

FUNDELA

Boletín Científico 41

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

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

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

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



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

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

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

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

● **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de Asociación ELA Principado, La Caixa, Caja Navarra, Larios y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA. Su donativo le dará derecho a practicar una deducción en la cuota del impuesto sobre la renta. La deducción será del 25% como persona física y del 35% como empresa.

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

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

Colaboradores voluntarios de este número:

Dr. Alberto García Redondo (Bioquímico, Unidad de ELA - Hospital 12 de octubre)

Dr. Miguel González-Muñoz (Bioquímico - Hospital Carlos III)

Dra. Elena Rodríguez García (Bioquímica - Voluntaria FUNDELA)

Dr. Francisco Tellechea Rotta (Neurólogo - Brasil)

Dra. Tatiana Mezquita e Silva (Fisioterapeuta - Brasil)

Dra. Patricia Stanich (Nutricionista - Brasil)

Dra. María Teresa Solas (Bióloga, Universidad Complutense)

Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III)

Dra. María Luisa Fajardo (Epidemióloga - Delegación Provincial de Salud de Huelva, Junta de Andalucía)

María Isabel Gutiérrez Cobos (Voluntaria FUNDELA)

Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Director Unidad de ELA - Hospital Carlos III)

Sumario

03 ----->

ENSEÑANZAS CIENTÍFICAS DEL CONGRESO...

RESUMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS EN EL 22º CONGRESO INTERNACIONAL DE ELA EN SYDNEY (AUSTRALIA) – NOV/DIC 2011

04 ----->	07 ----->	08 ----->	10 ----->
ENSAYOS CLINICOS.	CAMBIOS COGNITIVOS.	CUIDADOS PALIATIVOS.	CUESTIONES RELACIONADAS CON LA SEXUALIDAD.
----->	12 ----->	13 ----->	----->
PROGRAMAS PILOTO QUE MEJORAN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES.	PERSONAL SANITARIO.	TRATAMIENTO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS.	TRATAMIENTO NUTRICIONAL.
14 ----->	15 ----->	16 ----->	17 ----->
LA ERA DEL GEN.	EL CROMOSOMA 9 FINALMENTE REVELA SUS SECRETOS.	LOS MODELOS DE ELA SON IMPORTANTES TANTO PARA COMPRENDER LAS CAUSAS DE LA ENFERMEDAD COMO PARA RÁPIDA, EFICIENTE Y MUY SELECTIVAMENTE PROBAR Y DESARROLLAR NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA MISMA.	COPIA, TRANSPORTE Y GENERACIÓN DE PROTEÍNAS.
18 ----->	19 ----->	21 ----->	24 ----->
CUANDO LAS CONFORMACIONES PROTEICAS PROVOCAN EL CAOS.	MÁS ALLÁ DE GUAM: NUEVOS ASPECTOS DE LA HIPÓTESIS DE LA BMAA.	PATOBIOLOGÍA DE LA ELA Y DE LAS ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA.	MECANISMOS NEURODEGENERATIVOS: LECCIONES DE LA ELA/ ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA.

RESUMEN DE LA 19º REUNION DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA

27 ----->

DÍAS 26, 27, 28 DE NOVIEMBRE

ULTIMAS PUBLICACIONES

28 ----->

PROBLEMAS MUSCULARES EN ELA: BIOPSIAS Y MODELOS DE LA PATOLOGÍA EN HUEVOS DE RANA.

29 ----->

¿LOS MICRORNAS ORQUESTAN EL BOOM DEL CEREBRO HUMANO?.

ENSEÑANZAS CIENTÍFICAS DEL CONGRESO...

En reuniones como las de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA y el Simposium Internacional de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) fundamentalmente aprendemos, y mucho, sobre todo de aquello que no toca directamente con nuestro trabajo habitual y con nuestros conocimientos más directos en este campo. A continuación pretendemos, como siempre en el boletín científico de FUNDELA, incluir algunos de los más relevantes estudios presentados y que se nos ha ofrecido a los participantes de estos mitines, compartiéndolo con los pacientes y sus familiares, la comunidad científica en general, y particularmente para los que se centran en el estudio de enfermedades de la neurona motora.

Alberto García Redondo
Responsable laboratorio Unidad de ELA
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

RESUMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS EN EL 22º CONGRESO INTERNACIONAL DE ELA EN SYDNEY (AUSTRALIA) – NOV/DIC 2011

ENSAYOS CLINICOS.

Los ensayos clínicos son investigaciones realizadas en seres humanos que tienen como objetivo principal el testeo de la eficacia y de la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes, proporcionando un método de control que cuantifica los efectos de un tratamiento sobre la salud, permitiendo establecer una opinión objetiva sobre su utilidad. Siempre se trata de estudios prospectivos, planificados y a continuación llevados a cabo siguiendo la evolución de los sujetos de investigación a lo largo del tiempo. La realización de un ensayo clínico es un proceso complejo dirigido a un fin determinado. El éxito del ensayo clínico vendrá determinado de lo bien planificado que esté, de cómo se hayan previsto los problemas que pudieran surgir a lo largo del mismo y la participación de un gran número de pacientes. Es muy importante recordar que los ensayos no son tratamientos sino experimentos científicos.

Hasta el momento la ELA sigue siendo incurable, no tiene tratamiento curativo, pero sí tiene tratamiento paliativo y sintomático. El Riluzole (Rilutek) es el único agente aprobado como tratamiento específico para la EMN (enfermedad de neurona motora). Su efecto es modesto sobre la supervivencia, capacidad respiratoria y tasa de pérdida de fuerza, pero no es efectivo sobre la fuerza global. Existe un esfuerzo mundial para desarrollar nuevos y efectivos tratamientos para la ELA y los fármacos están actualmente ensayándose en clínica.

Se ha visto que el cuidado de las personas con ELA desempeña el papel más importante en el éxito del tratamiento, sin su apoyo y dedicación estos ensayos no podrían llevarse a cabo. La asociación de EMN (MND) contribuye a la financiación de estos ensayos en el Reino Unido (UK), así como a proporcionar la información de ensayos con fármacos específicos. También se mantienen en contacto permanente con los monitores de los ensayos para garantizar, tanto como sea posible, que las necesidades de las personas con EMN son lo principal cuando se diseña y se llevan a cabo. Aunque los resultados de los ensayos clínicos realizados han sido en gran parte decepcionantes, han permitido llegar a un acuerdo sobre cómo se deben llevar a cabo, y las preguntas que deben realizarse sobre la eficacia de productos particulares para mostrar el camino a futuros ensayos. Lamentablemente la mayoría de estudios tienen limitaciones metodológicas, se realizan con un pequeño número de pacientes y los profesionales que lo realizan lo hacen sobre su experiencia clíni-

ca, sin experiencia en metodología, epidemiología y estadística y casi siempre son grupos emergentes de reuniones científicas.

A continuación indicamos los ensayos clínicos expuestos en el Symposium Internacional de ELA:

El seguimiento de 267 pacientes por el Dr. Xue de Houston reforzó la idea de no usar tratamientos para reducir la hipercolesterolemia en pacientes con ELA. Se encontró que pacientes del estudio con niveles altos de colesterol tienen una progresión más lenta de la enfermedad, por tanto mayor supervivencia. Sin embargo este efecto desaparece con los tratamientos para reducir el colesterol.

Otro medicamento que no se debe utilizar es el carbonato de litio. Van Den Verg presentó un estudio holandés, que incluyó 133 pacientes que tomaron riluzol en combinación con 400 mg litio dos veces al día o placebo. No hubo ningún efecto sobre la supervivencia o la tasa de progresión de la enfermedad. Con este estudio, y cinco más realizados con un total de 1.131 pacientes se concluye, que lamentablemente el litio no ha demostrado beneficiar a los pacientes con ELA.

Afortunadamente, también fueron presentados resultados prometedores para diferentes medicamentos, en las diferentes fases de investigación: En un estudio pre-clínico se administró un análogo de la hormona de liberación de la tirotropina (TRH) a ratones con la mutación SOD1, antes que desarrollasen la enfermedad. Se evidenció que los ratones tratados mantenían el peso corporal y el rendimiento motor por más tiempo, además de presentar mayor supervivencia.

Ensayo clínico en fase I con el compuesto NP001 (bloqueador de la activación de macrófagos), que retarda la debilidad motora en un modelo animal, y que ha demostrado seguridad en su uso con 32 pacientes. Además, se observó un efecto importante en la reducción de marcadores inflamatorios. Actualmente se está planificando un ensayo en fase II, doble ciego y controlado con placebo, que incluirá a 136 pacientes de 17 centros norteamericanos.

Se presentó un estudio en fase I sobre la administración de células madre embrionarias en médula espinal de pacientes con ELA. El grupo coordinado por el Dr. Glas de Atlanta aplicó células madre neurales progenitoras en la región lumbar (L2-L3), primero unilateral y después bilateral y en dosis crecientes en un total de 12 pacientes, los cuales recibieron también inmunosupresores. Se puede

concluir que el procedimiento es seguro, lo que justifica el próximo paso, que llevará a cabo los implantes en la región cervical.

Un estudio multicéntrico en fase II, llevado a cabo por Sheffner, evaluó el efecto del CK-357, activador de la troponina-Ca. Los pacientes tratados con la medicación mostraron un efecto sintomático de aumento en la fuerza de contracción muscular y reducción de la fatiga, con resultados de mejora en la escala de funcionalidad ALSFRS. Se están realizando otros dos estudios en Fase II con este compuesto y se está planificando un estudio en Fase III.

Otro estudio en fase II se realizó con el compuesto GSK 122324, que es un anticuerpo contra el factor Nogo-A (bloqueador de la regeneración neuronal). Este ensayo ha sido multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y ha estado dirigido por el profesor Pradat P-F. 76 pacientes fueron randomizados, divididos en un grupo que recibió placebo y tres que recibieron dosis crecientes del fármaco activo. El grupo que recibió la dosis más alta presentó 48% menos de pérdida en los datos de funcionalidad evaluados con la escala ALSFRS-R, menor caída de la fuerza de capacidad vital y menor pérdida de fuerza muscular. Todos los resultados mantuvieron la tendencia a ser estadísticamente significativos.

Con respecto a los ensayos en fase III sólo se presentaron noticias sobre los ensayos clínicos que estaban en curso: Acerca del estudio de Olesoxime (TRO19622) se comentó que había terminado el estudio en agosto de 2011 y en el momento del congreso los resultados estaban en la fase de análisis de los datos. Sin embargo el 13 de diciembre desde Marsella, el laboratorio Trophos informó que el estudio en fase III, realizado con 512 pacientes con ELA, no demostró un aumento significativo en la supervivencia, en comparación con los pacientes que tomaban placebo. Si se observó una mejora en la funcionalidad de los pacientes de acuerdo a la escala utilizada ALSFRS-R y una adecuada tolerabilidad del fármaco.

Se ha considerado que la modulación de la actividad mitocondrial podría ser una vía para tratar ELA. Los investigadores esperaban que Olesoxime (una molécula pequeña derivada del colesterol), molécula testada por la compañía farmacéutica Trophos de Marsella (Francia), podría rescatar neuronas enfermas y prolongar su vida media en pacientes con ELA. Pero Trophos anunció en su página web el 13 de Diciembre que el fármaco fracasó en este sentido en la Fase III del ensayo clínico.

Trophos identificó olesoxime en un barrido de medicamentos que podrían reforzar neuronas estresadas en ausencia de factores tróficos (Bordet et al., 2007). Olesoxime se une a los canales aniónicos mitocondriales dependientes de voltaje (VDAC) y a proteínas translocadoras. Ambas moléculas están involucradas en la formación del poro mitocondrial, ejerciendo su función en la entrada de metabolitos y su respuesta a estrés oxidativo. Creen que olesoxime modularía estos procesos, aunque el mecanismo se desconoce. Algunas líneas de investigación apuntan a la mitocondria, y su papel en la muerte celular, como un factor importante en la desaparición de las neuronas motoras dañadas en ALS (review Martin 2010). En un ensayo de 2007, Trophos mostró que olesoxime retrasaba el inicio de la enfermedad en un modelo con ratones, aunque no enlentecía el proceso de la enfermedad una vez que los ratones empezaban a mostrar los síntomas.

Lee Martin de la Johns Hopkins University, quien no está involucrado en el estudio, escribió en un mail a Alzheimer Research Forum (ARF): "Estoy triste por el resultado, pero no sorprendido porque encontrar la biología de la enfermedad es mucho más complicado de lo que los científicos tienden a percibir, y quizás más complicado de lo que podamos comprender". Además de la mitocondria, podrían existir otros posibles mecanismos a considerar.

Con olesoxime la tasa de supervivencia después de los 18 meses del tratamiento fue un 12% superior, y además la puntuación de la escala de valoración funcional de ELA (ALSFRS-R) fue también superior aunque la diferencia es dudosa y no significativa clínicamente.

El equipo de Trophos sospecha que la elección del momento fue un factor clave en el fracaso del ensayo. Los síntomas de la ELA no aparecen hasta que las neuronas motoras mueren, y puede pasar un año desde que una persona es diagnosticada con la enfermedad y es elegida para el ensayo clínico. En el estudio los pacientes recibieron el diagnóstico de 6 meses a 3 años antes de introducirse en el ensayo, lo que puede ser demasiado tarde.

Otro posible problema, es la biodisponibilidad. El fármaco viajaría por el sistema digestivo, atravesaría la barrera hemato-encefálica, hasta la mitocondria de las neuronas motoras. Trophos midió cuidadosamente el consumo en el cerebro en modelos preclínicos. Los canales aniónicos dependientes de voltaje no sólo se encuentran en la mitocondria, sino también en la membrana plasmática (Yu et al., 1995), y estos últimos podrían mantener aislada la molécula en el exterior de la neurona, especuló Martin.

Referencias:

News Brief: ALS Drug Olesoxime Fails in Phase III Trial

December 16, 2011

Bachurin SO, Shevtsova EP, Kireeva EG, Oxenkrug GF, Sablin SO. Mitochondria as a target for neurotoxins and neuroprotective agents. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 May;993:334-44; discussion 345-9.

Bordet T, Buisson B, Michaud M, Drouot C, Galéa P, Delaage P, Akentieva NP, Evers AS, Covey DF, Ostuni MA, Lacapère JJ, Massaad C, Schumacher M, Steidl EM, Maux D, Delaage M, Henderson CE, Pruss RM.

Identification and Characterization of Cholest-4-en-3-one, Oxime (TRO19622), a Novel Drug Candidate for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Aug;322(2):709-20.

Cudkowicz M, Bozik ME, Ingersoll EW, Miller R, Mitsumoto H, Shefner J, Moore DH, Schoenfeld D, Mather JL, Archibald D, Sullivan M, Amburgey C, Moritz J, Gribkoff VK. The effects of dexpramipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med.* 2011;17(12):1652-6.

Martin LJ. Olesoxime, a cholesterol-like neuroprotectant for the potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *IDrugs.* 2010 Aug;13(8):568-80.

Otro fármaco con acción en las mitocondrias (Dexpramipexole), que inició un ensayo de fase III en abril de 2011, el periodo de reclutamiento terminó en septiembre del mismo año. Esta fase determinará la eficacia y seguridad de este fármaco, intervienen 804 pacientes de 80 centros de EEUU, Canadá, Australia y Europa. Las empresas farmacéuticas promotoras del ensayo son las norteamericanas Biogen y Knopp. El dexpramipexole es un nuevo fármaco que ha mostrado propiedades protectoras neuronales en diversos estudios de cultivos celulares y animales modelo. Su efecto parece deberse al aumento de eficiencia de las mitocondrias. En los pacientes con ELA las mitocondrias de las motoneuronas, sufren un considerable estrés y desgaste energético que puede llevar al colapso celular. Sus resultados se esperan para finales de 2012.

Muchos factores, incluida la disfunción mitocondrial, podrían contribuir a la patogénesis de la ELA (Hervias, 2006; Manfredi, 2005; Baron, 2007; Corti, 2009; Kawamata, 2010; Shi, 2010). El ensayo sobre la seguridad y tolerabilidad del dexpramipexole en ELA apoya la efectividad de este fármaco, un modulador mitocondrial putativo. (KNS-760704; (6R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine) (Gribkoff, 2008; Wang, 2008; Bozik, 2010).

En un estudio, publicado en la revista *Nature Medicine* (Cudkowicz, 2011), los investigadores han demostrado un efecto clínicamente significativo del fármaco en la reducción de la escala de valoración funcional de ELA (ALSFERS-R, $p = 0.046$) y en

la mortalidad. En la primera parte del estudio, se reclutaron a 102 pacientes con ELA que fueron asignados aleatoriamente para recibir 50, 150 o 300 mg de dexpramipexole o un placebo. A las 12 semanas se evaluó su estado clínico.

En una segunda parte, fueron reasignados aleatoriamente de forma que 48 pacientes recibieron dosis bajas de dexpramipexole y 44 pacientes recibieron dosis altas de dexpramipexole durante 24 semanas. Los resultados muestran que el dexpramipexol es seguro y bien tolerado en las dos partes del estudio.

Los resultados de esta segunda parte apoyan fuertemente la realización de ensayos clínicos de dexpramipexole en ELA. Como único efecto adverso relacionado con el fármaco se observó neutropenia, aunque fue poco frecuente y reversible.

Referencias:

Baron, M., Kudin, A.P. & Kunz, W.S. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochem. Soc. Trans.* 35, 1228–1231 (2007).

Bozik, M.E., Mather, J.M., Kramer, W.H., Gribkoff, V.K. & Ingersoll, E.W. Safety, tolerability and pharmacokinetics of KNS-760704 (dexpramipexole) in healthy adult subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 51, 1177–1185 (2010).

Corti, S. et al. Amyotrophic lateral sclerosis linked to a novel SOD1 mutation with muscle mitochondrial dysfunction. *J. Neurol. Sci.* 276, 170–174 (2009).

Cudkowicz M, Bozik ME, Ingersoll EW, Miller R, Mitsumoto H, Shefner J, Moore DH, Schoenfeld D, Mather JL, Archibald D, Sullivan M, Amburgey C, Moritz J, Gribkoff VK. The effects of dexpramipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med.* 2011 Nov 20;17(12):1652-6.

Gribkoff, V.K. & Bozik, M.E. KNS-760704 [(6R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2, 6-benzothiazole-diamine dihydrochloride monohydrate] for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neurosci. Ther.* 14, 215–226 (2008).

Hervias, I., Beal, M.F. & Manfredi, G. Mitochondrial dysfunction and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 33, 598–608 (2006).

Kawamata, H. & Manfredi, G. Mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation in ALS. *Mech. Ageing Dev.* 131, 517–526 (2010).

Manfredi, G. & Xu, Z. Mitochondrial dysfunction and its role in motor neuron degeneration in ALS. *Mitochondrion* 5, 77–87 (2005).

Messori, A., Trippoli, S., Becagli, P. & Zaccara, G. Cost effectiveness of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Italian Cooperative Group for the Study of Meta-Analysis and the Osservatorio SIFO sui Farmaci. Pharmacoeconomics* 16, 153–163 (1999).

Rowland, L.P. & Shneider, N.A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 344, 1688–1700 (2001).

Shi, P., Wei, Y., Zhang, J., Gal, J. & Zhu, H. Mitochondrial dysfunction is a converging point of multiple pathological pathways in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Alzheimers Dis.* 20 (suppl. 2), S311–S324 (2010).
Stewart, A. et al. The clinical effectiveness and cost-

effectiveness of riluzole for motor neurone disease: a rapid and systematic review. *Health Technol. Assess.* 5, 1–97 (2001).

Vucic, S. & Kiernan, M.C. Pathophysiology of neurodegeneration in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Curr. Mol. Med.* 9, 255–272 (2009).

Wang, H. et al. R+ pramipexole as a mitochondrially focused neuroprotectant: initial early phase studies in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler.* 9, 50–58 (2008).

Wijesekera, L.C. & Leigh, P.N. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 4, 3 (2009).

Los detalles de ensayos clínicos de cualquier enfermedad se pueden consultar en la página web The American government's clinical trials (<http://clinicaltrials.gov/>).

CAMBIOS COGNITIVOS.

Los estudios presentados en este congreso internacional, muestran la evidencia creciente de los cambios cognitivos y del comportamiento que se presentan en los pacientes que sufren enfermedades de motoneurona, tanto a nivel clínico como patológico, considerándose como una característica importante de esta enfermedad. La ELA y la DFT se solapan clínica y patológicamente en algunos pacientes. Existe un abanico de cambios cognitivos que ocurren en la ELA, desde algunos síntomas frontales leves hasta manifestar la demencia fronto temporal. Aproximadamente entre un 5% y 10% de los pacientes presenta Demencia Fronto Temporal (DFT). Los estudios en este tema presentan los siguientes resultados:

El daño cognitivo se relaciona con un nivel de educación más bajo y asociada en mayor porcentaje a una afectación bulbar. Como otras causas de la demencia, un nivel superior de formación podría ser un factor de protección frente al deterioro clínico cognitivo.

Los pacientes con deficiencia cognitiva grave o severa tuvieron una supervivencia inferior. Los cambios se podrían dar en el comportamiento, cognición social, habilidades cognitivas superiores como la planificación y la organización, o un daño muy sutil en el lenguaje manifestándose en errores de deletreo, ligeros déficits de comprensión sintáctica y una deficiencia semántica predominantemente sobre la comprensión secuencial/sintagmática en oposición a la paralela/paradigmática.

Se corroboró la existencia de una apatía notable, que supone un impacto importante en los cuidadores. La tarea más delicada y frecuen-

te, según los estudios, está relacionada con el control inhibitorio que refleja disfunción del córtex orbito-frontal. Estos descubrimientos tienen implicaciones claras en el seguimiento y cuidado del paciente.

Universidades de Melbourne (Australia), sostienen que la comunicación social depende de una combinación de factores, incluyendo el reconocimiento de emociones, habilidades prácticas de lenguaje y cognición social, influyendo estos factores en las relaciones interpersonales y la calidad de vida. Estos estudios identificaron problemas en los pacientes con ELA en el reconocimiento de las emociones básicas cuando faltaban señales contextuales, dificultad para interpretar complejos intercambios sociales como el sarcasmo y dificultades en la comunicación social cotidiana, que podrían ser las primeras fases de declive en la comunicación social en general.

Existen métodos de detección y test neuropsicológicos modernos que gradualmente se han ido desarrollando específicamente para este tipo de patología. Tres factores son importantes para la evaluación neurológica: los estudios por imágenes funcionales, la neurociencia cognitiva y la atención médica gerenciada. La identificación de estos deterioros es importante, ya que la investigación sugiere que los pacientes con este tipo de deficiencias son menos accesibles a tratamientos y tienen por lo tanto una supervivencia más corta.

La observación cognitiva, del comportamiento y del procesamiento de las emociones es necesaria durante el tratamiento ya que nos permitirá poder seleccionar los mejores recursos e identificar a los pacientes con mayor riesgo, evitando el aislamiento social del paciente y proporcionando un apoyo a tiempo a los cuidadores que deben enfrentarse a estos cambios.

Los profesionales deberíamos considerar como apoyar y orientar a los pacientes y sus familiares ante a estos cambios cognitivos que aunque puedan ser sutiles van a impactar y a confundir a quienes los sufren.

Referencias

Hodges Jr.

Neuroscience Research Australia and University of New South Wales, Randwick, Australia.

Bakt, Van der Hulst D, Agrahams S, Hodges J.

University of Edinburgh, Edinburgh, UK, University of New South Wales, Sydney, Australia.

Susan C. Woolley. PhD.

Forbes Norris ALS Research Center, San Francisco, California EEUU

Fischer F, Pavlis A, Maule R, Staios M, Brinkmann S, Howe J, Reardon K, Mathers S.

CUIDADOS PALIATIVOS.

Durante el proceso diagnóstico, la ELA no difiere de otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, a partir del diagnóstico su carácter de enfermedad progresiva y su pronóstico, hace que su abordaje sea difícil para todas las partes implicadas. Las emociones negativas suelen ser habituales entre los enfermos con ELA, debido al curso incierto de sus trastornos. Durante este periodo, los síntomas no son necesariamente constantes, pueden sentirse relativamente bien en ocasiones, o muy mal en otras, pero nunca están totalmente sanos.

Según muchos estudios, la mayoría de personas que padecen ELA interiorizan esta situación y sufren un tremendo impacto emocional. La declinación en las funciones motoras, crea dependencia física hasta para aspectos básicos, produciéndose un complejo conjunto de reacciones psicológicas y emocionales. No sólo el paciente, sino también los miembros de la familia y otros cuidadores están expuestos a los desafíos emocionales que supone afrontar la ELA. La depresión en la ELA con frecuencia puede producirse como reacción a una presión interna. Esta depresión reactiva es el resultado de una respuesta a la enfermedad, que puede surgir después del diagnóstico inicial de la ELA o como ajuste a la nueva situación. Síntomas de depresión son inevitables, aunque sean mínimos. La enfermedad representa siempre un perjuicio de la imagen ideal de uno mismo, se da una desvalorización, un sentimiento de fatalidad con abandono de todo proyecto y de todo deseo, así como ausencia de rebelión con una falsa resignación.

Se presenta también síntomas de ansiedad, que pueden surgir cuando el paciente posteriormente afronta la mayoría de los cambios en la capacidad funcional y en el estilo de vida. Los síntomas más frecuentes son dificultad en la respiración, ataques de pánico, palpitaciones, vértigo, temblor, sudoración, náuseas, picores, dolor en el pecho, miedo a quedarse totalmente paralizado, miedo a estar solo, terror a la asfixia, miedo a no poder comer y miedo a la muerte.

Un estudio realizado en el Reino Unido sobre el papel de los fenómenos psicosociales en la calidad de vida para los pacientes con enfermedad de motoneurona (EMN) destaca la importancia de la sintomatología depresiva en relación a la falta de inclusión social y su repercusión en la Calidad de

Vida (CV) del paciente.

Otro síntoma importante es la fatiga, que va a influir notablemente sobre la ansiedad, la depresión y las relaciones interpersonales, aunque no provoca un efecto directo sobre la CV. La depresión y la ansiedad son factores claves en la sensación de CV del paciente incluso cuando la mayoría de los pacientes no están clasificados como clínicamente deprimidos o ansiosos.

Es de enorme importancia adoptar estrategias de afrontamiento con respecto a la salud psicológica y a la calidad de vida de los pacientes de EMN. Los resultados muestran que los pacientes que tienen dificultad en afrontar es muy posible que sufran niveles superiores de depresión y ansiedad y por lo tanto una experiencia más pobre en su CV. Sin embargo una buena capacidad de afrontamiento es un gran modificador tanto de la depresión como de la ansiedad y tiene un fuerte efecto indirecto en la CV. Es crucial que los pacientes que tienen dificultades para afrontar sean identificados, se les proporcione apoyo adecuado y sus síntomas de depresión sean monitorizados y tratados. Estos resultados sugieren que los pacientes con EMN pueden beneficiarse de asesoramiento psicológico o terapia de grupo además de los tratamientos y cuidados estándar.

Las enfermedades neurodegenerativas son progresivamente implacables en ausencia de modificaciones efectivas en las terapias.

Un acercamiento sistemático al desarrollo natural de la enfermedad con planes cuidadosamente realizados para el futuro, nos indican que es esencial: Realizar una gestión de sintomatología meticulosa Dar una respuesta rápida a las complicaciones Enfatizar en los cuidados a partir del diagnóstico y hasta el final de la vida

Establecer mucha colaboración, planificación continua y comunicación clara entre los servicios de apoyo, el paciente con EMN y la familia en cada momento, para asegurar la calidad, el apoyo más adecuado y un plan diseñado según las necesidades de cada familia. Es importante que los profesionales de la salud asuman que su actitud se refleja en los pacientes e influye en la calidad de los servicios y opciones que son ofrecidas a las familias Tener equipos multidisciplinares para enfrentar la enfermedad con cuidados generales y programas específicos, ya que los resultados muestran una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida, dolor, dificultades respiratorias, alteraciones del sueño, síntomas intestinales y síntomas psicológicos. Asegurar una comunicación clara con el paciente/familia y profesionales de la salud, de forma que se identifiquen indicadores de calidad de vida. Esta toma de contacto inicial mejora la preparación

emocional para poder dirigir el plan de cuidados que el paciente va a necesitar y nos guían con respecto a la necesidad de otros cuidados y la toma de decisiones sobre como quiere ser atendido, donde y aplicación de intervenciones invasivas. Los pacientes competentes y autónomos necesitan y deberían tomar decisiones, incluyendo aquellas basadas en el término de sus vidas y evaluación de las implicaciones para su CV. El cuidado centrado en el paciente, es un cuidado que incorpora el respeto a los valores y preferencias del paciente, proporciona información en términos claros y comprensibles, fomenta la autonomía en la toma de decisiones y atiende la necesidad del confort físico y el apoyo emocional. Se debe respetar en último término su "libertad para morir". El respeto a la vida queda supeditado por el respeto a la persona que quiere morir con consideración, tomando en cuenta sus últimas voluntades (no a la gastrostomía, no a la traqueostomía, etc.) Reducir el riesgo de ruptura de relaciones de una persona con EMN utilizando servicios individuales a su elección

Mantener las relaciones personales proporcionando descansos planificados a los familiares y posibles cuidadores externos

Ofrecer a las familias lo que necesitan cuando y donde quieren disfrutar de esos tiempos de descanso Proporcionar una experiencia positiva a la persona con EMN. Para los cuidadores de personas con EMN existe una urgencia de realizar actividades mientras aún son capaces de participar como una familia. Las familias afectadas por EMN eligen muchas veces pasar más tiempo juntos que separados y estos programas ayudan a crear recuerdos positivos. A través de estudios cualitativos sobre técnicas de narrativas de los familiares sobre sus experiencias con los planes de respiro, se han obtenido mensajes del tipo: "ha rejuvenecido nuestra relación"; "me dio la oportunidad de cargar baterías"; "podíamos hacer planes cuando creímos que esto era imposible". Los resultados generales muestran que la flexibilidad y posibilidad de elección permite a las personas tener actividades creativas y significativas para ellos. La naturaleza cíclica de este proceso posibilita a los profesionales de la salud, paciente y familiares, volver a cualquier punto del ciclo y trabajar continuamente sobre el proceso, según evolucione la salud del paciente y/o sus metas.

A pesar del consenso internacional existente sobre el manejo de las enfermedades neurodegenerativas y enfoques multidisciplinares, la integración de los cuidados paliativos dentro del seguimiento de la enfermedad varía considerablemente a través de los diferentes sistemas sanitarios. Es cierto sin

embargo que los temas comunes y compromisos principales se pueden identificar a través de las diferentes jurisdicciones y que se han establecido sistemas de medición que pueden evaluar el impacto de los resultados de los cuidados paliativos. Un consenso internacional podría apoyar el desarrollo de un marco de trabajo para comprometerse en cuanto a la importancia de los cuidados paliativos en ELA y otras enfermedades neurodegenerativas.

Referencias:

Gibbons C, Thornton E, Ealing J, Shaw P, Talbot K, Tennant A, Young C.
The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery Liverpool, UK, University of Liverpool, Liverpool, UK, Hope Hospital, Salford, UK, Sheffield Institute of Translational Neuroscience, Sheffield, UK, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK, University of Leeds, Leeds, UK.
Hardiman O, Bede P, Oliver D, O Brannagain D.
Trinity College, Dublin, Ireland, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland, Wisdom Hospice, Rochester, UK, Our Lady of Lourdes Hospital, Drogheda, Ireland.
Oliver D, Vernose S.
Wisdom Hospice, Rochester, UK, University of Kent, Chatham, UK
Calvary Hospital, Sydney, Australia
Svolos G, Becke J.
MND Association of NSW, NSW, Australia, Multiple Sclerosis Limited, NSW, Australia.
Sally Boal
Motor Neurone Disease Association Victoria
Dr. Robin Ray
James Cook University, Townsville, Australia

CUESTIONES RELACIONADAS CON LA SEXUALIDAD.

Para comenzar, debemos admitir los aspectos conflictivos del tema en cuestión y la gran cantidad de preguntas que suscita. Los seres humanos viven su sexualidad en función de una serie de condicionamientos culturales, religiosos, sociales que hacen que, en muchos casos, se viva la sexualidad con culpa, miedo o tabúes. Esta situación se ve agravada en el caso de las personas con enfermedades que limitan su sexualidad y la intimidad.

La sexualidad es un aspecto importante de la vida de las personas y tiene un significado diverso para las diferentes personas. Cuando la enfermedad o la discapacidad afecta a la intimidad y a las relaciones sexuales de las personas algunas de ellas son capaces de adaptarse al cambio, mientras que para otras significa una pérdida muy significativa. Cuando la vida está

limitada, esto supone un reto adicional. Para personas con ELA la relación de pareja se ve afectada por variedad de factores que incluyen cambios corporales (discapacidad, fatiga, falta de movimiento, disnea, debilidad, calambres), factores psicológicos (creencias, impacto emocional de la enfermedad, autoestima, depresión, pérdida de espontaneidad, dependencia, falta de atención, ansiedad generalizada), factores motivacionales y tipos de afrontamiento (reducción de las habilidades posturales, posiciones no confortables, camas o cuartos separados), falta de información y manejo por parte del equipo que tiene la función de ayudarles y la muerte inminente.

Para poder abordar este tema, se debe considerar que lo individual, psicosocial y cultural influye en la expresión de la sexualidad, por lo que será diferente para cada país, cada estrato socioeconómico, cada paciente, cada profesional de la salud. Los factores socioculturales y las diferencias de creencias entre profesionales y pacientes tienen mucho que ver con la expresión de la sexualidad y sus trastornos.

El estadio terminal no disminuye necesariamente el interés sexual, incluso, puede acrecentarse la necesidad de cercanía física, reconocimiento de ser sexualmente deseable, aun cuando sea imposible el coito, o no se consiga la función eréctil.

Es obvio que existen limitaciones en la ELA: tensión, falta privacidad, debilidad, deterioro creciente, temores del cónyuge a hacer daño o solicitar algo indebido, pero es necesario 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.

El estudio presentado en el congreso ha demostrado que las parejas experimentan conexión y desconexión según se acerca la muerte. Cuando el significado es compartido por ambos, la reconexión es posible. Pero no todas las parejas lo consiguen, por lo que es vital la formación de los profesionales sociales y de la salud en apoyar a estas personas a gestionar que estos cambios ocurran.

Referencias:

Taylor B.
Oxford Brookes University, and Michel Sobell
House, Oxford, UK

PROGRAMAS PILOTO QUE MEJORAN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES.

Australia presentó dos proyectos multidisciplinares muy interesantes enfocados a atender las necesidades de los pacientes:

1.- Tele-salud

Existen recursos de tele-salud disponibles en casi todos los centros de salud del estado de Queensland. Un servicio estándar de tele-salud proporciona suficiente apoyo a través del cual el paciente comunica toda la información clínica relevante. El servicio de videoconferencia clínica se ha establecido en el equipo de EMN que proporciona continuidad y apoyo al paciente, su familia y los profesionales de salud locales a través de un seguimiento de los síntomas y los problemas que surgen en la calidad de vida.

Antecedentes: Queensland tiene un tamaño geográfico de algo más de 1.7 millones de km² (casi 7 veces el tamaño de Reino Unido) con una población de unos 4.6 millones. La coordinación de los cuidados de los pacientes de la enfermedad de motoneurona (EMN) es difícil por los numerosos síntomas que presentan. El equipo clínico del Royal Brisbane & Women's Hospital (RBWH) es el único que atiende esta especialidad en todo el estado, atendiendo también pacientes de la zona norte del estado de New South Wales. Los pacientes son seguidos localmente por profesionales de la salud con un conocimiento limitado o nulo en EMN, y a veces interrumpen su tratamiento o el seguimiento debido a la distancia que deben recorrer para ir a ver al médico, así como por el coste y la discapacidad que se va incrementando.

El equipo de EMN realiza 2 videoconferencias. El Gestor de casos es el encargado de organizarlo. El equipo está formado por neurólogo, cuidados paliativos y una enfermera del RBWH. En casos necesarios se establece una conexión con medicina torácica. Los pacientes asisten a la videoconferencia con sus familiares, el médico y enfermera local y otros profesionales relacionados con los cuidados de estos enfermos.

Resultados clínicos: Se han revisado 17 pacientes de EMN a través del formato de tele-salud desde pequeños hospitales rurales hasta hospitales regionales a través de Queensland y el norte de New South Wales desde 2008. La necesidad de este sistema se demuestra en la gran participación de los servicios locales con las 27 sesiones, consiguiendo de 2 a 5 proveedores locales de este servicio. Todos los involucrados en cada localidad se benefician de la aportación de personal cualificado en EMN.

Referencias:

*Hutchinson NM, Henderson RD, Douglas CM, Douglas JA, Robinson JM
Royal Brisbane & Womes's Hospital, Brisbane, Australia, The Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia.*

2.- Servicios domiciliarios

Antecedentes: Durante los últimos 5 años, la oficina de Baptcare's Eastern ha realizado un seguimiento de 20 casos de personas con EMN. La oficina de Baptcare's Eastern proporciona paquetes de financiación gubernamental para permitir que los pacientes permanezcan en casa.

Baptcare Eastern Metro está conformado por un director de seguimiento, un coordinador de apoyo domiciliario, diversos terapeutas, un sacerdote y una enfermera clínica. Este personal ha desarrollado habilidades excepcionales y conocimientos que permiten a Baptcare proporcionar un cuidado integral de calidad a los pacientes que viven con MND.

Su objetivo ha sido demostrar como el modelo de seguimiento individualizado puede obtener resultados muy positivos para personas con EMN.

Método: El director de cuidados del Baptcare Eastern ha desarrollado un manual de recursos que proporciona información sobre EMN y se ha asegurado de que todos los miembros del equipo estén formados en los cuidados y desafíos que esta enfermedad presenta.

El papel del coordinador de los servicios comunitarios domiciliarios consiste en asegurar que el personal necesario está disponible, que tiene una descripción detallada de los cuidados a llevar a cabo y que se realizan adecuadamente.

El sacerdote debe ser un experto en comunicación, sobre todo en pacientes con limitaciones en el habla, con el fin de entender y apoyar sus necesidades espirituales y emocionales. Si es requerido, el sacerdote trabajará con el paciente para decidir sobre su funeral.

La enfermera clínica visita a los pacientes cada 6 meses para realizar una evaluación clínica integral y asegurarse de que las necesidades están bien identificadas, así mismo monitoriza, revisa la medicación y la integridad de la piel del paciente.

Como parte del equipo Baptcare, se puede identificar la necesidad de "Diversional Therapy Program" para un paciente. El programa en Esatern Metro de EMN utiliza los distintos profesionales para contribuir a realizar un cuidado efectivo e individual de una persona con EMN.

Los Resultados de este programa indican que el trabajo en equipo de Baptcare Easter ha proporcionando unos cuidados de calidad, permitiendo

a los pacientes permanecer en casa. El personal de Baptcare se asegura de estar formado para proporcionar esta alta calidad en los cuidados a sus pacientes y para enfrentarse a los particulares retos que la ELA plantea.

Referencias:

*Turton J.
Baptcare, Victoria, Australia*

3.- Financiación de la Asociación Victoria MND

(Australia) en apoyo a la práctica de los cuidados paliativos para pacientes internados

Debido al nivel de discapacidad y complejidad de los cuidados necesarios asociados a los pacientes con EMN, estas personas solicitan muchas veces una atención que puede sobrepasar los recursos económicos accesibles para enfermos internados. Se necesita equilibrar las necesidades de todos los pacientes de enfermedades neurológicas y conseguirlo es un desafío para el personal que provee los cuidados. Para llevar a cabo este proyecto la Asociación Victoria MND organizó una iniciativa de financiación que permite a estos enfermos acceder a unos cuidados de coste elevado que ellos no se pueden permitir.

Resultados: Se admitieron 71 pacientes con MND durante el año 2009. De estos pacientes, 24 (34%) fueron identificados como necesitados de cuidados físicos complejos y 2 presentaban problemas de conducta por sufrir demencia fronto-temporal. Las dificultades consistían en no conseguir todo el apoyo necesario dentro del protocolo normal para 1) secreciones 2) ayuda para la alimentación en casos con disfagia severa y sin gastrostomía 3) apoyo nocturno ante ansiedad o con dificultades de conducta 4) cuidados posturales debido a discapacidades físicas severas.

Discusión: las soluciones de financiación de MNDAV facilitaron recursos de 1471 horas de enfermería durante 12 meses. Estos tiempos se incrementaron en aquellos momentos donde las necesidades de los pacientes eran mayores o había menos personal para atenderlo, ello permitió proporcionar cuidados físicos y emocionales individualizados sin comprometer el cuidado de pacientes de otros grupos.

Referencias:

*Williamson F, Mccrae B.
Calvary Heath Care Bethlehem, Melbourne, Victoria, Australia.*

PERSONAL SANITARIO.

Los miembros de un equipo multidisciplinar que trabajan con enfermedades graves, discapacitantes y con posibilidad de muerte, son considerados de alto riesgo en presentar síntomas de agotamiento. El trabajo en equipo ayuda a distribuir las múltiples tareas y permite un intercambio de las cargas emocionales entre sus miembros, pero justamente la intensidad de estas relaciones facilitan la aparición de conflictos. La ELA tiene un impacto devastador. Además de la corta expectativa de vida de quien la padece, el daño físico y emocional que sobreviene llega como una ola a la familia y amigos. Los profesionales del cuidado de la salud pueden verse muy involucrados emocionalmente con sus pacientes. Los estudios muestran que la mayoría de los profesionales realizan adecuadamente su trabajo y están adaptados al manejo de situaciones difíciles, sin embargo, a veces se controlan difícilmente estas emociones complejas que surgirán en sus propias vidas dentro y fuera del trabajo. No estar alertas y la falta de habilidad para afrontar todo ello puede ser muy dañino en las relaciones personales y profesionales.

Se pueden diferenciar dos tipos de síndromes relacionados con la sobrecarga emocional:

El síndrome de Burnout, conocido también como "desgaste o estar quemado en el trabajo", es un estado de agotamiento físico, emocional y mental causado por la implicación en situaciones emocionalmente demandantes durante un tiempo prolongado.

El Burnout se caracteriza por producir en la persona efectos tales como: agotamiento psicológico, físico y emocional, despersonalización (sensaciones de extrañamiento y alienación), y percepción de disminución de la eficacia en el trabajo. Su aparición es insidiosa, es decir, que la persona y el entorno tiende a negar lo que sucede con lo que el síndrome se desarrolla hasta cronificarse y, en ocasiones, se puede llegar a una fase irreversible.

La Fatiga por Compasión que es un cuadro agudo y sorpresivo (Figley, 1995).

La compasión es definida como un sentimiento de profunda empatía y pena ante una persona que está sufriendo, acompañado por un fuerte deseo de aliviarle el dolor o resolverle sus problemas. Tal como resalta Figley, el sentimiento de empatía y compasión está en el centro mismo de nuestra capacidad para realizar el tra-

bajo con nuestros pacientes y al mismo tiempo en nuestra capacidad de ser dañados por el trabajo. La Fatiga por Compasión (o también denominada Desgaste por Empatía) son las emociones y conductas naturales resultantes al conocer un evento doloroso experimentado por "otro". Se caracteriza por 3 grupos de síntomas iguales a los de Trastorno por estrés Post Traumático:

Re-experimentación: revivir, recordar con una gran carga emocional

Evitación y embotamiento psíquico: actitudes de distanciamiento tanto físico como afectivo de las personas

Hiper-activación: estado de tensión y alerta permanente y reactividad

La Fatiga por Compasión puede derivar de la exposición a un acontecimiento traumático o una serie de ellos y suele manifestarse súbitamente, se la puede considerar más una manifestación que una patología y avisa imperativamente que es necesario realizar cambios importantes

El Burnout afecta negativamente la resiliencia (capacidad de reponerse y poder recuperarse aún de situaciones altamente adversas) para el trabajo, haciéndonos más susceptibles a la Fatiga por Compasión, favoreciendo la "respuesta silenciadora", que es la incapacidad para atender a las experiencias de los consultantes que resultan abrumadoras y la tendencia a dirigirles hacia temas menos estresantes para el profesional (Danieli, 1984; Baranowsky, 1997). El centro MND Care de Oxford, UK presentó un estudio, realizado con médicos, enfermeras, coordinadores y asesores regionales de desarrollo de Cuidados, que han explorado el concepto de fatiga de compasión y agotamiento y se pregunta si los profesionales del cuidado de la salud son capaces de reconocer estas señales en ellos mismos, y si lo son, como podrían tratar de gestionarlo. No hubo ningún individuo que mostrara una alta puntuación en la medida de fatiga de compasión o agotamiento; en general un 90% de los que respondieron dijeron que valoraban el apoyo informal de colegas de su entorno de trabajo, lo cual les había permitido ser responsables y comprometidos en su trabajo sin poner en riesgo su salud física y psíquica.

Referencias:

Marsden R.

MND Care Centre, Oxford, UK

TRATAMIENTO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS.

Cousin R. presentó un estudio sobre las variables que influyen del uso o no de la ventilación no invasiva (VNI) en los pacientes con ELA. En su estudio encontró un alto impacto del cuidador, situación que puede influir negativamente en el uso de la VNI. Los aspectos psicológicos como el miedo y la ansiedad de los cuidadores son factores que pueden obstaculizar la ventilación mecánica no invasiva

El uso de la estimulación del marcapasos diafragmático fue presentada de nuevo por Onders R, esta vez con más información. La FDA aprobó en 2011 el uso del marcapasos diafragmático (NeuRx DPS (R)), para tratar problemas respiratorios en la ELA. La implantación se hace mediante cirugía laparoscópica mínimamente invasiva, ofreciendo estimulación eléctrica a los músculos del diafragma. Se sugiere la colocación de este marcapasos a la vez que la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG). El beneficio de este sistema indica menos casos de infección respiratoria, aumento de la supervivencia, retrasando el fallo respiratorio y la necesidad de ventilación a través de traqueostomía o ventilación mecánica. El Dr. Yoshio presentó el uso clínico de coughAssist o asistente para la tos, y el Dr. Brooks y sus colegas la terapia de vibraciones en la pared torácica de alta frecuencia (HFCWO). Ambos estudios mostraron una reducción de las infecciones y mejorar la calidad de vida.

El CoughAssist ayuda a los pacientes de forma no invasiva a limpiar las secreciones bronquiales cuando no pueden toser por sí mismos. El CoughAssist es una manera cómoda y segura de reducir el riesgo de lesiones en las vías aéreas y de complicaciones respiratorias. El CoughAssist ayuda a los pacientes mejorando o sustituyendo su capacidad natural para eliminar las secreciones bronquiales mediante la aplicación gradual de presión positiva en las vías respiratorias seguida de un rápido cambio a presión negativa. La inhalación lenta/exhalación rápida del flujo aéreo simula el proceso natural de la tos, al tiempo que evita los posibles problemas asociados con procedimientos más invasivos.

La terapia torácica de alta frecuencia de oscilación son cuidados respiratorios en pacientes con ELA con la función pulmonar restringida y que requieren una frecuente atención para eliminar las secreciones pulmonares. Este proceso crea mini-tos que desaloja el moco de las paredes bronquiales, aumentando la movilización de las

flemas a lo largo de las vías respiratorias para facilitar su expulsión. Esta terapia también funciona para aclarar las secreciones espesas.

Referencias

Cousins R, Ando H, Young C. Liverpool Hope University, UK
Brooks BR y cols. ALS-MND Center. USA
Yoshii y cols. Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan
Onders R y Cols. University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio, USA

TRATAMIENTO NUTRICIONAL.

Pérdida de apetito y cambios en los hábitos alimenticios, tales como cambios en la consistencia y la viscosidad de la dieta, son necesaria para el tratamiento de la disfagia. Muchas veces se excluye de la dieta de estos pacientes los alimentos con alto valor proteico.

El análisis de la ingesta de alimentos se llevó a cabo por el grupo alemán, representado por Holm T. y colaboradores, en un estudio con 57 pacientes, se observó que la mitad de los pacientes tenían pérdida de apetito, lo que confirma la necesidad de una intervención nutricional precoz. La pérdida de peso corporal es un factor determinante para la supervivencia de los pacientes con ELA, los estudios actuales tratan de identificarlo como un predictor. En un estudio reciente, los autores encontraron que el 5% por debajo del peso normal en el momento del diagnóstico, aumentó en un 30% más el riesgo de muerte de la población estudiada (Marín et al, 2011).

En relación a la terapia nutricional enteral mediante gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) los estudios se centraron en el momento de la indicación y la relación con la supervivencia. El impacto de la PEG en la supervivencia de los pacientes con ELA fue presentada por J. LABRA del Hospital San José de Australia, los pacientes con afectación bulbar y gastrostomía tuvieron una supervivencia mayor de 5 meses que los pacientes sin gastrostomía. Se observó lo contrario en los pacientes de inicio espinal, posiblemente porque hay un mayor retraso en la aceptación del paciente o una evolución más agresiva de la disfagia.

Sería beneficioso si la información respecto a que los estudios incluyeran el tiempo de inicio y la gravedad de la disfagia, así como las razones

de la aceptación o no del paciente en retrasar la PEG, y su impacto en la calidad de vida.

Como complemento del estudio anterior, un estudio de Stanich P. de la Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP), presentó un estudio donde evaluaba los efectos de la nutrición en la supervivencia de los pacientes con ELA y las variables predictoras de la indicación de la PEG en 111 pacientes. Las variables asociadas con la supervivencia fueron: indicación temprana de la PEG para los pacientes bulbares y espinales, la reducción de la Fuerza de la capacidad vital (FCV) y del Índice de Masa Corporal (IMC) antes de la aplicación de la PEG en los pacientes con afectación espinal y exclusión de la alimentación oral y traqueotomía en pacientes con afectación bulbar. La realización temprana de la gastrostomía endoscópica percutánea, es un factor protector para la supervivencia del paciente. La desnutrición es un factor de mal pronóstico, especialmente en pacientes con inicio espinal. La vigilancia nutricional es un punto muy importante en la proceso de la enfermedad, ya que puede aumentar la supervivencia de los pacientes con ELA.

Referencias:

Labra J. Allen C. Morrison S.

St. Joseph's Hospital, Auburn, NSW Australia
Stanich P.

Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

Holm T. y Col.

Clarité University Hospital, Berlín, Germany

LA ERA DEL GEN.

“Bienvenidos a la sesión de genética vespertina, que esperamos que comunique elementos de esperanza y excitación sobre la era del gen” – dijo el profesor Teepu Siddique (de la Universidad del Noroeste, EE.UU.) abriendo el camino a una serie de charlas que realmente dio luz a este eslogan. Cada charla era como estar leyendo capítulos de una novela de suspense, cada científico estaba apasionado con la historia propia que contaban, terminando con el compendio de todo, animados con esperanza y entusiasmo. El laboratorio de investigación del profesor Siddique ha contribuido a dos importantes y novedosos descubrimientos en los últimos meses: UBQLN2 y SQSTM1, así que estuvo muy complaciente de comenzar con un punto de vista sobre cómo los recientes descubrimientos nos permiten hallar el sentido a muchas de las cuestiones observadas hasta la fecha.

El profesor comenzó su charla con una discusión sobre lo que podemos decir de la ELA echando un vistazo a las neuronas motoras bajo un microscopio. Utilizando algunos de los elegantes estudios sobre acumulación y eliminación de proteínas marcadas con diferentes colores demostró que muchas causas de la ELA (p.ej.: errores genéticos en los genes TDP-43, SOD1 y FUS, y la forma esporádica de aparición aleatoria) en todas aparece acumulación de ubiquilina 2. La siguiente parte fue explicar lo que esta proteína estaba haciendo allí – qué secuencia de eventos o malfuncionamientos en la neurona motora ha provocado que la proteína esté allí. De nuevo demostró que en el corazón de la causa del daño en la enfermedad está el sistema de reciclaje proteico. Esto lo resumió muy bien utilizando un anuncio televisivo en el que mujeres con los ojos tapados con un pañuelo trataban de identificar las distintas partes de un animal (en este caso un rinoceronte) y tan sólo cuando se quitaban los pañuelos se revelaba la realidad ante ellas por completo.

La frase “un elefante en la habitación” se utilizó en referencia a la presencia de un gran tema sobre el que nadie había hablado aún. Y ese gran tema en el campo de la genética estaba definitivamente más cerca de airearse en esa tarde del día 1 de diciembre – el descubrimiento del defecto genético en C9orf72. Los ponentes trataron sobre él en relación al modo en que une a un número de enfermedades donde hay evidencia de demencia frontotemporal tanto como signos de daño de neurona motora. O del hecho que el defecto genético real visto en C9orf72 es tan distinto a los viejos descubrimientos genéticos en ELA – tanto como que el daño se causa por montones de letras nuevas incluidas en la lectura del ADN, más que un error ortográfico en la instrucción por eliminación, sustitución o delección de letras individuales.

Ahora que los investigadores genéticos estamos hilando más fino en la mirada hacia la genética en un nuevo modo buscando por tanto cambios en nuevos lugares donde antes no se buscaban con tanta fruición, parece que hay un enorme potencial para hacer descubrimientos y conexiones mucho más rápido que antes.

EL CROMOSOMA 9 FINALMENTE REVELA SUS SECRETOS.

Ha llevado detrás un esfuerzo enorme de colaboración internacional, incluyendo 3 científicos apoyados por la asociación de inglesa de ELA, descubrir un error genético que parece ser responsable de aproximadamente el 40% de las causas familiares (heredadas) de ELA – que es aproximadamente el doble que todo lo que se había descubierto hasta la fecha, como las mutaciones en el gen SOD1 y más de 3 veces las causadas por TDP-43 y FUS combinadas ambas dos. Aún a pesar del hecho que es relativamente común, este pícaro gen ha mostrado serias dificultades para su hallazgo.

Esta fue la conferencia de clausura que el Dr. Bryan Traynor dio el viernes 2 de diciembre para cerrar el congreso. Desde el año pasado en Orlando, en que el Dr. Amar Al Chalabi del Instituto de Psiquiatría en el King's College de Londres, Inglaterra, nos hizo un magnífico resumen sobre los hallazgos en el cromosoma 9 hasta ese momento, y nos puso en la lanzadera de despegue para estar pendientes de que, a lo largo del 2011 debíamos esperar el que ha sido, sin duda, el gran hallazgo de la década en el mundo de las enfermedades neurodegenerativas, hasta el mes de septiembre en que pudimos leer los resultados del Dr. Bryan Traynor y la Dra. Rosa Rademakers en la revista *Neuron*, toda la comunidad científica de ELA hemos estado pendientes de este fantástico descubrimiento que ahora os resumo cómo ha tenido lugar.

Cavando en busca de genes

Nuestro código genético se divide en 23 pares de subunidades llamadas cromosomas. Trabajos previos se habían dirigido a un área del cromosoma número 9 que pareció estar significativamente asociado tanto con ELA como con su relacionada enfermedad neurodegenerativa, la "demencia frontotemporal" (DFT), pero nadie podía escudriñar tan profundo como lo requería el problema en sí mismo. Como resultado, el cromosoma 9 se convirtió en algo como procedente de un "lugar de excavación arqueológica" para los investigadores de ELA, con varios grupos utilizando tecnologías de última generación para intentar excavar en el escurridizo gen causante de la enfermedad que sabían que estaba acechante por algún lugar del brazo corto del cromosoma. Este éxito de equipos internacionales,

que incluyó casi 60 científicos en 37 instituciones, finalmente descubrió la localización exacta y la naturaleza del código genético aberrante mediante la búsqueda en los lugares más insospechados – en las extensiones del ADN que realmente no poseen instrucciones para fabricar proteínas, conocidas de otro modo como ADN no codificantes.

¿Qué desenterraron los científicos?

El equipo de investigación estudió muestras de ADN de una familia de Gales afectada de ELA y DFT hereditarias que ya se sabía que estaba asociada con el cromosoma 9, y también muestras de una familia germana similar y un enorme número de casos fineses de ELA tanto hereditarios como no hereditarios. En medio del ADN no codificante de un gen llamado C9orf72 en el cromosoma 9, los investigadores hallaron una "palabra" de 6 letras que, en los individuos sanos, se repite de manera consecutiva hasta unas 20 veces. Sin embargo, en las familias galesa y germana, y en una gran proporción de los casos familiares fineses, la palabra de 6 letras se repetía hasta unas 250 veces.

Este fenómeno se conoce como expansión de una repetición. Los investigadores continuaron comprobando la aparición de esta expansión de repetición en los casos familiares de ELA de Norteamérica, Alemania e Italia, y encontraron que se extendía hasta en un 38 % de ellas. Incluso la encontraron en una proporción mucho menor de los casos esporádicos de Finlandia, sugiriendo que podría ser un importante factor de riesgo en algunas personas al menos del total de las que no tienen la forma hereditaria de la enfermedad. ¿Qué significa este hallazgo para la investigación en ELA?

A pesar del hecho de que la expansión no afecta directamente las instrucciones para la construcción de una proteína, hay buenas razones para creer que puede dar lugar a un significativo daño neuronal. Hasta el momento no se conoce completamente lo que pasa, pero una posibilidad es que de lugar a la producción de cantidades excesivas y consecuentemente tóxicas de ARN, la molécula que proporciona en la célula con copias más manejables de la secuencia de ADN. El desbarate en el procesamiento del ARN ya se había implicado de forma directa como un mecanismo de enfermedad en la ELA – este es el camino a través del que un defectuoso TDP-43 o FUS se cree que ejercen sus efectos – así que

C9orf72 puede ser una nueva pieza para los científicos en el puzzle del ARN en la ELA. El efecto de la expansión de repetición está claramente abierto a otras influencias. Entre aquellas personas que tienen la expansión de repetición, algunas experimentan la aparición de DFT, otras muestran sólo debilidad muscular, y algunos tienen tanto ELA como DFT. Las razones de esta variación en los síntomas serán, sin duda, un área en que los científicos querrán ahora examinar. Este solapamiento entre ELA y DFT es algo que los investigadores mostramos mucho interés en comprender, y el descubrimiento de C9orf72 puede ser la clave para resolver este puzzle. También queremos entender mejor cómo la repetición de la expansión causa el daño, lo que se producirá al intentar averiguar lo que C9orf72 realmente hace – hasta el momento esto es completamente desconocido (puede que llegue a tener un nombre más interesante con el paso del tiempo). Edificando sobre el nuevo hallazgo de este modo podríamos ayudarnos a movernos más y más cerca de un tratamiento efectivo.

Por ahora, una consecuencia más tangible del descubrimiento sería un test genético para las personas ya diagnosticadas con ELA familiar que deseen saber más sobre las bases de su enfermedad. Tal test tomará un poco de tiempo para desarrollarlo pero debería llegar a estar disponible en toda Europa en los próximos meses.

Empate

Así como los arqueólogos deben cuestionarse si los nuevos hallazgos son artefactos o la realidad buscada, del mismo modo los científicos necesitan una doble prueba cuando anuncian haber hallado un nuevo descubrimiento. Afortunadamente, un segundo grupo dio con C9orf72 exactamente al mismo tiempo (Rosa Rademakers y colaboradores, de la Clínica Mayo en Rochester, EE.UU.), y sus resultados se publicaron junto con el trabajo aquí descrito, en la revista "Neuron". La carrera por el "Arca Perdida" del cromosoma 9 terminó en un empate, pero ha producido para la comunidad científica una de las piezas más importantes del puzzle de la ELA en que se basarán futuros descubrimientos.

Artículo: Renton A, Majounie E, Waite A et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia. *Neuron* (2011).

LOS MODELOS DE ELA SON IMPORTANTES TANTO PARA COMPRENDER LAS CAUSAS DE LA ENFERMEDAD COMO PARA RÁPIDA, EFICIENTE Y MUY SELECTIVAMENTE PROBAR Y DESARROLLAR NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA MISMA.

Un número importante de nuevos hallazgos claves tanto en términos de conocimiento tecnológico como de la nueva comprensión de la genética en la ELA han conducido al desarrollo de nuevos modelos que se trataron durante el último día del simposium.

Células madre

La sesión se abrió con una presentación en lo que se podría decir que es lo más brillante y excitante de estos nuevos modelos, las llamadas células "iPS". El principio tras las células iPS (células madre pluripotentes inducidas), es que es posible a partir de células de la piel de algún paciente con ELA, forzarlas un paso atrás para conseguir establecerlas en un estado básico de células de tipo pluripotencial y entonces transformarlas en neuronas motoras. La idea de que este paso sea posible era una herejía científica hace tan sólo 5 años. La grandeza de esta técnica es que se podrían tener neuronas motoras humanas vivas en placas en el laboratorio. El Dr. Kevin Eggan de la Universidad de Harvard de Massachusetts, EE.UU, es uno de los líderes en esta tecnología y nos obsequió con su última investigación. "En sí misma, la ELA es un interesante tubo de ensayo para la investigación de células madre" dijo, añadiendo "este es mi primera reunión de ELA, la he disfrutado y he aprendido mucho". Del mismo que era la primera vez que era posible estudiar de forma directa las células afectadas en la ELA (las neuronas motoras), las técnicas iPS también permiten a los investigadores estudiar el comportamiento de las neuronas motoras tan de cerca como las condiciones reales de la enfermedad sean posibles de reproducir.

¿Son realmente neuronas motoras?

En la primera parte de la charla del Dr. Eggan explicó y demostró que las células que él y sus colegas han crecido realmente son neuronas motoras y que se comportan como tales. Sin embargo advirtió que este modelo no es la panacea de los modelos en la ELA, es una flecha más en el carcaj de técnicas de que disponemos.

¿Cómo se comportan estas neuronas motoras?

La segunda parte de su charla se concentró en si estos modelos de neuronas motoras se

comportan de forma diferente a las neuronas motoras que crecen a partir de células de piel de personas no afectadas.

Cuando se dan las mismas condiciones de crecimiento, las neuronas motoras derivadas de gente con errores en SOD1 (mutaciones) crecían de modo menos abundante que cuando se crecían las derivadas de individuos sanos. Las neuronas motoras SOD1 también muestran un patrón diferente de actividad eléctrica (la transmisión de la actividad eléctrica, es, después de todo, una de las principales funciones de las neuronas motoras). Los siguientes pasos de esta investigación será probar que los efectos observados en las células con mutaciones SOD1 se deben realmente a este fallo genético e investigar los efectos de otras causas genéticas conocidas de la ELA en estas células.

De ratones y de hombres.

Moviéndonos desde un nuevo modelo a uno viejo y menos fascinante, el Dr. Greg Cox dio el título "¿Son los ratones un buen modelo para la ELA humana?". Su primera diapositiva ponía esta pregunta girando sobre su cabeza y establecía que: ¡los humanos son un terrible modelo para la ELA de ratón! Su punto de vista era que hay tantas cosas que se desconocen en la ELA humana que la generación de un modelo realmente fiable para ella era una tarea casi imposible.

Dicho esto, continuó su argumentación con 3 claves esenciales para cualquier modelo de ratón, enfrentarse a él, construirlo y predecir su validez.

COPIA, TRANSPORTE Y GENERACIÓN DE PROTEÍNAS.

Las proteínas son los ladrillos de nuestras células una importante variedad de papeles en nuestro organismo. Las instrucciones mediante las que se forman nuestras proteínas se asientan en el ADN, nuestro código genético en el centro de control de nuestras células (el núcleo). Se deben dar muchos pasos para llegar a una lectura desde las instrucciones vírgenes que indica la secuencia del ADN y terminar con una proteína completamente funcional.

Sin embargo, la cantidad de información que guarda nuestro código genético es tan enorme que sólo unos pocos segmentos del mismo se leen y transfieren a la planta de producción, exactamente en el momento en que es necesario para la célula. Estas copias, conocidas como ARN mensajero, son bastante pequeñas

como para transportarse a dicha fábrica hasta unas grandes maquinarias llamadas ribosomas donde se leen dichas copias, y generan la proteína resultante.

En mi época de estudiante en la Universidad, hace ya tiempo, me enseñaron que únicamente el 1% del código genético se dirigía a la planta de producción. Esta creencia se ha mantenido así hasta hace un par de años. Sin embargo, como explicó el profesor Bob Brown en su magistral presentación en la sesión taciturna sobre "ARN y procesamiento proteico", se ha producido un gran cambio en nuestro conocimiento en esa área, ahora sabemos que el 95% de nuestro código genético pasa a través de los primeros pasos de la fabricación de proteínas.

Esta es una pieza clave en el contexto de intentar comprender la función que TDP-43 juega en la célula – no importa si es específicamente en neuronas motoras o en casos de la presencia de TDP-43 dañado en la ELA.

El profesor Brown, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Massachusetts en Boston, EE.UU. continuó ofreciendo una revisión esclarecedora de lo que se ha destapado con el hallazgo de esta proteína en la ELA. Una vez que la proteína TDP-43 se ha generado de forma correcta, su función es ir hacia atrás y asegurarse que otras proteínas se fabrican de manera correcta a su vez – son los así llamados "ayudantes de la lectura" de las células, o "editores de las instrucciones celulares". Otro nuevo hallazgo para mí de esta charla fue que TDP-43 está implicada en la edición o en la lectura de hasta un tercio del total de proteínas en la célula. Esto es un trabajo de gigantes... así que ¿cómo se relaciona todo esto con la ELA?

Algunos experimentos bien elegantes han mostrado que TDP-43 regula cuántas copias de su propia proteína se fabrican. Sin embargo, la regulación toma lugar en el centro de control de la célula (el núcleo). Si TDP-43 se atasca en la planta de producción (los ribosomas en el citoplasma), no puede regresar al núcleo para presionar el botón de parada a tiempo. Así que, de este modo, se produce más y más proteína, acumulándose en la planta de producción hasta que dicha acumulación puede observarse en forma de los depósitos tan característicos que vemos en las neuronas motoras afectadas de ELA bajo el microscopio.

Parte del trabajo de edición que TDP-43 realiza tan bien se llama "splicing" o procesamiento del ARN mensajero.

Proteínas alternativas: un gen puede almacenar las instrucciones para un número diferente de

versiones o variantes de una misma proteína. Estas variantes se crean cuando las diferentes partes del gen se utilizan en combinaciones alternativas. Esto es un proceso normal y se denomina "procesamiento alternativo". Esto complica la cuestión en términos de investigación genética, pues mientras que podemos asegurar tener aproximadamente unos 20000 genes, tendremos a su vez potencialmente un número mucho mayor de proteínas funcionales debido a las variantes de procesamiento alternativo procedentes de cada gen... ¿unas 150.000?

CUANDO LAS CONFORMACIONES PROTEICAS PROVOCAN EL CAOS.

La apariencia y forma de las proteínas marca su papel en nuestras células y las permite unirse a otras proteínas y partes de la célula para desarrollar su papel. Su apariencia se altera significativamente debido a la pérdida del correcto plegamiento, convirtiéndolas en un problema, pues no pueden desarrollar nunca más su correcto papel, convirtiéndolas en inútiles. Esto no sólo significa que el papel habitual de una proteína no se pueda desarrollar, sino que también podría haber un aumento del número de proteínas mal plegadas en la célula si no se reciclan de forma eficiente.

Las proteínas con un plegamiento incorrecto fueron el tópico de la discusión en la tarde del día 1 de diciembre del simposium, se habló tanto de la maquinaria como del emplazamiento implicados en el plegamiento de qué proteínas (SOD1 y TDP-43 entre ellas) están siendo incorrectamente plegadas y por qué. Origami proteico: el proceso de construcción de nuestras proteínas por primera vez en las células, se puede relacionar con una pieza de papel. Por sí mismas no pueden desarrollar su función habitual así que necesitan ser plegadas en su forma final – en el ejemplo anterior, un avión de papel. Para hacer esto, se introducen en una red de estructuras conectadas en forma de tubos llamado retículo endoplásmico (RE para abreviar), donde se pliegan y envían hasta su destino final para desarrollar su correcta función en la célula.

Este proceso continuo que tiene lugar en el seno del RE podría actuar de un modo incorrecto cuando si se acumulasen proteínas mal plegadas en su interior, pues actuarían de activadores de una respuesta que restaurase

el orden. Nuestras células no tienen la capacidad de mantener este estrés durante mucho tiempo, aunque habitualmente no supone un problema pues son de corta vida.

Sin embargo, cuando las proteínas aparecen mal plegadas de forma continuada en enfermedades como la ELA, esto puede dar lugar a un auténtico desastre pues la respuesta que normalmente restaura el orden no tiene capacidad, ni puede ingeniárselas con el inabarcable volumen de proteínas mal plegadas, que causan la degeneración de las neuronas motoras.

Respuesta de estrés a la ELA.

En la primera presentación de esta sesión, la Dra. Julie Atkin de la Universidad La Trobe de Australia, explicó como hay una clara evidencia en aumento que sugiere que el estrés del RE está estrechamente ligado con la ELA. Aunque el RE se encuentre en todas y cada una de las células del cuerpo, se sabe muy poco de su papel en las neuronas. En un estudio previo, su laboratorio demostró que el RE está, de forma continua y activa, intentando restaurar el orden, tanto en las médulas espinales de los ratones modelo de la enfermedad como en pacientes con ELA. Esta respuesta es una de los primeros eventos causantes de la enfermedad que se puede observar en el modelo de ratón. El área actual de estudio de la Dra. Atkin se centra en la comprensión del cómo y por qué esta respuesta se activa en la ELA. En su charla demostraba que muchas de las proteínas dañadas que recientemente se han asociado con la ELA causan estrés del RE. Sus estudios más recientes han sugerido que alteraciones del transporte hacia el exterior del RE causan la acumulación de proteínas mal plegadas dando lugar a estrés y a una respuesta que genere la restauración del orden. La comprensión de cómo la respuesta de estrés del RE se activa podría ser importante en cuanto al desarrollo de nuevos tratamientos que se enfoquen en este sistema, paren el estrés neuronal, y potencialmente puedan evitar su muerte y degeneración.

Las siguientes charlas nos introdujeron en cómo y por qué algunas de estas proteínas podrían llegar a desplegarse y cómo los sistemas celulares de mantenimiento del balance y número de copias pueden ayudar.

El inicio de la charla de Nic Dokholyan nos dejó impactados, no puso un esquema, una imagen celular de microscopía fluorescente de bellos colores, no, tan sólo un dibujo de un elefante, representando el proverbio chino del

hombre ciego y el elefante.

Explicó que esto representaba su impresión del conocimiento de la comunidad científica sobre la ELA, tras atender al simposium internacional de ELA que tuvo lugar en Berlín hace dos años. Todos y cada uno conocíamos nuestra propia parte particular del elefante (o la causa subyacente de la ELA) realmente bien, pero nadie se atreve a poner todos los trocitos juntos para conseguir dar con la forma, o ver la causa de la ELA en su conjunto.

Haciendo una idea aproximada de todas las causas conocidas de la ELA, concluyó que el mal plegamiento de SOD1 debería estar en el centro del "elefante". Los resultados muestran que las copias de la proteína SOD1 se modifican en muestras de sangre de personas que no tienen ELA (incluyendo una muestra de sí mismo) siendo este el punto de partida para la investigación que presentó en Sidney. El Dr. Dokholyan continuó describiendo una serie de técnicas elegantes que demuestran cómo una muy pequeña alteración de la superficie de una proteína puede afectar su capacidad de plegamiento, y acumularse de ese modo en el interior de las neuronas motoras. (Yendo hacia atrás con la bella analogía anterior, esto sería equivalente a haber eliminado un lunar de la cara).

MÁS ALLÁ DE GUAM: NUEVOS ASPECTOS DE LA HIPÓTESIS DE LA BMAA.

Una de los temas tratados en el 22º Simposium Internacional sobre ELA, demuestra un interés renovado sobre la hipótesis de la existencia de una neurotoxina ambiental que podría explicar la patogénesis de la ELA esporádica. La hipótesis se basa en que en los años 50 en las islas Marianas, especialmente en la isla de Guam, se halló una alta incidencia de ELA en la población indígena Chamorro. Algunos pacientes con la enfermedad mostraban los signos típicos de la inmovilidad y parálisis típica de la esclerosis lateral amiotrófica; otros, una forma progresiva de enfermedad de Parkinson. Lo único que tenían en común los pacientes fue su aislamiento en esas áreas geográficas y aspectos culturales y genéticos. Los estudios sugirieron que la alta incidencia era debida al consumo de semillas de cícadasy más concretamente a las cianobacterias simbióticas que se encuentran en las raíces de dichas plantas. Dichas bacterias producen un aminoácido no proteico denominado β -N-metilamino-

L-alanina (BMAA) con potencial neurotóxico demostrado tanto in vitro como in vivo. En años recientes la enfermedad ha ido desapareciendo paulatinamente debido al cambio en los hábitos de alimentación en estas comunidades entre las cuales se prohibió el consumo de harina derivada de las cícadasy. La investigación de la BMAA como agente causal de la ELA se ha visto limitado por la inexistencia de un modelo animal en el que se reprodujera la enfermedad utilizando la BMAA como agente inductor. Las conferencias relacionadas con la BMAA como factor inductor de ELA se centraron principalmente en la detección de dicha toxina en puntos geográficos diferentes a las Islas Marianas y en su incorporación a las proteínas celulares.

P. Cox ofreció una conferencia titulada "CDP-ELA en Guam: ¿Una vía para comprender la ELA esporádica?". El conferenciante desarrolló los siguientes aspectos relacionados con la BMAA.

BMAA en Guam:

Los estudios de los focos del Complejo Demencia-Parkinsonismo-ELA(CDP-ELA) en Guam, la península Kii en Japón y Papua Occidental han identificado una serie de factores de riesgos genéticos y ambientales lo que ha renovado el interés en la BMAA como un posible desencadenante de la ELA esporádica. La BMAA se presenta tanto como aminoácido libre como unido a proteínas en muchos componentes de la dieta de los Chamorros como son las tortillas o pasta hervida hechos con semillas de cícadasy carne de animales que se alimentan de dichas semillas. La BMAA unida a proteínas está en mayor concentración que en su forma libre en las semillas y otros tejidos. La extracción de BMAA con agua no consigue liberar el BMAA unido por lo que se ha subestimado las concentraciones de este aminoácido en la harina de cícadasy.

BMAA en otros ecosistemas:

La BMAA es producida por cianobacterias endosimbióticas del género Nostoc en las raíces geotrópicas de las cícadasy. La BMAA también es producida por otros taxones de cianobacterias lo que sugiere que la exposición a este aminoácido puede ocurrir en otros sitios distintos de Guam. Análisis doble ciego de tejido cerebral post-mortem detectaron la presencia de BMAA en pacientes con Alzheimer en Norte América pero no en controles sanos. Estos resultados se reprodujeron al analizar tejidos de pacientes con ELA pero generalmente no en pacientes con Huntington o en controles sanos. Investigadores en Suecia y Florida han encontrado acumulación de BMAA

en niveles tróficos ascendentes en ecosistemas marinos, y otros investigadores sugieren que las aguas y mariscos contaminados con cianobacterias pueden estar relacionados con focos de ELA esporádica.

Neurotoxicidad de las motoneuronas:

La BMAA ejerce su efecto a través de todos los receptores principales del glutamato: receptores de N-metil-D- aspartato (NMDA), receptores del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)/Kainato y receptores metabotrópicos. La BMAA también actúa sobre el sistema intercambiador cistina/glutamato que induce estrés oxidativo y liberación de glutamato. A bajas concentraciones, la BMAA potencia las lesiones inducidas por exposición a otras neurotoxinas, como el β -amiloide o el ión 1-metil-4-fenilpiridina, que son utilizados respectivamente en modelos de enfermedad de Alzheimer y Parkinson.

Incorporación errónea en las proteínas:

Se ha demostrado que la BMAA se puede incorporar de forma errónea a las proteínas humanas debido a que la BMAA es transportada por un ARN de transferencia para que se una a la proteína que se esté sintetizando. Este proceso causa cambios en la conformación de la proteína. Investigadores de Francia y Suecia han publicado que la BMAA se une a melanina en modelos animales.

Nuevos abordajes:

Estos estudios sobre la BMAA sugieren nuevos abordajes para la terapia y prevención de la ELA, incluyendo un ensayo clínico farmacológico actualmente en Fase II.

La comunicación titulada "Una neurotoxina ambiental, la BMAA, en Guam" y presentada por un grupo de EEUU (S. Banack, J Metcalf, P. Nunn) tenía como objetivo el establecimiento de técnicas analíticas para separar BMAA de otros compuestos y cuantificar su concentración en diferentes matrices fisiológicamente complejas, como por ejemplo cianobacterias y tejidos de animales, plantas y muestras humanas.

Emplearon técnicas de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) para la separación de diferentes compuestos y la espectrometría de masas para la identificación de estos compuestos. Para analizar la BMAA libre, es decir, no unida a las proteínas, utilizaron métodos de extracción basados en ácidos, en agua o en alcohol. Para analizar la BMAA unida a proteínas la extracción se realizó con técnicas estándar de hidrólisis pro-

teica o con degradación enzimática.

Los autores encontraron que los métodos estándar de análisis de aminoácidos distinguían claramente la BMAA de otros diamino-ácidos y amidas. Se detectó BMAA tanto libre como unida en los tejidos de los murciélagos. El hidrolizado proteico rendía mayores concentraciones de BMAA que los otros métodos de lavado de la harina de cícadas.

Los autores concluyen que los métodos actualmente disponibles analizan y cuantifican BMAA de forma fiable. La BMAA esta asociada tanto libre como asociada a la fracción proteica en los tejidos animales y de las plantas. Los datos actuales apoyan la hipótesis de que la BMAA producida por las cianobacterias puede ser un desencadenante de la ELA esporádica en individuos susceptibles.

Otro trabajo presentado se titulaba "Detección de BMAA en el entorno marino de un foco de ELA en el sur de Francia" (E. Masseret, S. Banack, F. Boumediene, et al.) y tenía como objetivo la identificación de focos potenciales de ELA esporádico en la región francesa Languedoc-Roussillon e investigar la presencia de BMAA en el entorno. Los autores realizaron un análisis de focos de ELA con el método de incidencia estandarizado y encontraron dos focos en sendas ciudades, Mèze y Balaruc, que rodeaban la laguna Thau. En estas localidades el consumo de alimentos y la economía se basan en el cultivo y recolección de moluscos. Los análisis de mejillones y ostras demostraron la presencia de BMAA con concentraciones más altas en verano cuando hay mayor abundancia de cianobacterias. Los autores manifiestan que aunque no existe una relación formal entre la presencia de BMAA en los moluscos de la laguna y la incidencia de ELA en estas ciudades, estas poblaciones están en alto riesgo de exposición a BMAA, ya que incluso en verano consumen mariscos a diferencia de otras poblaciones.

K. Rodgers y R. Dunlop presentaron datos que intentan dar respuesta a la hipótesis de que la BMAA se incorpora a las proteínas en lugar de un aminoácido proteico y este hecho causaría que las proteínas se plieguen incorrectamente provocando la agregación proteica y disfunción celular. El trabajo se titulaba "La neurotoxina BMAA derivada de las cianobacterias se puede incorporar en las proteínas celulares y podría de este modo ser un desencadenante ambiental de ELA y otras enfermedades neurológicas asociadas con el mal plegamiento de las proteína".

La metodología que utilizaron fue el cultivo de células en un medio que contenía BMAA para determinar posteriormente la concentración de

BMAA libre y unida a las proteínas celulares. Los autores observaron que la BMAA unida a las proteínas representaba hasta un 10% del total y que esta asociación dependía del tiempo de exposición y de la concentración de BMAA. Cuando se bloqueaba la síntesis de proteínas, observaron que no se incorporaba la BMAA a las proteínas lo que indicaba que la incorporación dependía de la síntesis proteica. La BMAA incorporada a las proteínas se liberaba solamente por proteólisis o hidrólisis ácida lo que indica que era necesario romper el enlace peptídico para liberarla. Por todo ello, los autores concluyen que debido a la capacidad de la BMAA de incorporarse a las proteínas celulares puede provocar su plegamiento incorrecto en individuos genéticamente susceptibles. Por último se presentaron datos sobre la incorporación de la BMAA a proteínas del cerebro (Rastreo de la captura por el cerebro y la incorporación de la toxina de cianobacterias BMAA en las proteínas, X. Xie, K. Mondo, MJ. Basile, WG. Bradley, DC. Mash). La metodología utilizada fue la administración intravenosa de BMAA en ratones machos adultos C57. Observaron que la BMAA es capturada en el cerebro mediante el transporte de aminoácidos que tiene lugar en la barrera hemato-encefálica. La acumulación de BMAA en el cerebro dependía del tiempo, incorporándose en la fracción proteica tras tiempos largos de exposición. A los tres días se detectó más del 70% en las proteínas. La distribución en el cerebro era relativamente homogénea poco tiempo después de la administración de BMAA con una acumulación mayor en los ventrículos y plexo coroideo. El análisis del patrón regional de la captura de la BMAA en las áreas corticales y subcorticales demostró que la captura era mayor en las estructuras de la sustancia gris en relación a la sustancia blanca. Estos resultados demuestran que la BMAA se puede incorporar en las proteínas del cerebro y apoya la hipótesis de que la BMAA constituye un reservorio tóxico. La exposición ambiental a la toxina puede causar una captura cada vez mayor por parte del cerebro y la incorporación a las proteínas a lo largo del tiempo. Dicha incorporación a las proteínas del cerebro puede alterar su funcionamiento normal, su plegamiento y la consecuente degradación, incrementando el riesgo para las enfermedades neurodegenerativas.

PATOBIOLOGÍA DE LA ELA Y DE LAS ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA.

Uno de los motivos de la ausencia de terapias eficaces para la ELA esporádica es que no existen modelos animales que reflejen la enfermedad en humanos y que permitan el análisis de moléculas y mecanismos implicados en su patobiología, lo que ocasiona una indefinición de los mecanismos responsables de la aparición de los síntomas. Sin embargo, en lo que respecta a la ELA familiar existen avances en la investigación de la superóxido dismutasa 1 (SOD1) como una de las causas de la enfermedad gracias al análisis de modelos animales transgénicos con mutaciones en la SOD1.

En este Simposium Internacional de ELA/EMN celebrado en 2011 se dedicó una sesión a la Patobiología de la ELA y de las Enfermedades de la Motoneurona. En dicha sesión, se presentaron varias comunicaciones centradas en la implicación del sistema inmune en la patogénesis de la ELA, así como nuevos estudios sobre la SOD1, TDP-43 y FUS y se presentó el desarrollo de un nuevo modelo animal de la enfermedad.

SH. Appel inauguró la sesión con la conferencia titulada "Los diálogos entre motoneuronas-células T-microglia influyen en la progresión de la enfermedad".

La neuroinflamación se caracteriza por la presencia de microglías activadas e infiltración de células T y es una característica destacada en la ELA. Los modelos animales sugieren que las microglías activadas del sistema inmune innato y las células T CD4+ del sistema inmune adaptativo contribuyen significativamente a la progresión de la enfermedad.

En las primeras etapas de la enfermedad en ratones con una forma mutada de la SOD1 (mSOD1), la primera respuesta a la lesión de la motoneurona parece estar mediada por microglías neuroprotectoras, mientras que en las últimas etapas de la enfermedad, esta respuesta neuroprotectora se transforma en una respuesta citotóxica. En los ratones mSOD1 que carecen de células T CD4+ funcionales, la progresión de la enfermedad se acelera, lo que sugiere un papel neuroprotector de las células T, así como de las microglías. En ratones mSOD1 con células T CD4+ funcionales, una subpoblación de dichas células, las células T reguladoras (Tregs) se incrementan durante la primera fase de la enfermedad de progresión lenta; a medida que la progresión de la enfermedad se acelera, el número de estas células disminuyen rápida-

mente. Durante la fase de progresión rápida, las microglías se transforman en un fenotipo tóxico M1 con un aumento de los niveles de ARN mensajero de la proteína NOX2 (implicada en la generación de radicales de oxígeno) e IL-1 β (citocina pro-inflamatoria), además de una marcada disminución de células T reguladoras y un mayor número de células T efectoras infiltradas. En ensayos de transferencia pasiva, es decir, ensayos en los que se transfiere inmunidad transfiriendo células inmunes de una animal a otro, se observan dos hechos. Al transferir pasivamente linfocitos T CD4+ de tipo salvaje a ratones con ELA que carecen de linfocitos T funcionales, se alarga la duración de la enfermedad y prolonga la supervivencia de dichos ratones. Por otro lado, la transferencia pasiva de linfocitos T reguladores endógenos de ratones mSOD1 que estaban en las etapas iniciales de la enfermedad, tuvo un efecto claramente más inmunoterapéutico, manteniendo los niveles de IL-4 (citocina anti-inflamatoria) e incrementando las microglías neuroprotectores, por lo que se alargaba la duración de la enfermedad y prolongaba la supervivencia, observándose un aumento del 88% de la fase estable de la enfermedad. Por lo tanto, el modelo experimental del diálogo entre las microglías, células T y motoneuronas sugiere que la respuesta inmune no es simplemente una consecuencia de una lesión, sino que influye activamente y contribuye significativamente al equilibrio entre la neuroprotección y la neurotoxicidad, por lo que se demuestra que el sistema inmune innato y adaptativo contribuye a la viabilidad neuronal y a la progresión de la enfermedad.

Cuando estas observaciones se analizaron en pacientes con ELA de progresión rápida, se observó que tenían menos linfocitos T reguladores, y el número de linfocitos T reguladores correlacionaba inversamente con la progresión de la enfermedad. Estos datos sugieren que las intervenciones con inmunoterapia deben de comenzar al principio del proceso patogénico ya que la disfunción inmune se presenta en las etapas tempranas. El conjunto de datos obtenidos de la ELA en ratón y humanos sugiere que el aumento de los niveles de linfocitos T reguladores en los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en las primeras etapas de la enfermedad puede tener valor terapéutico. Un mayor conocimiento de lo que determina la presencia de una respuesta neuroprotectora o citotóxica ayudaría a identificar dianas para la inmunoterapia de la ELA.

En la conferencia titulada "Eliminación del adap-

tador TRIF del sistema inmune innato acelera significativamente la progresión de la enfermedad en ratones con ELA" (K. Yamanaka, TN. Fujimori, H. Yamashita) se presentaron datos sobre el papel que pudieran jugar varias moléculas implicadas en la activación de las células inmunes innatas en la progresión de la ELA. Así mismo, se determinaron los niveles de citocinas, quimiocinas y factores neurotróficos en la médula espinal de ratones con SOD1 mutada, y en ratones que además de la SOD1 mutada no expresaban alguna de las moléculas de interés. Estas moléculas fueron TRIF y MyD88 que son proteínas que median la respuesta de un tipo de receptores celulares que reconocen determinadas estructuras de patógenos. Cuando dichos receptores se unen a sus ligandos, las células se activan y liberan citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas en respuesta a la presencia de un patógeno. Los autores analizaron los perfiles de expresión génica en las médulas espinales de los ratones en la fase sintomática. El perfil génico indicaba que el 70% de los genes sobre-expresados derivaban de las microglía e indicaba la implicación del sistema inmune innato. Solamente los ratones que carecían de TRIF tenían una progresión más rápida de la enfermedad y un periodo de supervivencia más corto, mientras que los ratones sin MyD88 no mostraban cambios significativos respecto a los ratones con solamente la SOD1 mutada. Por otro lado, también se observó que la expresión de quimiocinas estaba suprimida en los ratones sin TRIF. Los autores concluyen que la respuesta inmune innata juega un papel importante en el control de la enfermedad mediante la secreción de quimiocinas. En la conferencia "La SOD-1 salvaje agregada incrementa los niveles séricos de citocinas en pacientes con ELA" (M. Wiedau-Pazos, M. Chattopadhyay, M. Fiala) se presentaron datos sobre la contribución de SOD1 a la degeneración de la motoneurona por mecanismos inflamatorios. Para ello, los autores examinaron los niveles basales de expresión de citocinas en las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con ELA para compararlos con los niveles encontrados después de la incubación de las células con SOD1 salvaje soluble o agregada. Además, estudiaron las células que infiltraban la médula espinal post-mortem con ELA. Observaron que había niveles aumentados de citocinas pro-inflamatorias en las células sanguíneas de pacientes con ELA esporádica, incluyendo la IL-17A que se había implicado previamente en la Esclerosis Múltiple y otras enfermedades mediadas por el sistema inmunológico. Al culti-

var las células con SOD1 agregada, la expresión de citocinas que median respuestas inmunes inflamatorias como la interleucina (IL)-1 β , IL-6 e IL-23 aumentaba. Sin embargo, la citocina anti-inflamatoria IL-10 estaba disminuida en los pacientes. Resultados similares se encontraron al analizar las células infiltradas en el asta anterior en los pacientes con ELA, ya que se localizaron células con fenotipo pro-inflamatorio como eran macrófagos expresando IL-1 β y factor de necrosis tumoral (TNF)- α y células CD8 y mastocitos expresando IL-17A. En un subgrupo de pacientes, los niveles de IL-17A en las células mononucleares de sangre periférica se normalizaron después del tratamiento con mediadores lipídicos.

Los autores concluyen que las evidencias que presentaron indicarían que la SOD1 agregada provocaría que la expresión de citocinas pro-inflamatorias por las células que infiltran el tejido nervioso, contribuyendo a la progresión de la enfermedad. En la presentación "La comunicación axoglial alterada en los tractos corticoespinales puede ser el motivo de la degeneración de las motoneuronas en la ELA esporádica" (F. Song, P. Chiang, J. Ravits, J. Loeb) se habló de hallazgos recientes que demuestran que hay una correlación de la progresión de la enfermedad en las motoneuronas inferiores con los signos de degeneración de las motoneuronas superiores. Se desconoce el mecanismo que relaciona la progresión de la enfermedad entre los sistemas motores superior e inferior. Por ello, los autores investigaron esta relación examinando el grado de desmielinización, pérdida axonal y activación microglial en los tractos corticoespinales de pacientes con ELA esporádica y la expresión aberrante del factor gliotrófico neurregulina1 (NRG1). La NRG1 es una proteína que interviene en el desarrollo neuromuscular y axoglial. Existen diferentes isoformas que difieren estructuralmente y son expresadas de forma específica por diferentes tejidos. Los autores observaron que los pacientes que tenían una degeneración significativa del tracto corticoespinal lateral tenían más signos clínicos de motoneurona superior y estos pacientes presentaban una marcada desmielinización y pérdida axonal en el tracto corticoespinal lateral y en el tracto corticoespinal anterior. Ambos tractos exhibían mayores niveles proteicos de NRG1 pero con una disminución de los ARN mensajeros de las isoformas de tipo I y III. Además en estas regiones había un incremento en la activación de las microglías. Los autores proponen que la activación de las microglías por la NRG1 de los axones motores centrales podría explicar los signos de motoneurona

superior observados en los pacientes con ELA esporádica y podrían ser una diana terapéutica para bloquear la progresión de la enfermedad. Un grupo de investigadores de Suecia presentó la caracterización e investigación de los hallazgos en autopsias de seis pacientes con ELA homocigotos para la mutación de la SOD1 D90A ("Hallazgos neuropatológicos de seis pacientes escandinavos homocigotos para la mutación SOD1 D90A", K. Forsberg, KS. Graffmo, PM. Andersen, SL. Marklund, T. Brannstrom). Los seis pacientes mostraban una intensa pérdida de motoneuronas en la médula espinal y en el tronco del encéfalo. En las motoneuronas restantes se observó numerosos agregados de SOD1 mal plegada en el citoplasma y en algunos casos también en el núcleo. Estos agregados eran morfológicamente del mismo tipo que los que pueden encontrarse en la ELA esporádica. Las células gliales de todos los pacientes también presentaban SOD1 dentro del núcleo pero variaba el número de células gliales afectadas. Observaron también degeneración del tracto corticoespinal y de la columna dorsal, así como gliosis en las áreas corticales y lóbulos frontal y temporal y en la ínsula. Estas áreas también mostraban degeneración microvacuolar de la lámina superficial, especialmente de las capas II y III. Los autores concluyen que los cambios patológicos detectados en estos pacientes se observan tanto en las áreas motoras del sistema nervioso central como en otras áreas corticales no motoras. La siguiente ponencia trataba del efecto del estrés oxidativo sobre TDP-43 y FUS/TLS ("Prominente relocalización de TDP-43 y FUS/TLS en situaciones de agresión celular en neuronas primarias", K. Kanninen, J. James, S. Parker, P. Crouch, A. White). TDP-43 y FUS/TLS son proteínas que se unen a ácidos nucleicos y que se encuentran mutadas tanto en las ELA esporádicas como familiares. Estas proteínas están implicadas en múltiples aspectos del metabolismo de los ácidos nucleicos, como la maduración del ARN y la transcripción. En respuesta al estrés oxidativo, ambas proteínas pasan del núcleo al citoplasma y se acumulan en los gránulos de estrés que son complejos de ribonucleoproteínas donde se detiene temporalmente la síntesis proteica. Todavía no se sabe de forma clara el mecanismo y el significado de la redistribución de éstas proteínas en neuronas primarias. Para investigar este aspecto, los autores cultivaron neuronas primarias de médula espinal y córtex cerebral de ratón y las expusieron a un inductor de estrés oxidativo y a un inhibidor mitocondrial. Los resultados mostraron que la viabilidad

neuronal estaba comprometida en respuesta al estrés oxidativo y mitocondrial y esta respuesta dependía del tiempo de exposición y concentración de los agentes agresores. Cuando las células fueron tratadas con dosis sub-letales de los compuestos agresores, en un intento de mimetizar las condiciones de estrés in vivo, TDP-43 y FUS/TLS se redistribuían del núcleo al citoplasma. También observaron que, además de la formación de los gránulos de estrés, la TDP-43 se condensaba en el núcleo de las neuronas de la médula espinal con estrés oxidativo provocado. Estos resultados demuestran que el estrés oxidativo y mitocondrial pueden inducir agregación de estas proteínas como precedente de la degeneración neuronal.

Por último, en la conferencia "Desarrollo de un modelo transgénico de pez cebra para las mutaciones de TARDBP en la ELA" (A. Lissouba, E. Kabashi, N. Champagne, C. Maios, E. Brustein, P. Drapeau) se presentaron los resultados del desarrollo de un modelo animal para las mutaciones en el gen TARDBP, que es el gen que codifica la TDP-43, para el estudio de la biopatología y el desarrollo de propuestas terapéuticas para la ELA. Los autores generaron dos líneas de pez cebra transgénicas estables e inducibles que expresaban el gen humano TARDBP inalterado o con la mutación G348C que está relacionada con la ELA. Los embriones mutantes establemente inducidos del modelo de pez cebra mostraban los axones de las motoneuronas más cortos e hiperramificados en comparación con los embriones control. Además, la mayoría de los embriones mutantes eran incapaces de nadar, mostrando contracciones musculares descoordinadas y débiles. Los autores identificaron también diferentes compuestos que rescataban parcialmente el fenotipo mutante, y concluyen indicando que el pez cebra que expresa una mutación relacionada con la ELA del gen humano TARDBP, es un modelo prometedor para el estudio de la enfermedad humana. También adelantaron que estas líneas transgénicas serán usadas para el análisis proteómico y genómico y para el estudio de compuestos candidatos para la terapia

MECANISMOS NEURODEGENERATIVOS: LECCIONES DE LA ELA/ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA.

Los síntomas de la ELA familiar con mutaciones genéticas son similares a los observados en la

ELA esporádica lo que indicaría que los mecanismos patogénicos de neurodegeneración serían también parecidos en ambas formas de la enfermedad. Se han propuesto diversos mecanismos que explicarían la degeneración neuronal en esta enfermedad, como por ejemplo, determinados factores ambientales, factores genéticos, fenómenos autoinmunes, estrés oxidativo, toxicidad por glutamato, infección vírica, agregación proteica, disfunción mitocondrial, alteración del citoesqueleto y del transporte axonal y apoptosis. Sin embargo, a pesar de la información de que se dispone, se desconoce la causa de la ELA.

En la Sesión dedicada a los mecanismos neurodegenerativos de las enfermedades de las motoneuronas del Symposium Internacional, se presentaron las últimas investigaciones sobre la causa de estas patologías.

La conferencia presentada por Kopito R ("Enfermedades debidas a los priones: posible lección para comprender la patogénesis de la ELA") versó sobre las similitudes que hay entre la agregación proteica observada en la ELA con la agregación proteica detectada en las enfermedades causadas por priones. Las enfermedades causadas por priones o encefalopatías espongiiformes transmisibles son un grupo de alteraciones neurodegenerativas progresivas que afectan tanto a los animales como al hombre. Parece que la causa es que los priones, que actuarían como agentes patogénicos transmisibles, inducen un plegamiento anormal de determinadas proteínas normales celulares llamadas proteínas prion que se encuentran en gran cantidad en el cerebro. El plegamiento alterado de las proteínas prion produce las lesiones cerebrales típicas de estas enfermedades. Las enfermedades por priones se distinguían de otras enfermedades neurodegenerativas clásicas por su capacidad de ser transmisibles. Sin embargo, actualmente se dispone de datos que sugieren un mecanismo parecido a la propagación de priones en otras enfermedades neurodegenerativas, como las enfermedades de Alzheimer, Huntington, ELA y Parkinson. Se ha demostrado que los agregados fibrilares de poliglutamina, como son los que se encuentran en la enfermedad de Huntington, pueden introducirse en células de mamífero en cultivo y, una vez en el citoplasma, son secuestradas en unas estructuras llamadas agresomas junto con componentes del sistema proteasoma-ubiquitina y chaperonas. Hay que aclarar que el significado de los agresomas es que son cuerpos de inclusión que se forman cuando la maquinaria de degradación celular está alterada, causando una acumulación anormal de proteí-

nas. Se piensa que la respuesta de formación de agregomas es una respuesta protectora de la célula cuando hay una gran cantidad de proteína anormal o alterada en el citoplasma, y que no puede ser eliminada con el sistema habitual de degradación proteica, el sistema ubiquitin-proteasoma. Respecto a la ELA, se ha propuesto que SOD1, TDP-43 y FUS/TLS se pueden agregar y pasar de una célula a otra mediante un mecanismo similar a los priones y que dicho mecanismo sería común a la ELA familiar y esporádica. En cultivos celulares, se ha demostrado que SOD1 y TDP-43 mal plegadas inducen el plegamiento incorrecto y posterior agregación de las correspondientes proteínas nativas. En el caso de SOD1 se ha sugerido que una vez formados los agregados en el citoplasma, éstos pueden servir de molde para el plegamiento incorrecto de nuevas proteínas SOD1. Este comportamiento sería parecido al carácter de auto-perpetuación y propagación de los agregados infecciosos de priones. Estos datos sugieren que la formación de agregados proteicos podría extenderse de célula a célula en la ELA lo que contribuiría a la progresión de la enfermedad. En la ponencia "Patogénesis molecular e investigación traslacional en la atrofia muscular espinal y bulbar (AMEB)" (Sobue G, Katsuno M, Adachi H, Banno H, Suzuki K) se expusieron los mecanismos patogénicos de la AMEB, una enfermedad de motoneurona inferior que se inicia en edad adulta y que se caracteriza por una debilidad muscular progresiva y atrofia. La causa es una expansión de una repetición del triplete CAG que codifica poliglutamina en el primer exón del gen del receptor de andrógeno (RA). Esta enfermedad solo se da en varones adultos mientras que las mujeres heterocigotas y homocigotas permanecen generalmente asintomáticas. En un modelo de ratón, la privación de andrógenos mediante castración quirúrgica mejora los síntomas, los hallazgos histopatológicos y la acumulación nuclear del RA en los ratones machos. Por el contrario, la inyección subcutánea de testosterona causa un empeoramiento de los síntomas, hallazgos histopatológicos y la localización nuclear del RA en los ratones hembras. Esto sugiere que la testosterona tiene un efecto tóxico, acelerando la translocación del RA al núcleo de la célula. Otras evidencias que apoyan esta hipótesis son que los síntomas son mínimos en mujeres con la expansión CAG en el gen del RA y que la administración de testosterona exacerba los síntomas en los pacientes con AMEB. En un ensayo clínico con leuprorelina, un agonista de la hormona liberadora de la hormo-

na luteinizante que reduce la liberación de testosterona, se observó que podría beneficiar a los pacientes con una duración de la enfermedad de menos de 10 años.

Una vez que la hormona se une al RA patogénico y provoca su acumulación, aparecen las alteraciones de la transcripción, del transporte axonal y disfunción mitocondrial. Aunque no se conoce en detalle los mecanismos por los que las motoneuronas mueren, se observa que la célula pone en marcha diversas respuestas defensivas, como el sistema ubiquitin-proteasoma, autofagia (degradación de estructuras agregadas) y proteínas de choque térmico (proteínas implicadas en procesos de plegamiento/desplegamiento de otras proteínas). El desarrollo de terapias combinadas que favorezcan los mecanismos defensivos podrían ser claves en el tratamiento de la AMEB.

En la conferencia "Mecanismos de la neurodegeneración en la atrofia muscular espinal" (Farrar M, Vucic S, Lin C, Park S, Kiernan M), se presentaron resultados sobre las propiedades biofísicas, patogénesis y la compensación potencial de las motoneuronas en la atrofia muscular espinal (AMS). La metodología empleada fue la valoración funcional y clínica combinada con estudios de excitabilidad axonal. Los autores observaron que en los pacientes con AMS había una disminución del potencial de acción motor compuesto con una reducción en la pendiente de la respuesta al estímulo, lo que confirma una pérdida axonal significativa. Los pacientes con AMS severa presentaban descensos pronunciados en la fase inicial de la hiperpolarización en el umbral de electrotono que correlacionaba con la severidad clínica. También había cambios en el umbral de electrotono despolarizante y prolongación de la constante de tiempo de la duración de la tensión. La modelización matemática de los cambios de excitabilidad en los pacientes con AMS severa sugiere que hay una patología mixta con características de degeneración y regeneración axonal. Teniendo en cuenta los cambios en la excitabilidad y en la conductancia, la regeneración axonal representaría un mecanismo compensatorio axonal parcial.

Por último, se presentaron datos sobre el papel de las proteínas de la supervivencia de la motoneuronas en la ELA ("Papel de las proteínas de la supervivencia de la motoneuronas en la degeneración motoneuronal y en la protección", B. Turner, N. Alfazema, K. Davies, M. Horne, K. Talbot). En la atrofia muscular espinal hay una disminución de los complejos de proteínas de la supervivencia de motoneuronas en las moto-

neuronas espinales y músculo esquelético. De igual manera, se ha observado que en modelos de ratón de ELA con SOD1 mutado hay niveles disminuidos de estos complejos así como en la médula espinal de pacientes con ELA esporádica. Esto sugiere que puede existir un mecanismo patogénico común en la ELA y la atrofia muscular espinal. Los complejos de proteínas de supervivencia de las motoneuronas son uno de los cuerpos nucleares que contribuyen a la arquitectura del núcleo de las células. Su función es facilitar el ensamblaje de las partículas pequeñas de ribonucleótidos nucleares, por lo que juegan un papel determinante en la maduración del ARN pre-mensajero. Para profundizar en el conocimiento de la implicación de estos complejos en la patogénesis de la ELA, los autores crearon una serie de modelos de ratones transgénicos con el gen SOD1 humano mutado y ratones transgénicos que sobre-expresaban los complejos de proteínas de supervivencia. Lo que observaron fue que la sobre-expresión de dichos complejos retrasaba la pérdida de peso, el comienzo de la enfermedad y preservaba las motoneuronas espinales en los ratones con la SOD1 mutada, aunque los efectos sobre la progresión de los síntomas era limitado. También observaron un descenso pronunciado de los niveles de los complejos de las proteínas de supervivencia en las motoneuronas. Estos datos sugieren que la ruptura de los complejos de proteínas de supervivencia de las motoneuronas en los ratones con ELA puede ser un fenómeno determinante de la degeneración neuronal de la ELA.

RESUMEN DE LA 19º REUNION DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA

La Reunión Anual de la Alianza Internacional de ELA / EMN Asociaciones, reúne a las asociaciones de ELA de todo el mundo y que son miembros de la Alianza, para compartir las iniciativas y desarrollar estrategias para la lucha contra la ELA / EMN.

Steve Bell de la Asociación MND Association of England, Wales and Northern Ireland, expresó una cálida bienvenida a todas las asociaciones miembros y observadores.

Día 26 de noviembre:

Reunión de la junta directiva

1.- Aprobación del acta del año pasado: el Presidente de la Alianza, manifestó que el año 2010 en la reunión realizada en Orlando - EEUU: Asistieron 96 personas a la reunión anual de la Alianza y 253 personas al Allied Professionals's Forum.

Se entregaron los premios "Forbes Norris" y "Premio Humanitario" al Dr. Edward Kasarskis y Jette Moller, respectivamente.

Se admitieron dos miembros titulares y un miembro asociado a la Alianza.

Se otorgaron tres becas de apoyo, a dos miembros titulares y un miembro individual, para continuar con las actividades educativas estratégicas. También se concedió una ayuda a un miembro de pleno derecho para elaborar material informativo.

2.- Se acordó no modificar la cuota anual.

3.- Elección de los nuevos integrantes de la junta directiva: Jeffrey Deitch de la Asociación ALS Hope (EEUU) fue elegido como próximo Presidente electo de la Alianza Internacional y se recibieron a los próximos miembros de la Junta Directiva: Robert Bestow de la Asociación Escocesa, el Dr. Ching Tsai Piao de la Asociación Taiwanesa y Teresa Salas de FUNDELA (España).

4.- Presentación de los datos contables

Día 27 y 28 de noviembre:

Presentaciones de las Asociaciones que asistieron a la reunión de la Alianza 2011:

Japón: Esfuerzos y lecciones de la Asociación Japonesa JALSA ante el Tsunami, Terremoto y crisis nuclear sufridos en Japón. Yoshiaki Nagao / Kawaguchi Yumiko

Alemania: Centrándonos en la ELA dentro de una Asociación de Distrofia Muscular. Antje Faatz

Taiwan: Los Sueños de los pacientes con ELA en Taiwan. Dr. Ching-Piao Tsai / Dr. Chi-Hsin Huang

Brasil: X Simposio Brasileño de EMN/ALS. Tatiana Mesquita e Silva

Japón: Asistencia para la tos en un paciente con ELA (mecánica insuflador-exsufflator - cough assist). Satomi Homma

Escocia: El valor de un Servicio de Educación. Bob Otorga

Iniciativa de alcance en Rusia Estonia y Grecia ELA /EMN. Kathy Mitchell

ALS Hope (EEUU): Apoyo de la Fundación ALS Hope Foundation a la Asociación de Israel IsrALS. Sara Feldman

Finlandia: Presentación de la Asociación de Enfermedades Neuromusculares Finlandesa. Eveliina Pollari

Inglaterra: Incurable optimismo - MND Association 1 año después. Steve Bell

Sud Africa: Asociación de Enfermedades Neuromusculares de South Africa. Francko Henning

PROBLEMAS MUSCULARES EN ELA: BIOPSIAS Y MODELOS DE LA PATOLOGÍA EN HUEVOS DE RANA.

En el nombre de la enfermedad esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se puede leer devastación muscular. Actualmente, las neuronas motoras son el principal tipo celular que degenera en la enfermedad, por lo que son el centro de atención en los estudios. Sin embargo, los científicos están empezando a enfocar la investigación en la patología del músculo. Por ejemplo, un artículo del 29 de Noviembre publicado en *Proceedings of the National Academy of Sciences* online describe dos nuevos modelos para encaminar los estudios. El primer equipo compuesto por Eleonora Palma de la Sapienza University de Roma como primer autor y Ricardo Miledi de la Universidad de California Irvine, como autor senior, usaron biopsias musculares de personas con ELA para cultivar tejido muscular in vitro. Además, ellos transfirieron receptores de acetilcolina al músculo humano, críticos en el control de la contracción, a oocitos de la rana *Xenopus laevis*, de modo que pudieron estudiar los receptores en un modelo simple. Estos modelos ofrecen una nueva aproximación al estudio de la patología del músculo humano y los efectos de un tratamiento potencial, comentó Palma. La ELA está siendo actualmente redefinida desde una enfermedad de neurona motora hacia una enfermedad multisistémica (Musaro, 2010), también perteneciente a la Universidad de Sapienza aunque no presente en este estudio. Las células de glía son ahora reconocidas como participantes importantes (ver ARF related news story on Nagai, 2007, Papadeas et al., 2011) y recientes estudios se dirigen a la patología en el músculo (ver ARF related news story on Dupuis et al., 2009). Los más recientes eventos en ELA ocurren en la unión neuromuscular y progresan con la degeneración de los axones antes de que los cuerpos de las neuronas se vean afectadas (Dadon-Nachum, 2010; Fischer, 2004). Que el daño inicial se produzca en el músculo o en el nervio todavía no está claro, aunque los ratones que expresan la proteínas mutantes relacionadas con ELA solamente en el músculo exhiben atrofia muscular (Dobrowolny et al., 2008) y muerte temprana (ver ARF related news story). Es muy importante desarrollar herramientas apropiadas para aclarar el papel de los diferentes tejidos, incluidos el músculo, en la patogénesis de ELA, para desarrollar fármacos y combatir los efectos de la enfermedad, escribió Musaro.

Los modelos de ratones están basados en mutaciones genéticas causantes de las formas familiares y raras de ELA, y por eso representan una fracción reducida de las personas con la enfermedad, indicó Palma. Para generalizar los modelos de la enfermedad in vitro, ella obtuvo muestras musculares del deltoides, cuádriceps, o del tibial anterior de personas con ELA esporádica, y los comparaba con células musculares tomadas de voluntarios control.

Palma consideró sus controles cuidadosamente. En ELA, las células musculares parten del nervio. Esta denervación causa multitud de complicaciones, que terminan en la regresión del músculo a una forma fetal. Las subunidades de proteína provocan cambios en los receptores de acetilcolina, distribuyéndose a lo largo y atravesando completamente la superficie celular en lugar de en grupos en la unión neuromuscular. Para controlar estos cambios, Palma obtuvo biopsias de personas que sufrían denervación muscular debido al daño.

Para el modelo celular, los científicos aislaron células progenitoras inmaduras de las biopsias para diferenciarlas en células musculares multinucleadas. Ellos basaron el sistema del receptor de acetilcolina en un modelo de *Xenopus* desarrollado por Miledi para estudiar membrana-based proteins (Miledi et al., 2002; Eusebi et al., 2009). Los investigadores homogeneizaron las biopsias, aislaron la fracción total de membrana, y las inyectaron dentro de huevos de rana. Las proteínas como los receptores de acetilcolina se incorporaron dentro de las membranas plasmáticas de los oocitos. En este sentido, los oocitos sirven como un primitivo sustituto de las células musculares, presentando los receptores así que los científicos pudieron examinar sus propiedades electrofísicas.

Estos resultados son muy importantes para desarrollar nuevas aproximaciones como estas con el fin de estudiar la patología de ELA, y quizás testar fármacos en tejidos humanos, dijo Palma. Ella se centró en los receptores de acetilcolina que son responsables del movimiento muscular. En una unión neuromuscular sana, las neuronas motoras liberan acetilcolina, que se unen a los receptores en el lado muscular. Los receptores de acetilcolina se abren, permitiendo a los iones de sodio y potasio fluya dentro de la célula creando una corriente que causa la contracción muscular. En ambos modelos derivados de biopsias de ELA, los investigadores encontraron que los receptores tienen menos afinidad por la acetilcolina que los receptores de tejidos dañados y denervados. Este artículo muestra que

los músculos de pacientes con ELA no son sólo músculos denervados, escribió Luc Dupuis de la University of Strasbourg, France, quien no participa en el estudio.

Esta es otra evidencia que refuerza la idea de que la ELA no es una enfermedad sólo restringida a neuronas motoras, sino que involucra también otro tipo de células incluyendo el músculo esquelético.- Amber Dance.

Referencias:

- Dadon-Nachum M, Melamed E, Offen D.** "Dying-Back" Phenomenon of Motor Neurons in ALS". *J Mol Neurosci.* 2010 Nov 7.
- Dobrowolny G, Aucello M, Rizzuto E, Beccafico S, Mammucari C, Boncompagni S, Belia S, Wannenes F, Nicoletti C, Del Prete Z, Rosenthal N, Molinaro M, Protasi F, Fanò G, Sandri M, Musarò A.** "Skeletal muscle is a primary target of SOD1G93A-mediated toxicity." *Cell Metab.* 2008 Nov;8(5):425-36.
- Eusebi F, Palma E, Amici M, Miledi R.** "Microtransplantation of ligand-gated receptor-channels from fresh or frozen nervous tissue into *Xenopus oocytes*: a potent tool for expanding functional information". *Prog Neurobiol.* 2009 May;88(1):32-40.
- Fischer LR, Culver DG, Tennant P, Davis AA, Wang M, Castellano-Sanchez A, Khan J, Polak MA, Glass JD.** "Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man." *Exp Neurol.* 2004 Feb;185(2):232-40.
- Miledi R, Eusebi F, Martínez-Torres A, Palma E, Trettel F.** "Expression of functional neurotransmitter receptors in *Xenopus oocytes* after injection of human brain membranes." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 1;99(20):13238-42.
- Musarò A.** "State of the art and the dark side of amyotrophic lateral sclerosis". *World J Biol Chem.* 2010 May 26;1(5):62-8.
- Nagai M, Re DB, Nagata T, Chalazonitis A, Jessell TM, Wichterle H, Przedborski S.** "Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons." *Nat Neurosci.* 2007 May;10(5):615-22.
- Palma E, Inghilleri M, Conti L, Deflorio C, Frasca V, Manteca A, Pichiorri F, Roseti C, Torchi G, Limatola C, Grassi F, Miledi R.** "Physiological characterization of human muscle acetylcholine receptors from ALS patients". *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Nov 29.
- Papadeas ST, Kraig SE, O'Banion C, Lepore AC, Murgakos NJ.** "Astrocytes carrying the superoxide dismutase 1 (SOD1G93A) mutation induce wild-type motor neuron degeneration in vivo." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 25;108(43):17803-8.

¿LOS MICRORNAS ORQUESTAN EL BOOM DEL CEREBRO HUMANO?.

El género humano podría deber su inteligencia superior a sus microARNs. La actividad de estos diminutos reguladores génicos durante el desarrollo, nos distinguiría de los primates, de acuerdo con un artículo del 6 de Diciembre de PLoS Biology. Podría ser uno de los mecanismos por los que la humanidad podría haber abandonado los árboles por cohetes espaciales en apenas seis millones de años, un suspiro evolutivo, sugieren Philipp Khaitovich de Chinese Academy of Sciences en Shanghai y Svante Paabo del Max Planck Institute en Leipzig (Alemania). El grupo comparó los patrones de expresión de mensajeros y microRNA (miRNA) entre humanos, chimpancés y macacos Rhesus. Los miRNAs humanos destacaron jugando un gran papel regulatorio. Quisieron encontrar qué hace al cerebro humano tan diferente, por qué los niños pueden aprender todo lo que hacen en su desarrollo, dijo Khaitovich, un chimpancé o un macaco, incluso sometidos al mismo ambiente de estimulación que un niño, no absorben todo el conocimiento como lo hace un niño. El grupo se centró en 2 áreas cerebrales: el córtex prefrontal, que se cree ser el soporte de habilidades específicas humanas como pueden ser el pensamiento abstracto y la realización de planes futuros, y el cerebelo, que se piensa que controla aspectos del movimiento, memoria y lenguaje humano. Estudiaron muestras de tejido de 33 personas, desde recién nacidos hasta los 98 años, 14 chimpancés desde recién nacidos hasta los 44 años, y 34 macacos también desde recién nacidos hasta los 28 años. Todos ellos habían muerto de repente por razones no relacionadas a la enfermedad en estudio.

Dado el corto tiempo entre hoy y nuestro último ancestro común primate, es difícil pensar que apareciesen muchos genes durante la evolución humana, dijo Khaitovich. Con las mismas opciones genéticas, el grupo sugirió que la diferencia respecto al resto de especies se centra en cómo usan el material genético. Los genes son como integrantes de una orquesta, dependiendo de quiénes y cómo actúan, se crea una sinfonía distinta. Para comprobar esta idea, los investigadores usaron microarrays para medir la expresión de ARNm en el córtex y en cerebelo, fundamentalmente representando el resultado final del desarrollo del cerebro de cada especie. Mehmet Somel y Xiling Liu de la Chinese Academy of Sciences encontraron que algunos genes

se expresaban más o menos al mismo nivel a lo largo de la vida en humanos, chimpancés y macacos. Otros ARNms variaron con el desarrollo, pero con patrones constantes en las tres especies. Khaitovich centró su atención en un tercer grupo que comprendían varias centenas de genes con diferentes patrones de expresión a lo largo de la vida presentes únicamente en humanos. Este es realmente el proceso que difiere más drásticamente en los humanos en comparación con chimpancés y macacos.

¿Cómo cambian los humanos el tono manteniendo la misma orquesta? Esto les hizo pensar que los directores son diferentes. Somel, de la University of California, Berkeley descubrieron un enriquecimiento en microARN y sitios de unión a factores de transcripción dentro de los patrones de genes específicos del desarrollo de humanos. La abundancia sugiere un control en la activación de los genes mucho más fino, pudiendo explicar cómo las personas pueden llegar a ser inteligentes tan rápidamente, comentó Khaitovich. El grupo se centró en la conexión de los microARN. Ellos encontraron que algunos microARNs mostraban un patrón específico. Además el grupo identificó 39 microRNAs que probablemente se unan a los genes cuya expresión estaba alterada durante el desarrollo humano. Aunque otros primates tienen los mismos o similares microARNs, estos no regulan la expresión génica del mismo modo que lo hace en los humanos. Para validar sus resultados, Somel testó unos pocos de esos microARNs en cultivos de líneas celulares de neuroblastoma humano, confirmando que los microARNs regulaban los genes diana predichos. En particular, al menos 2 de estos microARNs regulan genes implicados en la señalización por calcio, llave de la plasticidad neural. A continuación, el grupo intentará alterar algunos de estos microARNs en ratones, dijo Khaitovich. Al copiar los cambios evolutivos que ocurren en humanos los ratones deberían volverse más inteligentes.

La expresión de los microARNs podría ser una explicación de la inteligencia humana. Diferencias en la secuencia de los genes codificantes y reguladores (Carroll, 2003, King and Wilson 1975), alteraciones en el transcriptoma (Xu et al., 2010) y en ARNs no codificantes (Babbitt et al 2010) aumenta los niveles de proteínas y de transcritos (ver ARF related news story y Cáceres et al., 2003), y también se han sugerido cambios metabólicos (Fu et al., 2011). Todos son correctos, dijo Peter Nelson de la University of Kentucky en Lexington, y ayudan al cerebro humano a ser mucho más complicado que el de

un mono o un ratón. El cerebro humano no es un cerebro grande, la diferencia se da a nivel molecular, Todd Preuss of Emory University en Atlanta, Georgia. La comprensión de la evolución de las habilidades cognitivas características humanas podría ayudar a los científicos a comprender enfermedades específicas humanas como la esquizofrenia, el autismo, y las enfermedades neurodegenerativas, como la ELA sugirió Preuss. Ni Preuss ni Nelson formaron parte del grupo de estudio de PLoS.

Referencias:

- Babbitt CC, Fedrigo O, Pfefferle AD, Boyle AP, Horvath JE, Furey TS, Wray GA.** "Both noncoding and protein-coding RNAs contribute to gene expression evolution in the primate brain." *Genome Biol Evol.* 2010;2:67-79.
- Cáceres M, Lachuer J, Zapala MA, Redmond JC, Kudo L, Geschwind DH, Lockhart DJ, Preuss TM, Barlow C.** "Elevated gene expression levels distinguish human from non-human primate brains." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Oct 28;100(22):13030-5.
- Carroll SB.** "Genetics and the making of Homo sapiens." *Nature.* 2003 Apr 24;422(6934):849-57.
- Fu X, Giallisco P, Liu X, Catchpole G, Fu N, Ning ZB, Guo S, Yan Z, Somel M, Pääbo S, Zeng R, Willmitzer L, Khaitovich P.** "Rapid metabolic evolution in human prefrontal cortex." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Apr 12;108(15):6181-6.
- King MC, Wilson AC.** "Evolution at two levels in humans and chimpanzees." *Science.* 1975 Apr 11;188(4184):107-16.
- Somel M, Liu X, Tang L, Yan Z, Hu H, Guo S, Jiang X, Zhang X, Xu G, Xie G, Li N, Hu Y, Chen W, Pääbo S, Khaitovich P.** "MicroRNA-driven developmental remodeling in the brain distinguishes humans from other primates". *PLoS Biology.* 2011 Dec;9(12):e1001214.
- Xu AG, He L, Li Z, Xu Y, Li M, Fu X, Yan Z, Yuan Y, Menzel C, Li N, Somel M, Hu H, Chen W, Pääbo S, Khaitovich P.** "Intergenic and repeat transcription in human, chimpanzee and macaque brains measured by RNA-Seq." *PLoS Comput Biol.* 2010;6:e1000843.