

1^{er} Congreso Nacional de Investigación en ELA

Identificados cuatro nuevos genes cuya expresión podría ser diferente en ELA

5-fluorouracilo alarga la supervivencia y mejora la puntuación en el test Rotarod en ratones SOD1-G93A

JOSÉ A. RODRÍGUEZ
Barcelona

La identificación de biomarcadores en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) sería de gran utilidad para diagnosticar la patología cuanto antes y para monitorizar de forma objetiva la progresión de la misma. Ahora, un trabajo realizado por expertos del Hospital 12 de Octubre de Madrid acerca un poco más esta posibilidad. Como comentó Alberto García Redondo, responsable del Laboratorio de la Unidad de ELA de este centro, "solo recientemente se han empezado a investigar las causas de la patología y, como ocurre con todas las enfermedades neurodegenerativas, no se pueden analizar muestras del cerebro, así que hay que optar por vías indirectas como sangre o tejidos". Este experto explicó que su grupo ha identificado cuatro genes que podrían estar relacionados con la ELA.

En una fase inicial de su investigación, los investigadores emplearon un ratón transgénico que sobreexpresa el gen humano de la superóxido dismutasa (Sod1), que se sabe que está mutado en la ELA (ratones Sod1-G93a). Realizaron biopsias musculares de las patas para estudiar la expresión de cientos de genes y vieron que había "varios genes cuya expresión cambiaba en los ratones transgénicos en comparación con los ratones normales", señaló García. Posteriormente biopsiaron tejidos musculares de 50 pacientes con ELA para estudiar estos genes y observaron que su expresión también era diferente.

En concreto, comentó este investigador, los genes cuya expresión está alterada son, aparte del ya conocido SOD1, "el gen Col19a1; el Mef2c, que está implicado en la diferenciación de células musculares; el gen IMPA1, relacionado con el metabolismo secundario; y el gen de la deglutación reductasa, GSR, que actúa, como SOD1, intentando evitar el estrés oxidativo".

De todos modos, García enfatizó que serían necesarios más estudios para validar estos resultados. "Ahora estamos tomando muestras de los pacientes cada seis meses durante un año y medio para ver si su expresión pudiera servir como biomarcadores de la progresión de la enfermedad". Asimismo, están comparando la expresión de estos genes con la de pacientes que sufren demencia frontotemporal (DFT). A pesar de que la ELA es una patología fundamentalmente motora y la DFT una enfermedad que afecta sobre todo a un nivel cognitivo, "desde hace unos años se ha comprobado que están muy relacionadas y que probablemente ambas están cada una en los extremos de un síndrome común",



A la derecha, Alberto García Redondo, del Hospital 12 de Octubre de Madrid, y, en el centro, Aquilino Alonso, consejero de Salud de la Junta de Andalucía.

añadió. Y también están trabajando para comprobar si es posible analizar la expresión de estos genes en muestras de sangre en lugar de en tejidos musculares.

5-fluorouracilo en ELA

Otro de los trabajos presentados durante el congreso ha explorado la posibilidad de emplear 5-fluorouracilo, un tipo de quimioterapia que se emplea sobre todo en cáncer colorrectal, para el tratamiento de la ELA.

Uno de los genes detectados en ELA es Mef2c, implicado en la diferenciación de las células musculares

La dosis de 5-fluorouracilo que se administraría en humanos sería 5 veces menor a la empleada en cáncer

Amaya Rando, investigadora postdoctoral del Laboratorio de Genética y Bioquímica de la Universidad de Zaragoza, explicó que su equipo ha descubierto que "este fármaco logra que los ratones Sod1-G93a vivan diez días más, cuando viven de media unos 140 días". Asimismo, esta experta comentó que los ratones que recibían el medicamento puntuaban más en la prueba Rotarod, que mide cómo se encuentran

a nivel muscular y de capacidad motora. "Hacían la prueba de forma correcta durante más tiempo", señaló.

Por otro lado, Rando valoró que, *a priori*, la dosis de 5-fluorouracilo que se podría emplear en pacientes con ELA no tendría que ser tóxica, ya que "se calcula que sería unas cinco veces menor que la dosis que se utiliza para combatir el cáncer".

El papel de la dieta

La dieta también puede desempeñar un papel relevante en el tratamiento de los pacientes con ELA, aseguró Elisabeth Romero, dietista y nutricionista que colabora con el Servicio de Dietética del Hospital de Bellvitge. Esta experta ha realizado una investigación con 21 pacientes con ELA a los que ha analizado la composición corporal mediante bioimpedancia justo después del diagnóstico, y los ha seguido durante un año. "Al inicio, la mayoría estaban en normopeso, y algunos con un ligero sobrepeso. Al cabo de un año, se observa una ligera pérdida de peso y, sobre todo, un gran cambio en la composición corporal, ya que disminuye la masa muscular y aumenta la grasa". Por eso, esta experta señaló que es fundamental que estos pacientes ingieran carbohidratos, grasas saludables y proteínas en todas sus comidas. Asimismo, comentó que ahora están estudiando si, realizando una intervención nutricional desde el inicio del diagnóstico, "sería

posible que los pacientes no perdieran tanta masa muscular y, por tanto, no perdieran tampoco tanta capacidad respiratoria".

ELA/DFT sin expansión en C9ORF72

En la población española, el 30 por ciento de los pacientes que sufren ELA y DFT son portadores de expansión en el gen C9orf72. Un estudio realizado por Oriol Dols-Icardo, investigador predoctoral de la Unidad de Memoria del Hospital de Sant Pau, ha analizado la frecuencia con que se presentan en 59 pacientes con ambas patologías genes que ya se han relacionado con estas. "Y una de las claves del trabajo —señaló este experto— es que son pacientes sin la expansión en el gen C9orf72".

Como explicó Dols-Icardo, cinco pacientes (8,5 por ciento de la muestra) presentaban mutación en el gen TBK1; tres pacientes (5,1 por ciento) presentaban mutación en Sgsm1; un paciente (1,69 por ciento), mutación en Tardbp; otro paciente en VCP; otro en Spg11; otro en SETX, otro en ELP3 y otro en Erbb4. A juicio de Dols-Icardo, la principal aportación del estudio es que se ha detectado que "un 23,7 por ciento de una cohorte de pacientes sin expansión en el gen C9orf72 son portadores de una mutación causante de ELA/DFT, siendo mutaciones en el gen TBK1 las más frecuentes. Además, hasta ahora tres de los genes (Spg11, SETX y Erbb4) solo se habían relacionado con la ELA".