

N O S O S

El estudio genético busca cómo desactivar la ELA

Identificar genes asociados a la enfermedad aporta dianas terapéuticas

La epigenética ayudará a clarificar los factores de riesgo ambientales

La cooperación internacional es indispensable en estos avances



MADRID **SONIA MORENO**
soniamb@diariomedico.com

El conocimiento genético empieza a brindar claves para desentrañar el enigma de la enfermedad lateral amiotrófica (ELA). El primer gen asociado a la forma familiar de la enfermedad, *SOD1*, se identificó en 1993, pero gracias a los avances tecnológicos, en especial al desarrollo de técnicas de secuenciación masiva (*next generation sequencing*, NGS) y al esfuerzo colaborativo internacional en estudios de asociación pangenómica, en los últimos años cada vez se desvelan más rasgos genéticos implicados, tanto en la forma hereditaria como en la esporádica. "Cada cuatro años se duplica el número de genes asociados a la enfermedad", dice Ammar Al-Chalabi, director del Centro de Enfermedades de la Motoneurona en el King's College, en Londres, y uno de los principales expertos mundiales en ELA.

Esta devastadora enfermedad produce una degeneración progresiva de las motoneuronas en el cerebro y la médula espinal, cuyos efectos se manifiestan en el paciente de forma diversa: el daño en neuronas motoras superiores, en la corteza cerebral, produce rigidez y espasticidad; cuando fallan las motoneuronas inferiores, aparecen las fasciculaciones y, progresivamente, se pierden las conexiones nerviosas, lo que genera atrofia muscular. La enfermedad suele debutar con síntomas en las extremidades o con dificultades para tragar o masticar. El pronóstico es infausto: no hay tratamientos curativos; gran parte de los pacientes fallecen a los tres o cuatro años desde el diagnóstico.

► Pero esta perspectiva no arredra a los investigadores, que han encontrado en la genética un medio para entender lo que subyace a la degeneración de las motoneuronas. “La identificación de genes asociados nos ha desvelado al menos tres vías patogénicas de la ELA: el metabolismo del ARN; la homeostasis de las proteínas y el citoesqueleto, la red de filamentos interconectados que ayudan a dar forma y organizar la célula”, enumera John Landers, profesor de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts. Junto con Al-Chalabi, Landers ha sido uno de los ponentes internacionales en el simposio *Genética y ELA: implicaciones y retos en el conocimiento, diagnóstico y manejo de la enfermedad*. El encuentro se ha celebrado en Madrid, bajo la coordinación científica de Mónica Povedano, de la Unidad de ELA del Hospital Universitario de Bellvitge, en Barcelona, y ha contado con el apoyo de las fundaciones Luzón y Ramón Areces.

'KIF5A' NUEVO GEN

En la jornada, Landers ha presentado datos recientes –publicados hace un par de semanas en *Neuron*– sobre un nuevo miembro de la lista de *genes de la ELA*. El neurólogo es codirector de un estudio de asociación pangénica (GWAS), con una extensa colaboración multicéntrica internacional –que ha recopilado un total de secuenciaciones genómicas de más de 20.800 casos de ELA y 59.800 controles–. El análisis ha desvelado mutaciones en el gen *KIF5A* asociadas a la enfermedad. “Esta investigación es un buen ejemplo de los resultados que alcanza la suma de grupos científicos en todo el mundo. Siempre digo que no nos importa quién encuentre la cura, sino que se encuentre”, remarca Landers. El gen identificado

participa en el transporte axonal, moviendo la carga a lo largo del citoesqueleto celular, lo que refuerza, como destaca Landers, el peso del mecanismo patogénico del citoesqueleto en la ELA y apoya la investigación en esta vía para encontrar nuevas dianas terapéuticas.

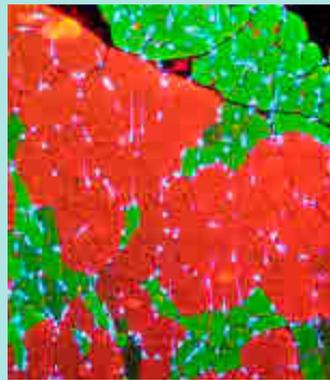
Otro resultado del estudio en el que habrá que profundizar es que la presencia de esas mutaciones se vincula a una supervivencia más larga de lo usual en los pacientes. También es interesante que las mutaciones en otros dominios de *KIF5A* se habían identificado en trabajos anteriores vinculadas a la paraplejía espástica hereditaria. “Ahora nos gustaría investigar en las diferencias de es-

El consorcio internacional Proyecto 'MinE', con participación española, secuenciará el genoma de 15.000 pacientes y 7.500 controles

tas mutaciones en términos del transporte de axones”, comenta, para lo cual una opción es desarrollar modelos animales o también, aunque “mucho más costosa”, emplear células de pluripotencialidad inducida (iPS) de los pacientes.

Entre los consorcios científicos que han permitido la identificación de este gen, se encuentra el Proyecto *MinE*, que incluye a varios grupos españoles. Tiene como objetivo secuenciar el genoma completo, es decir, determinar todos y cada uno de los cambios en el ADN de los más de 22.500 individuos incluidos: 15.000 pacientes con ELA y 7.500 sujetos control. Además, combina los datos genéticos con infor-

¿Un retrovirus endógeno activo?



HERV-K en neuronas murinas.

Hace más de 20 años, dos grupos de investigadores a ambos lados del Atlántico hallaron en un estudio con muestras sanguíneas de pacientes que un 58 por ciento presentaban huellas de infección por retrovirus. Los posteriores análisis de familiares y cónyuges de estos enfermos revelaron que el retrovirus sería alguno de los que conforman cerca del 8 por ciento del genoma humano. El grupo de Avindra Nath, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas estadounidense, siguió la pista a estos estudios hasta aportar pruebas de que el retrovirus endógeno HERV-K podría estar activado en algunos pacientes y así interferir en las neuronas motoras. Hay grupos que especulan con la posibilidad de emplear terapia antirretroviral; no obstante, se desconoce qué activaría el retrovirus y se trabaja en replicar estos estudios.

mación clínica y epigenética. De esta última disciplina científica, Ammar Al-Chalabi destaca su utilidad para entender mejor el desarrollo de la enfermedad y, sobre todo, que constituye “una ventana abierta” a los cambios ambientales que pueden subyacer en la aparición de la ELA, aún rodeada de misterio.

“Determinar los factores de riesgo ambiental preguntando a pacientes y a controles puede conllevar el registro de datos incorrectos o incompletos. Pero la epigenética desvela los cambios en la función génica heredables que se producen sin alterar la secuencia del ADN. Son marcas producidas por factores exógenos, por ejemplo el tabaco, que nos permiten ver cómo

La mayoría de pacientes fallece en pocos años, pero un mínimo porcentaje registra una supervivencia larga, por causas desconocidas

influye el entorno sin necesidad de recopilar datos subjetivos. Es una herramienta muy poderosa para conocer los factores ambientales, si bien hay que emplearla con cuidado, incluyendo los controles adecuados y planteando las preguntas correctas, para evitar sesgos”, advierte.

De hecho, el factor ambiental más fuerte que se conoce es el del servicio militar, “un concepto nebuloso. No sabemos qué parte de este hecho es la importante. Aquí la epigenética podría ayudarnos, si analizamos a un grupo suficiente de pacientes que han sido militares y se compara con los que no lo han sido, se podría determinar la marca epigenética relevante y de esta forma la exposición que in-

fluye más”. El grupo de Al-Chalabi indaga en la influencia de la edad y el tabaco, todavía sin resultados concluyentes.

Esta línea de investigación podría aportar pistas que expliquen casos como el del astrofísico Stephen Hawking y su larga supervivencia. “Aunque es una enfermedad que progresa muy rápidamente para la mayoría, no tiene por qué ser así en todos los pacientes. Un 5 por ciento vive unos diez años y un 2 por ciento más aún. No sabemos qué contribuye a esa mayor supervivencia, pero si pudiéramos lograr que la rápida progresión se convierta en lenta, tendríamos más tiempo para hallar terapias curativas”.

En la investigación clínica de la ELA, Al-Chalabi destaca dos grandes, y necesarias, aproximaciones: las que buscan cómo mejorar las manifestaciones clínicas, por ejemplo, fortalecer la masa muscular mientras ocurre la enfermedad, y las que intentan interferir en el proceso de la enfermedad en un nivel molecular. “En esta última, desde hace poco se está indagando en el sistema inmune, a partir de la presencia de marcadores como la inflamación”.

Prometedores son los estudios enfocados a las formas hereditarias. Se investiga en la terapia antisentido con oligonucleótidos –como la lograda en la atrofia muscular espinal– y en la terapia génica con vectores virales; de ellos, parece que el virus adeno-asociado AAV9 podría resultar más útil, destaca Ernest Milián, del VCN Biosciences, en Barcelona.

Landers se muestra optimista: “Creo que en los próximos años vamos a ver tratamientos dirigidos a las formas de la ELA asociadas a mutaciones en *C9orf72* o *SOD1*. Si bien es cierto que esto supone un 10 por ciento del total de los pacientes, supondría un primer paso importante de éxito”.

Impulso a la colaboración

La colaboración científica está impulsando el avance en ELA, como muestra esta fotografía de los artífices de la jornada: Ana González Herrero (Fundación Luzón); Mónica Povedano (Hospital de Bellvitge); Pedro Vizán (CRG de Barcelona); Ammar Al-Chalabi (King's College de Londres); Adolfo López de Munain (Hospital de Donostia); Ernest Milián (VCN Biosciences); John Landers (Universidad de Massachusetts); María Antonia Barceló (Universidad de Gerona); Alberto García Redondo (Hospital 12 de Octubre) y Ana Cristina Calvo Royo (Lagenbio).

