JESÚS ESTEBAN, COORDINADOR DE LA UNIDAD DE ELA Y LA UNIDAD NEUROMUSCULAR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

"CUANDO LA ENFERMEDAD SE EXPRESA Y EMPIEZAN A APARECER LOS SÍNTOMAS, SE HA PRODUCIDO UNA CASCADA DE EVENTOS QUE ES DIFÍCIL DE PARAR"

La ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia, tras la demencia y la enfermedad de Parkinson, la estimación de pacientes en España es de tres casos nuevos al día. Tiene un curso progresivo e inexorable que lleva a la muerte, típicamente, en menos de cinco años desde el inicio.

Para ofrecer un dato que ilustre gráficamente el impacto de la ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica), según diversas estimaciones una de cada 400 personas va a desarrollar ELA a lo largo de su vida si llega a mayor. La incidencia es de 2-4 casos nuevos diagnosticados por 100.000 habitantes/año, y eso se traduce en una prevalencia de unos 8-10 casos por 100.000 habitantes. El impacto, igual que sucede con todas las enfermedades musculares, es muy importante, porque son enfermedades debilitantes que generalmente conllevan un grado de incapacidad funcional y de requerimiento de ayuda de terceras personas o de ayudas técnicas muy elevado.

Sobre ella y sobre otras enfermedades neuromusculares, sus tratamientos y las líneas más novedosas de investigación hablamos con el Dr. **Jesús Esteban**, *coordinador de la Unidad de ELA y de la Unidad Neuromuscular del Servicio de Neurología en el Instituto de Investigación Hospital Universitario 12 de Octubre. "En el laboratorio estamos trabajando en varios conceptos, uno de ellos es la genética de la ELA, fundamentalmente porque hay un porcentaje relativa-*

mente pequeño pero significativo de pacientes con una historia familiar de ELA. Ahí es donde se han ido definiendo causas genéticas; y también hemos estado trabajando con otros grupos europeos y americanos en la búsqueda de nuevos genes con tecnología de secuenciación de nueva generación. Además realizamos estudios de biomarcadores de tipo genético, que puedan modificar la expresión de la enfermedad o su manifestación o algunas características. Sobre todo nos basamos en la investigación de la parte genética".

La Unidad Neuromuscular que coordina el doctor está integrada por cuatro neurólogos, y cuenta con un grupo de neurología infantil dedicado a las enfermedades neuromusculares, donde trabajan dos neurólogos más. Desde el punto de vista de neuropatología, tienen un grupo activo en las enfermedades neuromusculares que ya viene de antiguo, con dos neuropatólogos dedicados específicamente a enfermedades neurológicas y una actividad muy intensa en las enfermedades musculares y en manejo de biopsias. *"Y también está el laboratorio de ELA, con un bioquímico, que es el facultativo que dirige los proyectos; y la parte de laboratorio de la unidad de ELA, dos técnicos y dos enfermeras que gestionan los casos. También colaboramos de manera muy activa con otros grupos muy cercanos, como enfermedades mitocondriales, un tipo de enfermedades que muchas veces tienen una expresión neurológica y neuromuscular"*, explica Esteban.

Avances

Por lo que se refiere al equipamiento, han adquirido en el laboratorio unos secuenciadores de próxima generación para investigación, que están utilizando en la actualidad para muchos trabajos de genética. *"Con ellos se pueden hacer genomas, hexomas, secuencias masivas…aunque es cierto que con este equipamiento se necesita también a un bioinformático, porque el problema es la cantidad de información que se obtiene, y que hay que elaborar posteriormente. El hexoma es secuenciar todas las partes del genoma que se van a expresar como proteínas, el 1% del genoma. En una persona normal se encuentra alrededor de las 60.000 variantes, y hay que intentar identificar cuáles de esas variantes son relevantes o no. La tecnología nos ha modificado la manera de ver las enfermedades. Hoy en día ya no tenemos que pensar tanto en el gen o los genes, porque vas a secuenciar todos de una manera simultánea. Con los avances en tecnología confirmamos cosas que ya intuíamos que eran así. Muchas veces no es una causa para una enfermedad, sino varias causas para la misma enfermedad en una misma persona. Te ayuda a comprender mejor la variabilidad que puede presentarse en las enfermedades, en su expresión".* Esta variabilidad implica que algunas personas inician la enfermedad más precozmente y que otras, a pesar de ser portadoras del gen no lo llegan a expresar nunca. Está codificado por otros genes que les rescatan o que ponen más problemas a la enfermedad.

Dentro de las enfermedades neuromusculares, algunas son adquiridas, y tienen un tratamiento relativamente bueno e incluso curativo, pero tal y como recuerda el doctor, *"la verdad es que el grueso son enfermedades degenerativas o genéticamente determinadas, con dificultad de conseguir tratamientos que sean eficaces. También es cierto que el conocimiento de las causas genéticas está llevando ahora al desarrollo de terapias génicas que están siendo útiles, mejorando la capacidad de silenciar genes defectuosos. Hay otros tratamientos que se hacen con fragmentos genéticos que son capaces de bloquear la función de un gen defectuoso, muchos están en investigación pero en fases muy pre-clínicas o ensayos clínicos con pacientes. Pronto se van a poder utilizar en la generalidad. Se está llegando al día a día de ese tipo de terapias personalizadas, y muchas al ser tan específicas y tan dirigidas probablemente tendrán una utilidad importante. El problema serán los costes de esos fármacos, que no son sencillos de fabricar ni de administrar".*

> ***"El grueso de enfermedades neuromusculares son degenerativas o genéticamente determinadas, con dificultad de conseguir tratamientos eficaces"***
>
> **JESÚS ESTEBAN**

Dificultades

Son varios y complejos los aspectos que dificultan el hecho de lograr tratamientos eficaces y curativos para las enfermedades neurológicas en general, tal y como nos detalla el Esteban. *"Yo a veces lo explico como que nosotros sabemos muy bien cómo funciona el sistema solar, pero no somos capaces de modificarlo. Una cosa es conocer bien lo que está pasando y otra cosa es modificarlo. Incluso en las enfermedades que tenemos alguna terapia génica, como en el Duchenne, que se puede restablecer la expresión de esa proteína defectuosa".*

Cuando la enfermedad es genética, la persona nace normal y tiene un desarrollo normal, y en un momento dado fracasa la capacidad de compensar esa pérdida que tenían. En la ELA familiar, hay muchas personas que son portadoras de ese gen y no desarrollan la enfermedad hasta que tienen 40, 50 años o 60. Así lo explica el doctor, *"de alguna manera los mecanismos propios de los individuos han sabido compensar ese defecto durante muchos años, y cuando la enfermedad se expresa y empiezan a aparecer los síntomas, probablemente se ha producido una cascada de eventos que es difícil de parar. Es como una casa que tiene un defecto en una viga o en una columna pero ya ha hecho aguas por todos lados. Ése es el problema en este tipo de enfermedades, aunque haya un desencadenante muy bien conocido a veces, cuando la enfermedad ya está expresada el que actúa ya no es sólo ése, sino que se han sumado otras cosas y habría que atajar varios frentes. Probablemente necesitamos tratamientos dirigidos a distintos frentes, estamos en eso".*

Para él, el trato con el paciente es la parte más gratificante de su profesión, en el caso de la ELA fundamentalmente mejorar su calidad de vida y supervivencia. *"A pesar de trabajar con una enfermedad que no podemos curar, hacerles sentir que están en manos de confianza, que si no les damos más es porque no hay más, no porque ellos no tengan acceso".* ✚