



Trabajo de Fin de Grado

Curso 2022-2023

Autora: Leticia Calvo Medina

Tutora: María Dolores Ganfornina
Álvarez

Factores genéticos de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en relación con la supervivencia y su abordaje clínico

Factores genéticos de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en relación con la supervivencia y su abordaje clínico

Índice:

Resumen	página 1
Palabras clave	página 2
Introducción	página 2
Hipótesis	página 4
Métodos	página 5
Resultados	página 6
Discusión	página 14
Bibliografía	página 16

Resumen

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a la motoneurona superior e inferior. Un 5-10% de los casos son familiares. Entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad se encuentran la pérdida de fuerza, la atrofia muscular, los calambres, las fasciculaciones, la hiperreflexia, la espasticidad, la rigidez muscular, el síndrome pseudobulbar y la disartria. Para ayudar en su diagnóstico se han diseñado los criterios diagnósticos El Escorial y los criterios Awaji.

Se han encontrado tres genes que afectan a la supervivencia de los pacientes (ATXN2, C9ORF72 y FUS), y otras variantes genéticas sin influencia sobre la supervivencia (SOD1, TARDBP, TBK1, NEK1, UBQLN2 y CCNF). En este trabajo se investiga acerca de SOD1, NEK1, ATXN2 y C9ORF72. Mediante una búsqueda en PubMed, Gene y OMIM se indaga en la función de dichos genes y las proteínas que codifican, con el objetivo de conocer porqué afectan o no a la supervivencia del paciente y establecer terapias o líneas de investigación que aumenten la calidad y longitud de la vida de los enfermos.

Una búsqueda en clinicaltrials.gov muestra 26 estudios en relación con SOD1 y ELA. Se encuentran en fase más avanzada los estudios de ISIS 333611, pirimetamina, BIIB067 (tofersen) y arimoclomol. Esto contrasta con la ausencia de ensayos relacionados con NEK1. Se está probando BIIB105/ION541 en el contexto de la ELA con mutación de ATXN2 y hay 23 ensayos relacionados con C9ORF72 y ELA,

destacando BIIIB078, GM604 y un estudio para entender el fenotipo clínico y recoger muestras en búsqueda de biomarcadores.

En conclusión, los dos genes relacionados con la disminución de la supervivencia (ATXN2 y C9ORF72) están, a su vez, relacionados con la disminución de la autofagia por diferentes rutas metabólicas.

Palabras clave: Esclerosis Lateral Amiotrófica, ATXN2, C9ORF72, SOD1, NEK1, supervivencia, neurodegeneración, motoneurona superior, motoneurona inferior, autofagia

Introducción:

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad progresiva de las motoneuronas, tanto inferiores como superiores [1]. En un principio se da una afectación selectiva, afectándose ambos tipos de motoneuronas posteriormente [2]. Es más frecuente en varones (la frecuencia en varones y mujeres se iguala a los 70 años) y en caucásicos [2]. Existe un grupo de casos en los que la ELA sucede junto a la Demencia Frontotemporal [1,2].

El sustrato anatomopatológico de la enfermedad es una afectación precoz del citoesqueleto de las motoneuronas, con proliferación de la astrogliía y la microglía [1,2]. Esto lleva a una denervación muscular que tiene como resultado la atrofia muscular [1,2]. En la muerte neuronal intervienen la excitotoxicidad (niveles excesivos de glutamato), la autofagia defectuosa, los trastornos del citoesqueleto, la alteración del transporte axónico, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial [1].

Las manifestaciones clínicas de la ELA se clasifican según sean consecuencia de la afectación de la motoneurona inferior o superior (Tabla 1). Cuando se afecta la neurona motora inferior, esta enfermedad puede debutar con pérdida de fuerza gradual asimétrica y distal en las extremidades, y calambres con los movimientos voluntarios especialmente durante las primeras horas de la mañana [1,3]. Más tarde tiene lugar una atrofia progresiva y aparecen fasciculaciones [1]. La afectación de la motoneurona superior se traduciría en la clínica como hiperreflexia, espasticidad y/o rigidez muscular [1]. Las proyecciones sobre el Tronco del Encéfalo son las responsables de la disartria y el llamado síndrome pseudobulbar, caracterizado por risa o llanto involuntarios, exagerados e incontrolados [1]. Se puede dar también una afectación bulbar (20%), caracterizada por dificultad para la deglución y la masticación, y en los movimientos faciales y linguales [1,3]. En la ELA, las neuronas motoras relacionadas con los movimientos oculares y los músculos esfinterianos no se alteran. Tampoco se afectan

la sensibilidad superficial ni la profunda, el sistema sensorial, el estado de conciencia. Tampoco se compromete el funcionamiento del músculo liso, regulado por el sistema nervioso vegetativo responsable de la inervación de los órganos internos [4].

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la motoneurona inferior y superior. [3–5]

Motoneurona inferior	Motoneurona superior
Parálisis flácida	Parálisis espástica
Hiporreflexia o arreflexia	Hiperreflexia
Atrofia	Sin atrofia (puede aparecer por la falta de uso prolongado de las extremidades)
Fasciculaciones	Sin fasciculaciones
Hipotonía o atonía	Hipertonía
Respuesta plantar flexora	Respuesta plantar extensora
Localización: Tronco del Encéfalo, Médula Espinal	Localización: Área 4 de Brodmann, corona radiada, cápsula interna, pedúnculos cerebrales.

Para llegar al diagnóstico hay que realizar una completa anamnesis con exploración física con un especial hincapié en los signos de primera y segunda motoneurona. Se realiza una electromiografía (EMG) a todos los pacientes con sospecha de ELA y resonancia magnética (RM) para excluir otras etiologías [6]. La *World Federation of Neurology* [7] ha establecido unas guías diagnósticas para la ELA, conocidas como “criterios diagnósticos de El Escorial” (revisados en 1998) [8,9]. Según estos puede haber los siguientes tipos, resumidos en la Figura 1. La **ELA clínicamente definida** se da cuando hay afectación de motoneuronas superiores e inferiores en tres de los siguientes territorios: bulbo raquídeo, médula espinal cervical, médula espinal dorsal y médula espinal lumbo-sacra. La **ELA clínicamente probable** se da cuando hay afectación de motoneuronas superiores e inferiores en dos regiones (obligatoriamente motoneurona superior rostral a motoneurona inferior). La **ELA clínicamente probable con apoyo de pruebas de laboratorio** se da cuando hay afectación de motoneuronas superiores en más de una región; o afectación de motoneurona superior en una región y afectación de motoneurona inferior electromiográfica en más de dos regiones. La **ELA clínicamente posible** se da cuando hay afectación de motoneuronas en uno de los siguientes: bulbo raquídeo, médula cervical, médula dorsal y médula sacra; afectación de motoneurona inferior en más de dos regiones; afectación de motoneurona inferior, rostral a la afectación de la motoneurona superior, y exclusión mediante electromiografía de otros diagnósticos [4,6,8].

Un 5-10% de los enfermos de ELA presentan historia familiar, cuya clínica es indistinguible de la ELA esporádica [10,11]. Se han identificado más de 20 genes causales, entre ellos: C9ORF72, responsable de un 40-50% de los casos de ELA

familiar; SOD1, responsable del 20% de los casos; TDP43 y FUS/TLS con un 5% de los casos cada uno [10]. Otros genes relacionados son ATXN2 y NEK1, con prevalencias más bajas. Muchas de estas variantes han sido identificadas en una o dos familias. En la mayoría de los casos hay un patrón de herencia autosómico dominante. Hay ciertas señales de alarma para sospechar que nos encontramos ante una ELA familiar cuando el paciente es joven al diagnóstico, tiene pérdida sensorial, una historia familiar de ELA y de otras enfermedades neurodegenerativas y/o de demencia [10].

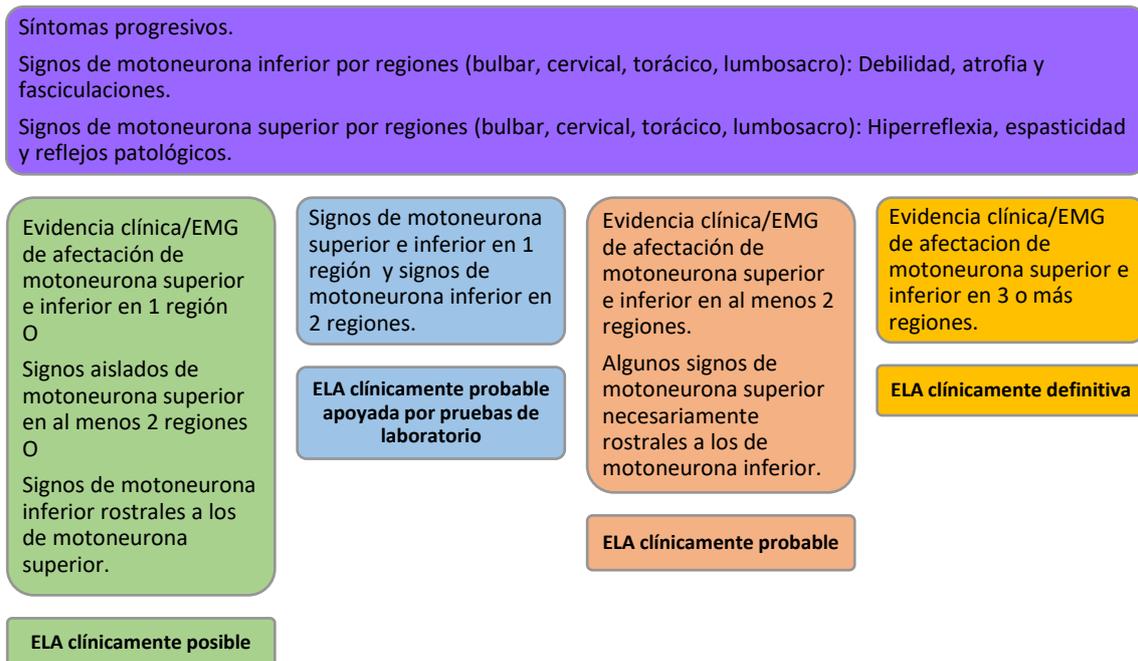


Figura 1. Criterios diagnósticos de El Escorial revisados. Elaboración propia. Adaptado de Quinn C y Elman L, 2020 [12].

En mi búsqueda (ver Métodos) he encontrado una revisión sistemática [11], en la cual se expone la existencia de ciertos genes que afectan a la supervivencia de los pacientes enfermos de ELA, y otros que no la afectan. En este Trabajo de Fin de Grado se intentará responder a las siguientes preguntas: **¿Por qué unos genes aceleran la muerte y otros no?, ¿qué función desempeñan las proteínas codificadas por estos genes? y ¿qué posible aplicación terapéutica tendrían estos hallazgos?**

Hipótesis:

1. Conocer la función de los genes cuya alteración modifica la supervivencia de los pacientes con ELA ayudará al diseño de terapias que aumenten la calidad y longitud de vida de los pacientes.
2. Conocer los ensayos clínicos existentes en relación con los genes que afectan a la supervivencia de los pacientes con ELA ayudará en su abordaje clínico.

Métodos:

Se ha realizado una revisión sistemática entre el 27/09/2022 y el 02/11/2022 usando PubMed [13]. El objeto de estudio ha sido la ELA y sus factores genéticos clasificados por su efecto en la supervivencia. Se busca *amyotrophic lateral sclerosis*[MeSH Terms] en PubMed y se obtienen 22.370 resultados. Se busca entonces (*amyotrophic lateral sclerosis*[MeSH Terms]) AND (*genetic*) y se obtienen 8909 resultados. Se busca (*amyotrophic lateral sclerosis*[MeSH Terms]) AND (*genetic*) Filters: Systematic Review Sort by: Most Recent, habiendo 38 resultados. Entre ellos, se encuentra la siguiente revisión sistemática: *Genetic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis: an integrated approach combining a systematic review, pairwise and network meta-analysis* [11] (Figura 2A). En esta revisión sistemática se expone que hay tres genes que afectan a la supervivencia (ATXN2, C9ORF72 y FUS) y otros que no afectan (SOD1, TARDBP, TBK1, NEK1, UBQLN2 y CCFN).

Me pregunto la razón por la que unos genes aceleran la muerte y otros no. De los genes anteriores se incluyen en este estudio SOD1, NEK1, ATXN2 y C9ORF72. Para responder a la pregunta de qué función desempeñan, busco en la base de datos Gene [14]. Se busca (*amyotrophic lateral sclerosis*) AND *Homo Sapiens*[Organism] en Gene y se encuentran 525 resultados (Figura 2B). Se comprueba que los genes (ATXN2, C9ORF72, SOD1, NEK1) que aparecían en el artículo se encuentran entre los 525 resultados. Se busca en OMIM cada uno de los genes.

A continuación, se usó la base de datos Genetic Testing Registry [15] usando el formato “*Amyotrophic lateral sclerosis*”[DISNAME] AND “gen X”[sym] (Figura 2B). Se encontraron 87 resultados para ATXN2, 63 resultados para C9ORF72, 80 resultados para SOD1 y 19 resultados para NEK1. Estos tests pueden utilizarse para diagnóstico, respuesta a medicamentos, monitorización, presintomático, predictivo, pronóstico, recurrencia, evaluación del riesgo, screening o manejo terapéutico. Incluyo aquellos en los que el título incluye ELA / ALS / Esclerosis Lateral Amiotrófica y los que están incluidos en la mayor cantidad de categorías posibles.

Con posterioridad, se busca *gen X | Amyotrophic Lateral Sclerosis* en clinicaltrials.gov [16] (Figura 2B) y se encuentra 1 ensayo clínico en estado de reclutamiento para ATXN2, 23 estudios para C9ORF72, 26 para SOD1 y ninguno para NEK1. Se incluyen aquellos estudios en fase más avanzada. De éstos, participan hospitales españoles en 1 ensayo para C9ORF72 y 1 para SOD1. Estos también se pueden encontrar en el Registro Español de Estudios Clínicos (REEC) [17].

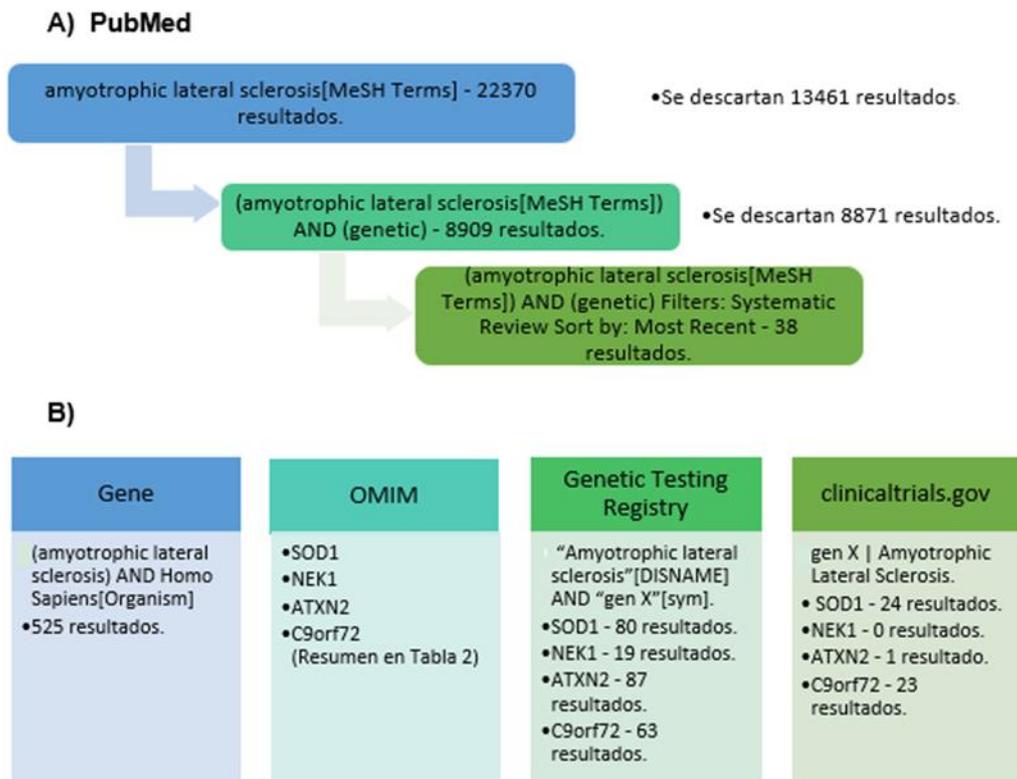


Figura 2. A) Búsqueda de revisiones de alto grado de evidencia en PubMed. **B)** Exploración de conocimientos sobre estos genes en Gene [14], OMIM [18], Genetic Testing Registry [15] y clinicaltrials.gov [16].

Resultados:

Tras la revisión sistemática realizada se encuentra la revisión sistemática reciente de Su et al [11]. En esta revisión se relaciona ATXN2, C9ORF72 y FUS con una disminución de la supervivencia y SOD1, TARDBP, TBK1, NEK1, UBQLN2 y CCNF, que no tienen relación con la supervivencia. Se seleccionan dos genes que afectan a la supervivencia de los pacientes (ATXN2 y C9ORF72) y dos genes que no afectan a la supervivencia (SOD1 y NEK1) para analizar su función. En la Tabla 2 se hace un resumen de los genes estudiados.

Genes seleccionados para el análisis:

SOD1 favorece el progreso de la ELA, pero no supone su comienzo

Hay aproximadamente 150 variantes relacionadas con la ELA [11,19]. Sin embargo ninguna de ellas disminuye la supervivencia de dicha enfermedad [11].

Tabla 2. Relación de los genes y sus características [20–23].

Símbolo oficial	Nombre oficial	Localización	Otros nombres	Enfermedades	Identificador en OMIM
SOD1	superóxido dismutasa 1	21q22.11	ALS; SOD; ALS1; IPOA; STAHP; hSod1; HEL-S-44; homodimer	ELA familiar	* 147450
NEK1	NIMA related kinase 1	4q33	ALS24; SRPS2; SRTD6; SRPS2A; NY-REN-55	Susceptibilidad a la ELA, Displasia torácica de costillas cortas tipo 6 con o sin polidactilia	* 604588
ATXN2	ataxina 2	12q24.12	ATX2; SCA2; TNRC13	Enfermedad de Parkinson de comienzo tardío, Ataxia espinocerebelosa tipo 2, ELA	* 601517
C9orf72	C9orf72-subunidad del complejo SMCR8	9p21.2	ALSFTD; DENND9; FTDALS; DENNL72; FTDALS1	Demencia Frontotemporal, ELA	* 614260

La proteína codificada une iones de cobre y zinc y es una de las dos isozimas responsables de destruir los radicales libres de superóxido (lo convierte en oxígeno y peróxido de hidrógeno) [17]. Estos radicales tóxicos causan la apoptosis de las neuronas [2]. El mecanismo patogénico es una ganancia tóxica de función [1,10,24]. Se estimula la NADPH oxidasa [2]. Esto supondría niveles excesivos de peróxido de hidrógeno y un radical hidroxilo altamente tóxico, que se puede formar a través de la reacción del peróxido de hidrógeno con un metal de transición como el hierro [24]. Se forman inclusiones intracelulares de neurofilamentos, fosforilados o no, y agregados de proteína SOD1 anormal [2]. Lo anterior propicia la toxicidad y progresión de la enfermedad, pero no afecta a su comienzo [2].

En el mecanismo patogénico es importante que las células de la glía también estén mutadas [2]. En estudios en ratones se ha visto que los astrocitos SOD1-mutados secretan factores tóxicos que contribuyen a la muerte de las motoneuronas [1].

La otra isozima involucrada indirectamente en estos procesos es una proteína mitocondrial [19]. Si está mutada, origina disfunción mitocondrial, que puede potenciar el estrés oxidativo [2].

Al buscar SOD1 en relación con la ELA en clinicaltrials.gov se encuentran 26 estudios. De ellos, 7 están en estado de reclutamiento, 3 están activos, 7 completados y uno suspendido [25].

En 2013 se publicó el resultado de un estudio para determinar la seguridad, tolerabilidad y actividad de **ISIS 333611** (un oligonucleótido antisentido de segunda generación) tras su administración intratecal. En estudios preclínicos con roedores, la inhibición de SOD1 prolongó la supervivencia de ratas que muestran muchas características de la ELA. Es un estudio en fase I con 33 participantes y enmascaramiento cuádruple. La frecuencia de los Eventos Adversos más frecuentes no cambió en la cohorte de ISIS 333611 respecto a la cohorte del placebo. Se identificaron dos Eventos Adversos Serios (infarto lacunar y neumonía). Se llegó a la conclusión de que su administración intratecal es bien tolerada, segura, con farmacocinética predecible y consiguió reducir la SOD1. ISIS 333611 ha obtenido el estatus de medicamento huérfano para este pequeño pero importante grupo de pacientes. La Ley de Medicamentos Huérfanos de EEUU proporciona incentivos económicos para fomentar el desarrollo de medicamentos para enfermedades que afectan a menos de 200.000 personas en los Estados Unidos. La designación de medicamento huérfano da derecho a Isis Pharmaceuticals a siete años de exclusividad en el mercado estadounidense para ISIS 333611 para el tratamiento de pacientes con ELA familiar [26–28].

En 2017 se realizó un estudio en fase I-II, de 32 participantes, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efecto en los niveles de SOD1 al utilizar **pirimetamina**. La inhibición de la expresión del gen SOD1 evita que los animales desarrollen la enfermedad. Aumentar o disminuir el número de genes mutados acelera o ralentiza proporcionalmente la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, reducir los niveles de SOD1 en pacientes con ELA familiar asociada a SOD1 es un enfoque terapéutico prometedor. Una de las moléculas más potentes que tienen la capacidad de reducir los niveles de SOD1 in vitro es la pirimetamina, un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la malaria y la toxoplasmosis. La pirimetamina reduce drásticamente los niveles de SOD1 en ratones y los estudios preliminares muestran hallazgos similares en humanos. El objetivo principal del estudio es determinar si los pacientes con ELA familiar que toman pirimetamina muestran una disminución de un 15% o más en los niveles de SOD1 en el líquido cefalorraquídeo. También se determinará si SOD1 y pirimetamina están presentes en la sangre y si los niveles de SOD1 disminuyen durante el transcurso del estudio. Los objetivos secundarios son determinar la optimización de la dosis para la reducción máxima del nivel de SOD1 y la tolerabilidad de la medicación. También se evaluará la viabilidad de proceder a los estudios de fase II/III con pirimetamina. Además,

se mide el cambio en ALS-FRS (Recuadro 1), la puntuación Appel ALS (Recuadro 1) y la calidad de vida [29].

El estudio VALOR mide la eficacia, seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia tras la administración de **BIIB067 (tofersen)**. Son 178 participantes con cuádruple ciego. Tofersen es un fármaco antisentido de RNA que se está investigando para el tratamiento potencial de ELA con SOD1-mutado. Se une al mRNA de SOD1, lo que permite su degradación por la RNasa-H en un esfuerzo por reducir la síntesis de la producción de proteína SOD1. En el estudio VALOR en fase 3, el criterio principal de valoración medido por la Escala de valoración funcional de la esclerosis lateral amiotrófica revisada (ALSFRS-R, ver Recuadro 1) no alcanzó significación estadística; sin embargo, se observaron signos de progresión

Recuadro 1.

*La escala **Appel ALS Score** supone una medición objetiva y cronometrada de la fuerza y la función de los sujetos, incluidas las pruebas musculares, la función respiratoria y la función motora fina, todo sumado en un valor total. La escala alcanza desde 30 en una persona sana a 164 en una persona con discapacidad máxima: un aumento en la puntuación indica progresión de la enfermedad [41].*

*La **versión revisada de la escala de clasificación funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R)** se usa para determinar las evaluaciones de los pacientes sobre su capacidad e independencia en doce actividades funcionales relevantes en la ELA y cada una puntúa entre 0 (ninguna función en absoluto) y 4 (función normal). Así, la puntuación global para estas medidas puede variar de 0 a 48, con las puntuaciones más altas indicando función más normal. El ALSFRS-R disminuye linealmente con el tiempo en un amplio rango durante el curso de la ELA y se dice que el cambio mínimo clínicamente significativo en esta escala es del 20% [45].*

reducida de la enfermedad en múltiples criterios de valoración secundarios y exploraciones de actividad biológica y función clínica. Los participantes que comenzaron la administración de tofersen antes experimentaron mejores resultados, lo que sugiere un efecto clínico positivo. Dada la gran necesidad médica insatisfecha, Biogen ampliará su programa de acceso temprano en curso a una población más amplia de ELA con SOD1-mutado. Los resultados del estudio VALOR son alentadores, ya que muestran una reducción de la proteína SOD1, una reducción del neurofilamento y señales positivas en múltiples criterios de valoración clave, incluidas medidas de aspectos importantes de la vida diaria de los pacientes con SOD1-ELA. En este estudio colabora el Hospital Universitario Basurto de Bilbao [30,31].

Tofersen también se está estudiando en el estudio ATLAS de fase 3, en individuos presintomáticos con una mutación genética SOD1 y evidencia de biomarcadores de actividad de la enfermedad. El objetivo principal del estudio es observar si el fármaco del estudio funciona para retrasar el inicio de los signos o síntomas de la ELA y/o ralentizar el empeoramiento de los signos o síntomas si aparecen. En el estudio también

se analiza la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica del fármaco. Colabora el Hospital Universitario La Fe de Valencia [32–34].

En 2019 se completó otro estudio para evaluar la **triheptanoína**. Puede mejorar la función mitocondrial y producción de energía ralentizando la progresión de la enfermedad. De hecho, la triheptanoína ralentizó la pérdida de neuronas motoras y retrasó la aparición de debilidad en un modelo SOD1 mutante de ELA. Se reclutaron 15 participantes. Se mide la escala ALSFRS-R (ver Recuadro 1), el cambio en la relación NAA/Cr (N-acetilaspártato/creatina) de la corteza motora por espectroscopia de Resonancia Magnética y los cambios en los niveles de Isoprostanos en orina (marcador de estrés oxidativo) [35].

Se ha probado el **arimoclomol** con 38 participantes en un estudio en fase II-III de triple ciego. El arimoclomol interviene en la mejora del mecanismo de respuesta al choque térmico. Cuando una célula está expuesta a estrés o a un daño, sus proteínas se desnaturalizan y forman agregados anómalos. Las células combaten el plegamiento de las proteínas estimulando la producción de proteínas de choque térmico (HSP), cuya función es devolver su estructura normal a las proteínas plegadas incorrectamente. Las neuronas tienen respuestas poco eficaces al choque térmico. El arimoclomol es un coinductor de las HSP y promueve plegamiento natural de las proteínas que se están sintetizando y el replegamiento de las proteínas mal plegadas. Se mide el tiempo hasta la muerte, traqueostomía o ventilación asistida permanente, la tasa de disminución de ALSFRS-R durante doce meses, progresión de la enfermedad (tasa de disminución de FEV6), seguridad y tolerabilidad del arimoclomol (signos vitales y peso, medidas de laboratorio, examen físico, informe de eventos adversos y proporción de sujetos que completan el estudio con el tratamiento asignado). Colaboran el Complejo Hospitalario La Paz de Madrid y el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona [36]. Un comunicado de prensa de Orphazyme declaró que el ensayo no ha cumplido con los criterios de valoración primarios y secundarios que evaluaban el impacto en la función y la supervivencia. El arimoclomol se consideró seguro y tolerable. Esto indica que el arimoclomol no será utilizado como tratamiento para la ELA. Se espera una próxima publicación de los datos, incluido un trabajo adicional de biomarcadores. [37,38].

NEK1 no se relaciona con la supervivencia de los pacientes

La proteína codificada es una serina/treonina quinasa implicada en la regulación del ciclo celular [39]. Se encuentra en un complejo centrosomal con FEZ1 (proteína neuronal relacionada con el desarrollo axonal) [39]. Defectos en este gen causan enfermedad renal poliquística [39]. El mecanismo patogénico es una pérdida de función

del gen [40]. Actualmente no hay en marcha ningún ensayo clínico en relación este gen y la ELA [41].

ATXN2 aumenta la susceptibilidad a la ELA y no se relaciona con la edad de inicio

Este gen es uno de los que afecta a la supervivencia de la enfermedad [11]. Se asocia a enfermedades por expansión de microsatélites. La región N-terminal de la proteína contiene una cola de poliglutamina de 14-31 residuos que se expande en estados patológicos (32-200 residuos) [42]. Expansiones intermedias (de 27 a 33 repeticiones de trinucleótidos) aumentan la susceptibilidad a la ELA, y expansiones mayores (más de 36 repeticiones) causan ataxia espinocerebelosa tipo 2 [11,42,43]. No hay correlación entre el tamaño de la expansión y la edad de inicio [43].

La proteína codificada por este gen participa en la endocitosis, incrementa las señales mTOR, modificando la translocación ribosomal y la función mitocondrial [44]. mTOR pertenece a una familia de quinasas relacionadas con la fosfatidilinositol-quinasa. Estas quinasas median las respuestas celulares al estrés, como podría ser el daño al ADN y la privación de nutrientes. Esta quinasa es un componente de dos complejos distintos: mTORC1 y mTORC2. mTORC1 controla la síntesis de proteínas, el crecimiento y la proliferación celular. mTORC2 es un regulador del citoesqueleto de actina y promueve la supervivencia celular y la progresión del ciclo celular. Dicha proteína actúa como diana para la detención del ciclo celular y los efectos inmunosupresores del complejo FKBP12-rapamicina. Los inhibidores de mTOR se utilizan en los trasplantes de órganos como inmunosupresores [45].

Actualmente hay en curso un ensayo en fase I-II [46]. Este estudio está en fase de reclutamiento (108 participantes hasta la fecha). Su objetivo es comprobar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, farmacodinámica y el efecto en la progresión de la enfermedad de BIIB105. **BIIB105**, también llamado **ION541**, es un fármaco en investigación diseñado para reducir los niveles de ataxina 2. Se trata de un medicamento antisentido dirigido al RNA de la ataxina 2, para reducir su producción. Está en desarrollo como una terapia potencial para pacientes con la mayoría de las formas de ELA, independientemente de los antecedentes familiares. Los agregados de proteína TDP-43 en las neuronas motoras son una patología común en más del 90 por ciento de la población con ELA e induce toxicidad en las neuronas motoras. Se ha demostrado que ATXN2 modula la toxicidad de TDP-43. Además, los datos genéticos humanos también han identificado un vínculo entre ATXN2 y ALS4, también conocido como senataxina. Mutaciones en este gen se han asociado con una forma de ELA juvenil autosómica dominante [47]. Se plantea la hipótesis de que la reducción de ATXN2

mejorará la patología TDP-43 subyacente y revertirá o evitará la progresión de la enfermedad, por lo que brindará un beneficio terapéutico a la mayoría de los pacientes con ELA. Se administra por vía intratecal mediante punción lumbar [48,49].

C9ORF72 supone la anomalía genética más común

Este es otro de los genes que disminuyen la supervivencia de la ELA [11]. La proteína que codifica este gen es importante en la regulación del tráfico vesicular e interacciona con las proteínas Rab (autofagia y transporte endocítico) [50]. Supone la anomalía genética más común en la ELA [1,51]. La edad media de debut es a los 58 años y la supervivencia media, de 30 a 36 meses [10].

Las proteínas Rab representan el grupo más grande dentro de la superfamilia de las GTPasas pequeñas similares a Ras. Funcionan como interruptores moleculares en la regulación del tráfico de membrana intracelular en todas las células eucariotas. Cada Rab se dirige a un orgánulo y regula específicamente un paso del transporte de las vías exocíticas, endocíticas y de reciclaje, así como el acoplamiento entre estas vías. Mediante interacciones temporales con múltiples efectores, un Rab puede controlar la gemación de la membrana y la formación de vesículas de transporte, el movimiento de vesículas a lo largo del citoesqueleto y la fusión de membranas en el compartimento objetivo. El gran número de proteínas Rab refleja la complejidad del sistema de transporte intracelular, esencial para la localización y función de proteínas secretoras y de membrana. Las proteínas Rab se han convertido en reguladores importantes de la transducción de señales, el crecimiento celular y la diferenciación. La expresión y/o actividad alterada de Rab se ha implicado en enfermedades como los trastornos neurológicos, diabetes o cáncer [52].

La expansión de GGGGCC (G_4C_2) de 2-22 a 700-1600 copias en la secuencia intrónica de C9ORF72 se asocia con ELA y demencia frontotemporal [11,50,51]. Esta expansión se puede localizar en la región del promotor o en el intrón 1, ambas regiones no codificantes [1,51]. Como consecuencia de las expansiones se forman híbridos de RNA y DNA, que son transcritos de RNA defectuosos y por tanto, disminuye la producción de transcritos de RNA de longitud completa [1,2]. Los estudios sugieren que las expansiones de hexanucleótidos podrían realizar una estabilización selectiva del pre-mRNA que las contiene, ocasionando la acumulación de agregados proteínicos insolubles de dipéptidos repetidos del mRNA traducido [1,50]. Se pueden encontrar dipéptidos largos en el líquido cefalorraquídeo [1]. Hay asociación entre el número de repeticiones y la edad de comienzo de los síntomas [10].

En la distribución poblacional de las mutaciones de este gen se observa un efecto fundador escandinavo [51]. Un efecto fundador es la reducción de la variabilidad genómica que ocurre cuando un pequeño grupo de personas es separado de una población más grande. Con el tiempo, la nueva subpoblación resultante tendrá genotipos y rasgos físicos parecidos a los del grupo inicial que se separó, y esos genotipos y rasgos pueden ser muy diferentes respecto de la población original más grande. Un efecto fundador también puede explicar por qué ciertas enfermedades hereditarias son más frecuentes en algunos grupos poblacionales limitados [53].

En clinicaltrials.gov aparecen 23 estudios en relación con la ELA y C9ORF72. Hay 9 estudios en estado de reclutamiento, 6 estudios activos y 4 estudios completados [54].

Uno de estos estudios tiene el objetivo de comprobar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de BIIB078. **BIIB078** es un oligonucleótido antisentido en investigación para la ELA asociada a C9ORF72. Se diseñó BIIB078 para probar la hipótesis prevaeciente de que los mecanismos de la enfermedad para la ELA asociada a C9ORF72 son consecuencia de la toxicidad asociada con el RNA que contiene la repetición y los dipéptidos correspondientes. Se encuentra en fase I, con 106 participantes y enmascaramiento cuádruple. La ELA asociada a C9ORF72 es una forma genética compleja de ELA y existen múltiples mecanismos por los cuales la comunidad científica cree que el gen C9ORF72 causa la enfermedad. El fármaco no ha cumplido con ningún criterio de valoración secundario de eficacia y no ha demostrado ningún beneficio clínico y, por lo tanto, el programa de desarrollo de este fármaco será suspendido. Este estudio de Fase 1 no apoya la hipótesis, lo que sugiere que el mecanismo de la enfermedad es mucho más complejo [55,56].

Otro estudio compara **GM604** con placebo para probar la seguridad y tolerabilidad en pacientes con ELA. También se evalúan los cambios en los biomarcadores de ELA antes y después del tratamiento y los efectos sobre la progresión clínica. Estos biomarcadores son la superóxido dismutasa 1 (SOD1) y la expresión proteica de sustancias como tau, neurofilamento pesado (NF-H) y cistatina C. Es un estudio en fase II, con 12 participantes y cuádruple ciego. GM604 es un péptido de señalización y regulación neuronal endógeno en la etapa embrionaria humana que controla el desarrollo, el seguimiento y la corrección del sistema nervioso humano. GM604 controla y modula muchos genes relacionados con la ELA con efectos positivos en la neuroprotección, neurogénesis, desarrollo neuronal, señalización neuronal y transporte neuronal. La FDA [57] y la Agencia Europea de Medicamentos [58] han otorgado a GM604 el estatus de fármaco huérfano [59].

Se está realizando otro estudio para entender el fenotipo clínico y recoger muestras en búsqueda de biomarcadores en pacientes con expansiones de C9ORF72. Es un estudio prospectivo con 128 participantes [60].

Discusión:

Esta es una enfermedad de importancia social pues la mediana de supervivencia de esta enfermedad es de tres a cinco años [1–3,11]. Se tarda aproximadamente un año desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad [4]. Si se consiguiese reducir esta latencia hasta el diagnóstico probablemente se podrían implementar terapias que ralentizaran el avance de la sintomatología con la consiguiente mejora en la calidad de vida.

El riesgo de recurrencia en la ELA familiar no es mucho mayor que el de la población general con un caso en la familia. Cuando hay varios miembros afectados, el riesgo puede aumentar hasta el 50% [10].

En la práctica clínica, los tests genéticos no se realizan de forma rutinaria en los pacientes con ELA, tan solo en aquellos con sospecha de ELA familiar [6]. Se recomiendan tests genéticos para C9ORF72 y SOD1 en todos los pacientes [10] ya que hay ensayos clínicos en marcha, de los cuales podrían beneficiarse dichos pacientes.

Hasta la fecha, los tests genéticos tienen poco impacto en la clínica puesto que el tratamiento es fundamentalmente sintomático y su valor predictivo es limitado por la falta de datos de penetrancia en la población y la expresividad variable [10]. Sería interesante el desarrollo de nuevas investigaciones en esta línea para poder predecir el riesgo de desarrollo de la enfermedad en un paciente con alguna de las mutaciones, añadiendo ATXN2 a los test de rutina, e incluso aplicando esta información al Consejo Genético de parejas portadoras de estas mutaciones.

En conclusión, de los dos genes estudiados que no tienen relación con la supervivencia del paciente, podemos resumir lo siguiente.

Sobre NEK1 claramente hace falta más investigación mientras que de SOD1 tenemos mucho conocimiento. SOD1 no está relacionado con la disminución de la supervivencia, pese a que su función es la destrucción de los radicales tóxicos superóxido, responsables de la apoptosis neuronal [29]. Es paradójico que con esta función no haya una disminución de la supervivencia. Esto hace sospechar que haya mecanismos desconocidos en el proceso, y se hace necesaria más investigación a este respecto. Sin embargo, SOD1 sí que está relacionado con el progreso de la enfermedad y la consecuente pérdida de calidad de vida. Dada la importancia de la calidad de vida para

los pacientes, es necesario también seguir investigando en esta dirección. Destaca el hecho de que es la variante con mayor número de fármacos en fases más avanzadas de su desarrollo. De estos fármacos el más esperanzador es el tofersen.

Los dos genes estudiados que sí afectan a la supervivencia del paciente, desvelan una relación entre ambos genes con la autofagia, por diferentes rutas metabólicas.

ATXN2 se relaciona con una disminución de la supervivencia de los pacientes, aunque es poco prevalente. Su función es modular las señales mTOR, modificando la función mitocondrial y la respuesta celular al estrés (Figura 3). Considero que esta es una importante línea de investigación puesto que existe una disminución de la supervivencia y apenas hay ensayos clínicos.

C9ORF72 es el gen más investigado en los últimos diez años [11]. Según la evidencia científica hasta la fecha, está implicado en la disminución de la supervivencia de los enfermos, siendo, además, la variante genética más frecuente. GM604 es el fármaco más avanzado hasta el momento en ensayos clínicos. Curiosamente, C9ORF72 también tiene una relación directa con el proceso de autofagia, modulando la señalización por Rab (Figura 3).

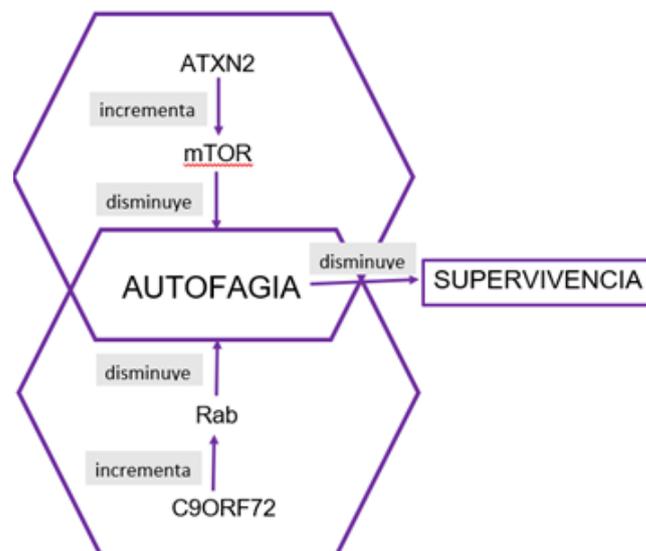


Figura 3. Relación de C9ORF72 y ATXN2 con la autofagia y la supervivencia que tiene lugar en la ELA. [61–63]

Con este trabajo se ha descubierto esta relación con la autofagia, un proceso que claramente se relaciona con la supervivencia celular. Va a ser por lo tanto muy importante que continúe la investigación en estas variantes genéticas de la ELA familiar teniendo en cuenta este hallazgo, por ejemplo, buscando fármacos que modifiquen la autofagia. Además, este conocimiento puede ayudar también a la comprensión de la

patogenia de la ELA esporádica y puede servir como base para encontrar un tratamiento para todos los tipos ELA.

Bibliografía:

1. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 21st edition. New York: McGraw-Hill; 2022.
2. Maragakis NJ, Galvez-Jimenez N. Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. UpToDate,2022; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis>
3. Elman LB, McCluskey L, Quinn C. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease [Internet]. UpToDate,2022; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease>
4. MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL. Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España [Internet]. 2009; Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/esclerosisLA.pdf>
5. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y otras enfermedades de la neurona motora (ENM) - Trastornos neurológicos - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado 2023 ene 18]; Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/sistema-nervioso-perif%C3%A9rico-y-trastornos-de-la-unidad-motora/esclerosis-lateral-amiotr%C3%B3fica-ela-y-otras-enfermedades-de-la-neurona-motora-enm>
6. Elman LB, McCluskey L. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease [Internet]. UpToDate, 2022; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease>
7. World Federation of Neurology [Internet]. [citado 2023 ene 20]; Available from: <https://wfneurology.org/>
8. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the E1 Escorial «Clinical Limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis» Workshop Contributors. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis - ScienceDirect. *Journal of the Neurological Sciences* 1994;124 (Suppl.):96-107.
9. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis:a systematic review. *Arch Neurol* 2012;69:1410-6.
10. McCluskey L, Ladha SS. Familial amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. UpToDate,2022; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/familial-amyotrophic-lateral-sclerosis>
11. Su WM, Gu XJ, Duan QQ, Jiang Z, Gao X, Shang HF, et al. Genetic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis: an integrated approach combining a systematic review, pairwise and network meta-analysis. *BMC Med* 2022;20:209.
12. Quinn C, Elman L. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2020;26:1323.
13. PubMed [Internet]. [citado 2022 nov 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

14. Home - Gene - NCBI [Internet]. [citado 2022 nov 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
15. Home - NIH Genetic Testing Registry (GTR) - NCBI [Internet]. [citado 2022 nov 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>
16. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 2022 nov 5]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
17. REEC - Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. [citado 2023 abr 25]; Available from: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>
18. Home - OMIM [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [citado 2022 nov 5]; Available from: <https://www.omim.org/>
19. Hayashi Y, Homma K, Ichijo H. SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS. *Advances in Biological Regulation* 2016;60:95-104.
20. ATXN2 ataxin 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [citado 2022 sep 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6311>
21. C9orf72 C9orf72-SMCR8 complex subunit [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [citado 2022 sep 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/203228>
22. SOD1 superoxide dismutase 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [citado 2022 sep 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6647>
23. NEK1 NIMA related kinase 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [citado 2022 nov 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4750>
24. SUPEROXIDE DISMUTASE 1; SOD1 [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM),2022; Available from: <https://www.omim.org/entry/147450?search=SOD1&highlight=sod1>
25. SOD1 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Amyotrophic+Lateral+Sclerosis&term=SOD1&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
26. Ionis Pharmaceuticals, Inc. A Phase 1, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ISIS 333611 Administered Intrathecally to Patients With Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Due to Superoxide Dismutase 1 Gene Mutations [Internet]. *clinicaltrials.gov*,2012 [citado 2022 oct 31]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01041222>
27. Miller T, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Appel SH, et al. A Phase I, Randomised, First-in-Human Study of an Antisense Oligonucleotide Directed Against SOD1 Delivered Intrathecally in SOD1-Familial ALS Patients. *Lancet Neurol* 2013;12:435-42.
28. Isis Announces ISIS 333611 Granted Orphan Drug Status for Treatment of ALS | Ionis Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [citado 2023 mar 1]; Available from: <https://ir.ionispharma.com/news-releases/news-release-details/isis-announces-isis-333611-granted-orphan-drug-status-treatment>
29. Lange DDJ. Phase I/II Study of SOD1 Inhibition by Pyrimethamine in Familial ALS [Internet]. *clinicaltrials.gov*,2017 [citado 2022 oct 31]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01083667>
30. Biogen Announces Topline Results from the Tofersen Phase 3 Study and its Open-Label Extension in SOD1-ALS | Biogen [Internet]. [citado 2023 mar 1]; Available from:

<https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-topline-results-tofersen-phase-3-study-and-its>

31. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *The New England Journal of Medicine* 2022;387:1099-110.
32. REEC - Registro Español de Estudios Clínicos, Tofersen, estudio ATLAS [Internet]. [citado 2023 mar 1]; Available from: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>
33. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Bucelli RC, Andrews JA, Otto M, et al. Correction to: Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. *Neurotherapeutics* 2022;19:1686.
34. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Bucelli RC, Andrews JA, Otto M, et al. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. *Neurotherapeutics* 2022;19:1248-58.
35. Ph.D RB MD. A Pilot Trial of Triheptanoin for People With Amyotrophic Lateral Sclerosis (PALS) [Internet]. clinicaltrials.gov, 2019 [citado 2022 oct 31]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506425>
36. REEC - Registro Español de Estudios Clínicos, arimoclomol [Internet]. [citado 2023 mar 1]; Available from: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>
37. Comunicado de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA /EMN sobre el Arimoclomol [Internet]. Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (FUNDELA) [citado 2023 mar 1]; Available from: <https://www.fundela.es/noticias/investigacion/comunicado-de-la-alianza-internacional-de-asociaciones-de-ela-emn-sobre-el-arimoclomol/>
38. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Atassi N, David W, Cudkowicz M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS. *Neurology* 2018;90:e565-74.
39. Yao L, He X, Cui B, Zhao F, Zhou C. NEK1 mutations and the risk of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a meta-analysis. *Neurological Sciences* 2021;42:1277-85.
40. NIMA-RELATED KINASE 1; NEK1 [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), 2022; Available from: <https://www.omim.org/entry/604588?search=NEK1&highlight=nek1>
41. Search of: NEK1 | Amyotrophic Lateral Sclerosis - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 2022 nov 1]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Amyotrophic+Lateral+Sclerosis&term=NEK1&cntry=&state=&city=&dist=>
42. Glass JD, Dewan R, Ding J, Gibbs JR, Dalgard C, Keagle PJ, et al. ATXN2 intermediate expansions in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2022;145:2671-6.
43. ATAXIN 2; ATXN2 [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), 2022 [citado 2022 nov 1]; Available from: <https://www.omim.org/entry/601517?search=ATXN2&highlight=atxn2>
44. Paul S, Dansithong W, Gandelman M, Figueroa KP, Zu T, Ranum LPW, et al. Staufen Impairs Autophagy in Neurodegeneration. *Annals of Neurology* 2023;93:398-416.

45. Szwed A, Kim E, Jacinto E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2. *Physiol Rev* 2021;101:1371-426.
46. ATXN2 [Internet]. clinicaltrials.gov, Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Amyotrophic+Lateral+Sclerosis&term=ATXN2&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
47. Groh M, Albuлесcu LO, Cristini A, Gromak N. Senataxin: Genome Guardian at the Interface of Transcription and Neurodegeneration. *Journal of Molecular Biology* 2017;429:3181-95.
48. ION541* [Internet]. Ionis Pharmaceuticals, Inc. [citado 2023 feb 28]; Available from: <https://www.ionispharma.com/medicines/ionis-biib8/>
49. Kim G, Nakayama L, Blum JA, Akiyama T, Boeynaems S, Chakraborty M, et al. Genome-wide CRISPR screen reveals v-ATPase as a drug target to lower levels of ALS protein ataxin-2. *Cell Reports* 2022;41:111508.
50. Kaliszewska A, Allison J, Col TT, Shaw C, Arias N. Elucidating the Role of Cerebellar Synaptic Dysfunction in C9orf72-ALS/FTD — a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebellum* 2022;21:681-714.
51. CHROMOSOME 9 OPEN READING FRAME 72; C9ORF72 [Internet]. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM),2022; Available from: <https://www.omim.org/entry/614260?search=C9orf72&highlight=c9orf72>
52. Li G, Marlin MC. Rab Family of GTPases. *Methods in Molecular Biology* 2015;1298:1-15.
53. Efecto fundador [Internet]. National Human Genome Research Institute,2022 [citado 2023 feb 28]; Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Efecto-fundador>
54. C9orf72 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Amyotrophic+Lateral+Sclerosis&term=C9orf72&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
55. Biogen. A Phase 1 Multiple-Ascending-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB078 Administered Intrathecally to Adults With C9ORF72-Associated Amyotrophic Lateral Sclerosis [Internet]. clinicaltrials.gov,2022 [citado 2022 oct 31]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03626012>
56. Biogen and Ionis Announce Topline Phase 1 Study Results of Investigational Drug in C9orf72 Amyotrophic Lateral Sclerosis | Biogen [Internet]. [citado 2023 feb 28]; Available from: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-ionis-announce-topline-phase-1-study-results>
57. Commissioner O of the. FDA en español [Internet]. U.S. Food and Drugs Administration (FDA)2022 [citado 2023 mar 1]; Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol>
58. Home - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency (EMA) [citado 2023 mar 1]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
59. Genervon Biopharmaceuticals, LLC. GM604 Phase 2A Randomized Double-blind Placebo Controlled Pilot Trial in Amyotrophic Lateral Disease (ALS) [Internet]. clinicaltrials.gov,2021 [citado 2022 oct 31]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854294>
60. Cammack AJ, Atassi N, Hyman T, van den Berg LH, Harms M, Baloh RH, et al. Prospective natural history study of C9orf72 ALS clinical characteristics and biomarkers. *Neurology* 2019;93:e1605-17.

61. Papadopoli D, Boulay K, Kazak L, Pollak M, Mallette FA, Topisirovic I, et al. mTOR as a central regulator of lifespan and aging. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-998.
62. Ao X, Zou L, Wu Y. Regulation of autophagy by the Rab GTPase network. *Cell Death and Differentiation* 2014;21:348-58.
63. Smeyers J, Banchi EG, Latouche M. C9ORF72: What It Is, What It Does, and Why It Matters. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2021;15:661447.



Factores genéticos de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en relación con la supervivencia y su abordaje clínico

Trabajo de Fin de Grado de Medicina. Curso 2022/2023

Autora: Leticia Calvo Medina

Tutora: María Dolores Ganfornina Álvarez

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad progresiva de las motoneuronas inferiores y superiores (tabla 1). Se realiza una electromiografía (EMG) a todos los pacientes con sospecha de ELA y resonancia magnética (RM) para excluir otras etiologías. La ELA se clasifica según los criterios diagnósticos de El Escorial (figura 1).

La ELA familiar supone el 5-10% de los casos. Entre los genes identificados se encuentran C9ORF72 (40-50%), SOD1 (20%), ATXN2 y NEK1.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la motoneurona inferior y superior. [3-5]

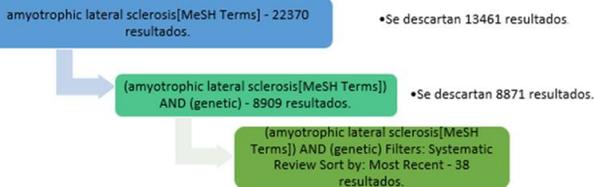
Motoneurona inferior	Motoneurona superior
Parálisis flácida	Parálisis espástica
Hiporreflexia o arreflexia	Hiperreflexia
Atrofia	Sin atrofia (puede aparecer por la falta de uso prolongado de las extremidades)
Fasciculaciones	Sin fasciculaciones
Hipotonía o atonía	Hipertonía
Respuesta plantar flexora	Respuesta plantar extensora
Localización: Tronco del Encéfalo, Médula Espinal	Localización: Área 4 de Brodmann, corona radiada, cápsula interna, pedúnculos cerebrales.

HIPÓTESIS

1. Conocer la función de los genes cuya alteración modifica la supervivencia de los pacientes con ELA ayudará al diseño de terapias que aumenten la calidad y longitud de vida de los pacientes.
2. Conocer los ensayos clínicos existentes en relación con los genes que afectan a la supervivencia de los pacientes con ELA ayudará en su abordaje clínico.

MÉTODOS

A) PubMed



B)

Gene	OMIM	Genetic Testing Registry	clinicaltrials.gov
[amyotrophic lateral sclerosis] AND Homo Sapiens[Organism] •525 resultados.	•SOD1 •NEK1 •ATXN2 •C9orf72 (Resumen en Tabla 2)	"Amyotrophic lateral sclerosis"[DISNAME] AND "gen X"[sym]. •SOD1 - 80 resultados. •NEK1 - 19 resultados. •ATXN2 - 87 resultados. •C9orf72 - 63 resultados.	gen X Amyotrophic Lateral Sclerosis. •SOD1 - 24 resultados. •NEK1 - 0 resultados. •ATXN2 - 1 resultado. •C9orf72 - 23 resultados.

Figura 2. A) Búsqueda de revisiones de alto grado de evidencia en PubMed. B) Exploración de conocimientos sobre estos genes en Gene [14], OMIM [18], Genetic Testing Registry [15] y clinicaltrials.gov [16].

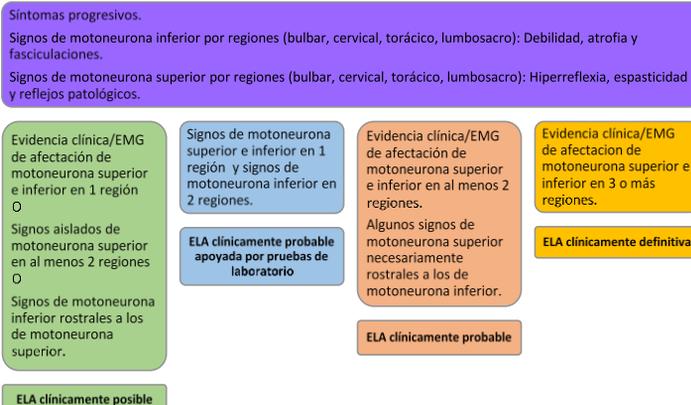


Figura 1. Criterios diagnósticos de El Escorial revisados. Elaboración propia. Adaptado de Quinn C y Elman L, 2020 [10].

RESULTADOS

SOD1 y NEK1 no disminuyen la supervivencia de los pacientes mientras que ATXN2 y C9orf72 sí. No hay ensayos clínicos relacionados con NEK1. Sin embargo, hay 26 ensayos clínicos relacionados con SOD1 y ELA; entre ellos se encuentran ISIS 333611, pirimetamina, BIIB067 (tofersen) y arimoclomol.

Se está probando BIIB105/ION541 en el contexto de ELA y ATXN2. Hay 23 estudios relacionados con C9ORF72 y ELA. Destacan BIIB078, GM604 y un estudio para entender el fenotipo clínico y recoger muestras en búsqueda de biomarcadores.

Estudiando las funciones de C9ORF72 y ATXN2 este TFG desvela que los dos genes relacionados con la supervivencia están, a su vez, relacionados con la autofagia (figura 3).

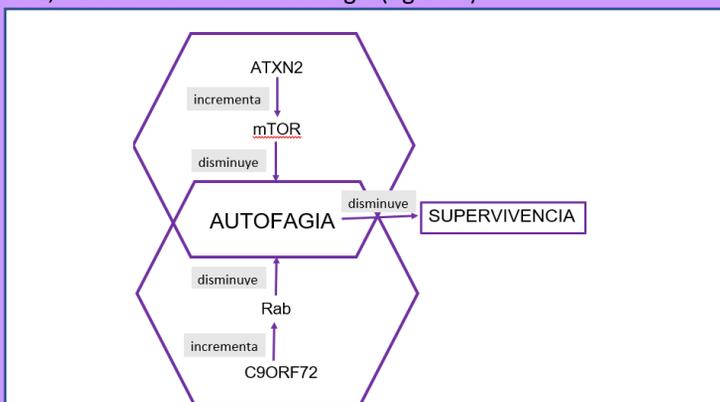


Figura 3. Relación de C9ORF72 y ATXN2 con la autofagia y la supervivencia que tiene lugar en la ELA. [62-64]

CONCLUSIONES

Es necesaria más investigación en las variantes genéticas de la ELA familiar. ATXN2 (por vía de mTOR) y C9ORF72 (por medio de las proteínas Rab) se relacionan con la disminución de la supervivencia por una disminución de la autofagia. Este hallazgo se podría utilizar para el diseño de fármacos que modifiquen la autofagia y alarguen la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

