporciona muchas células, ya que los abortos espontáneos no son tan frecuentes. Sin embargo, Vescovi ha conseguido expandir las células de forma exponencial con una metodología basada en dos factores de crecimiento: el epidérmico y el de fibroblastos.

Sin efectos adversos

Con esa materia prima se inició hace dos años el primer ensayo clínico en fase I. En los 12

pacientes tratados no ha habido efectos adversos graves. "Es un ensayo que pretende llevar las células madre hacia donde están muriendo las motoneuronas. La idea no es, al menos de momento, remplazar las células muertas, sino ralentizar o bloquear este proceso", aclara Vescovi. Las células madre cultivadas están inmaduras, pero una vez insertadas mediante cirugía en la medula espinal empiezan a diferenciarse. "Lo hacen igual que en condiciones normales: en torno al 90 por ciento se diferencian en células de glía, el 8-10 por ciento en neuronas y el 2 por ciento en oligodendrocitos". Los primeros seis pacientes tratados estaban en condiciones casi terminales. "Vimos mejoras en tres de ellos. Dos tuvieron una recuperación transitoria, que se plasmó en la actividad eléctrica de sus cerebros".

La fase I concluirá en torno a septiembre de este año e incluirá a un total de 19 afectados de ELA. Vescovi, que ha participado en el IV Encuentro Internacional de Personas con ELA - Investigadores, celebrado en Burgos, cree que "no sería ético comentar posibles efectos positivos, pero todo está yendo bien". Prevé una fase II y está preparando el protocolo para iniciar ensayos en Esclerosis Múltiple.

Referencia:

Medicina Diario Médico. 14 de abril 2014

EL DIRECTOR CIENTÍFICO DE AMORFIX LIFE SCIENCES ESTÁ LIDERANDO LA LUCHA CONTRA LA ELA

El responsable de seguridad de la empresa, el Dr. Neil Cashman, ha publicado los resultados de un estudio innovador que muestra como la ELA se extiende a

través del organismo. Los hallazgos tienen grandes implicaciones en el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de la enfermedad. El artículo se publicó en la importante revista científica *Proceedings of the National Academy of Sciences*. En anteriores estudios el Dr. Cashman había mostrado que la superóxido dismutasa citosólica (mSOD1) mal plegada que se asocia con una posible causa de ELA hereditaria, puede provocar que la SOD1 nativa (que se encontraría con una conformación correcta) normalmente protectoras de las células, se pliegue también mal y provoque la degeneración de los nervios en vez de protegerlos.

Este es el fenómeno denominado Jekyll y Hyde, donde una molécula con propiedades beneficiosas se pliega mal y llega a convertirse en una molécula que daña al organismo. Los resultados del estudio actual del Dr. Cashman muestran que la mSOD1 no sólo es capaz de plegar mal la SOD1 nativa, sino que también puede extenderse a lo largo del sistema nervioso, de célula a célula. Esto conduce al daño neurológico progresivo visto en la ELA.

"Esta investigación arroja luz sobre cómo esta enfermedad mortal progresa a través del sistema nervioso y proporciona un apoyo científico adicional para el esfuerzo que está realizando Amorfix en el desarrollo de nuevas terapias y herramientas de diagnóstico para la detección y el tratamiento temprano de la ELA", según comentó el Dr. Robert Gundel, presidente de Amorfix y Director Ejecutivo. "Nuestros anticuerpos terapéuticos, bajo licencia exclusiva de Biogen-Idec, están en desarrollo mientras nuestros esfuerzos internos se dirigen al desarrollo de una prueba diagnóstica diseñada para la detección temprana de la

ELA antes del inicio de la grave enfermedad. Estamos muy contentos de estar en la vanguardia de esta importante tarea ya que esto representa un nuevo enfoque para la intervención terapéutica en pacientes que actualmente tienen pocas opciones de tratamientos”.

Amorfix ha sido capaz de producir anticuerpos terapéuticos que se unen y neutralizan únicamente la proteína mal plegada y no su SOD1 nativa. Los anticuerpos eliminan la molécula dañina permitiendo a SOD1 continuar funcionando normalmente. De acuerdo con Amorfix, estos resultados sugieren que los anticuerpos terapéuticos tienen el potencial de inhibir la propagación del daño neurológico en la ELA y parar la progresión de la enfermedad.

Referencia:

Grad LI., et al. "Intercellular propagated misfolding of wild type Cu/Zn superoxide dismutase occurs via exosome-dependent and independent mechanisms.". *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Mar 4;111(9):3620-5.

"Amorfix CSO leads the way for ALS research". *Biotechnology Focus.* 20 de Febrero de 2014. <http://biotechnologyfocus.ca/amorfix-cso-leads-the-way-for-als-research/>

MÁS DE 2 MILLONES DE PERSONAS SON DEPENDIENTES Y REQUIEREN LA AYUDA DE UN CUIDADOR EN ESPAÑA

La Sociedad Española de Geriatria y Gerontología con el fin de mejorar la calidad de vida de los mayores y reconocer la labor de los cuidadores que ayudan a más de dos millones de personas dependientes en España, pone en marcha diferentes ac-

ciones este año entre las que se encuentra la celebración del Día del Cuidador.

El aumento significativo de las personas mayores en la población es una característica común de los países desarrollados. La sociedad europea, y por ende la española, es cada vez más longeva. El cuidado de nuestros mayores es inherente a nuestra sociedad, y es que casi 8 millones de personas en España son mayores de 65 años, es decir un 17% del total, porcentaje que va en aumento. Esto nos lleva a una conclusión: tarde o temprano nos convertiremos en cuidadores de los mayores, y tarde o temprano nos tendrán también que cuidar.

Ante esta situación la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) han expuesto el reto que se han propuesto: mejorar la calidad de vida de los mayores y formar, apoyar y reconocer a los cuidadores quienes, a menudo, se les infravalora su trabajo, a través de la creación del Día del Cuidador. Como ha señalado el presidente de la SEGG, el Dr. José Antonio López Trigo, "más 2.300.000 personas mayores viven con algún grado de dependencia en nuestro país, y requieren el cuidado de otra persona, quien normalmente es un familiar. En concreto, la figura es femenina y singular, ya que más del 85% de las personas que cuidan son mujeres, y más del 90% de estas mujeres cuidan de forma exclusiva y única".

Por último, el trabajo desinteresado de estas personas es una de las razones por las que los mayores viven más. En nuestro país el 5% de la población sobrepasa los 80 años, mientras que enfermedades que antes eran mortales se han convertido en crónicas, "actualmente vivimos más, pero a costa de vivir los últimos años en situación de

dependencia", apunta el doctor López Trigo.

Referencia:

FAMMA-Cocemfe (16/04/2014)

NUEVAS NOTICIAS: ALSGENE ESTÁ OFICIALMENTE INAUGURADO PARA LOS NEGOCIOS; ALZFORUM LANZA UNA NUEVA PÁGINA WEB

Llamando a todos los genetistas de la ELA, si todavía no has echado un vistazo a ALSGene (www.ALSGene.org), asegúrate de que te diriges allí ahora. ALSGene es la primera base de datos genética lanzada en la nueva plataforma XGene, desarrollada por los creadores de la popular AlzGene, PDGene, y MSGene sites. La nueva página web se caracteriza por sencillas etiquetas y una lista de resultados principales, así como enlaces directos a los estudios recientemente publicados de asociación genómica global "genome wide association (GWA)".

ALSGene nos proporciona una herramienta muy completa para el meta-análisis de variantes propuestas relacionadas con la ELA. Sin lugar a dudas echa un vistazo a ALSGene y permítenos saber lo que piensas. No es coincidencia de que nuestros colaboradores de Alzforum (www.alzforum.org) hayan presentado recientemente su página web actualizada. La página web no sólo es bonita sino que también incluye contenidos expandidos, incluidos bases de datos valiosas y herramientas que seguro serán beneficiosas para la comunidad investigadora de las enfermedades neurodegenerativas.

Referencia:

"Breaking News: ALSGene is

Officially Open for Business; Alzheimer Forum Launches New Website". The ALS Forum 13 de Diciembre de 2013.

http://www.researchals.org/page/4746/12459/?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+97&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

NEUROWIKIA, INFORMACIÓN FIABLE EN INTERNET SOBRE NEUROLOGÍA Y NEUROCIENCIA

Es importante que la información en Internet esté contrastada y validada por expertos en la materia, pero muchas veces esto no sucede y a las personas que visitan esas webs les resulta difícil discernir entre el contenido de calidad y el que no lo es. Con esa idea nace Neurowikia, un portal cooperativo de contenidos en neurología y neurociencias clínicas, donde tanto los editores como los autores que participan en el portal hacen un esfuerzo para verificar y comprobar que la información subida es de calidad y no tenga errores.

La información es accesible para todos, pero sólo los profesionales sanitarios registrados pueden publicar contenido, para que Neurólogos y profesionales de las neurociencias compartan información e imágenes fiables. El portal cuenta ya con más de 2.000 artículos.

Recientemente Neurowikia ha comenzado una colaboración con la Fundación CIEN y el Centro Alzheimer de la Fundación Reina Sofía, para presentar sesiones neuropatológicas con los contenidos del banco de tejidos BT-CIEN. Esta nueva sección de casos clínico-patológicos, será dirigida por la Dra. María Ascensión Zea, neuróloga de la Unidad

de Investigación Proyecto Alzheimer de la Fundación CIEN y el Dr. Alberto Rábano, director del Banco de Tejidos BT-CIEN.

La posibilidad de evaluar y analizar los cerebros de donantes sanos y enfermos ha permitido un mayor conocimiento de las enfermedades neurológicas y, más allá, la correlación entre la clínica del paciente y los datos encontrados en la muestra de tejido cerebral son de gran interés docente y formativo para los profesionales que trabajan en neurociencia.

Los casos serán presentados a la comunidad por la Dra. Zea desde el punto de vista clínico con la semiología, la evolución y los resultados de pruebas complementarias. De este modo, la comunidad podrá opinar sobre el mismo durante unas semanas. Posteriormente se publicarán los datos histológicos y las imágenes neuropatológicas con la inclusión de un análisis neuropatológico, expuesto por el Dr. Rábano.

Con esta iniciativa, Neurowikia y Fundación CIEN esperan que la unión entre clínica y neuropatología pueda ser de gran interés para todos, constituyendo un excelente punto de encuentro para la comunidad neurocientífica del portal.

Referencia:

"Neurowikia, información fiable en Internet sobre neurología y neurociencia". Fundación Centro de Investigaciones Neurológicas. 10 de Febrero 2014.

<http://fundacioncien.es/blog/index.php/2014/02/neurowikia-informacion-fiable-en-internet-sobre-neurologia-y-neurociencia/>