



BOLETÍN AVAEH

Por primera vez un fármaco mejora los síntomas de la enfermedad de Huntington

El estudio ha sido liderado por un investigador español del CIBERNED.

Publicado 26/02/2010 por [Noticias CIBERNED](#)

- El Dr. Justo García de Yébenes, investigador del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) y jefe de la Unidad de Enfermedades Neurodegenerativas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid es el investigador principal del estudio europeo.

- La Fase III del estudio "MermaiHD", en el que han participado 437 pacientes de Huntington procedentes de 8 países europeos, ha demostrado clínica y estadísticamente que el fármaco Huntexil® (pridopidina) mejora significativamente la función motora de los enfermos de Huntington sin presentar efectos secundarios.

- La posibilidad de este nuevo tratamiento para mejorar la función motora tiene un impacto directo en la calidad de vida y la salud de todos los afectados por esta enfermedad: 4.000 en España, 50.000 en Europa y más de 30.000 en Estados Unidos.

- El Huntington es una enfermedad rara (ER) que se manifiesta entre los 35 y los 45 años de edad, produciendo importantes alteraciones cognitivas, psiquiátricas y motoras.

Madrid, 25 de febrero de 2009.- Por primera vez un estudio europeo en Fase III demuestra, tanto clínica como estadísticamente, las posibilidades terapéuticas de un nuevo fármaco para mejorar los síntomas de la enfermedad de Huntington, lo que representa un importante avance para las 4.000 personas en España y más de 50.000 en Europa que padecen esta patología neurodegenerativa hereditaria que se desencadena por una mutación genética, que causa discapacidad y que conduce inevitablemente a la muerte al cabo de 10-20 años.

Huntexil® (pridopidina) es un fármaco de síntesis tradicional desarrollado por la compañía biotecnológica danesa Neurosearch, cuyos efectos han sido demostrados y contrastados en el estudio MermaiHD, el cual ha sido coordinado por doctor español miembro del CIBERNED Justo García de Yébenes en calidad de investigador principal.

El estudio ha demostrado efectos positivos sobre la función motora voluntaria como criterio de valoración primario/fundamental. Además, los datos obtenidos de los 437 pacientes con Huntington que han participado en el estudio demuestran como durante los 6 meses en que fueron tratados con Huntexil® 45mg BID (2 veces al día) mejoraron globalmente los síntomas motores, tanto voluntarios como involuntarios, asociados con la enfermedad, incluyendo la distonía y los movimientos oculares.

Así, el tratamiento con el fármaco pone de manifiesto significativas mejoras en los pacientes tratados con dosis de 90 mgrs./día si se compara con los pacientes que fueron tratados con placebo o con dosis de 45 mgrs./día. Entre éstas destacan:

- Efectos positivos sobre la función motora, los cuales se han producido también en los pacientes medicados simultáneamente con antipsicóticos (40%), lo que pone de manifiesto la ausencia de interacción con otros medicamentos que habitualmente se utilizan para el tratamiento de esta enfermedad (neurolépticos/tranquilizantes).
- Mejoras en otros síntomas motores, tanto voluntarios como involuntarios, asociados con la enfermedad, tales como distonía (movimientos involuntarios y posturas sostenidas), movimientos oculares aunque no en corea (movimientos involuntarios irregulares y fluctuantes).
- Recuperación de la función neurológica equivalente a la progresión de la enfermedad durante 1 año de su evolución natural.
- Mejoría de algunas funciones cognitivas.
- Ausencia de efectos secundarios.

El estudio ha sido desarrollado en 32 centros europeos (de Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Portugal España y Gran Bretaña) a través de la European Huntington Disease Network.

Los 437 pacientes fueron divididos en 3 grupos para ser tratados durante 6 meses en la fase de doble ciego: los tratados con dosis altas de medicación (2 veces al día), los que recibieron dosis medias (1 vez al día) y los que fueron tratados con placebo. Una vez finalizada en noviembre de 2009 la primera fase del estudio, el 90% de los pacientes actualmente siguen adelante con el tratamiento en una segunda fase abierta del estudio, cuya finalización está prevista para mayo de 2010.

La edad media de los pacientes es de 50,6 años y el tiempo desde que fueron diagnosticados 4,8 años. Sobre el total, 190 (43,5%) reciben medicación con antipsicóticos y 247 (56,5%) no.

Sobre el fármaco Huntexil® (pridopidina)

La pridopidina es una molécula pequeña que pertenece a una clase farmacológica llamada estabilizadores de la dopamina. Puede mejorar o inhibir la actividad de los estabilizadores de la dopamina en función de su nivel inicial. Si los niveles de actividad de la dopamina son demasiado altos, Huntexil® puede disminuirlos, pero si la actividad es demasiado baja los puede aumentar. Esto contrasta con la acción de los neurolepticos, con los cuales se produce una reducción en la actividad de este neurotransmisor independientemente del nivel inicial.

Tal y como apunta el doctor García de Yébenes, "La pridopidina es el primer fármaco que ha demostrado mejorar las capacidades motoras de los pacientes con la enfermedad de Huntington sin que se haya constatado su empeoramiento ni otros efectos secundarios, por lo que no compromete su seguridad".

Resultados del estudio MermaiHD:

El objetivo del estudio liderado por el doctor del CIBERNED Justo García de Yébenes se centraba en examinar los efectos del fármaco Huntexil® conforme a los principales parámetros de evaluación de la enfermedad de Huntington. Los resultados obtenidos hasta el momento se corresponden con la fase de doble ciego del estudio (6 meses de duración).

Eficacia:

Tras 6 meses (26 semanas) de ser tratados con Huntexil®, los pacientes con la enfermedad de Huntington experimentaron mejorías en el control voluntario del movimiento, como criterio de valoración primario/fundamental, así como en otra serie de síntomas motores tanto voluntarios como involuntarios, incluyendo distonía y movimientos oculares, evaluados según la escala de valoración de los síntomas motores modificados (mMS – Modified Motor Score).

Evaluados los resultados tanto según el criterio de "intención de tratar" (ITT), que incluye todos los que iniciaron el estudio y fueron evaluados al menos una vez tras la administración del fármaco o placebo, como según el criterio de "por protocolo" (PP – 82% de los pacientes), que incluye a todos los pacientes que completaron el estudio, las mejorías alcanzaron significación estadística.

Escala del síntoma	Nivel de significación (PP)	Nivel de significación (ITT)	Descripción
mMS: Modified Motor Score	PP: p<0.005	ITT: p<0.02	La escala mMS es la medida de eficacia primaria del estudio y evalúa las funciones motoras voluntarias como parte del TMS (Total Motor Score)
TMS: Total Motor Score	PP: p<0.005	ITT: p<0.001	Parte de la escala de evaluación global de la enfermedad de Huntington (Unified Huntington's Disease Rating Scale - UHDRS) que mide los síntomas motores (voluntarios e involuntarios).
Movimientos de ojos	PP: p<0.02	ITT: p<0.002	El movimiento ocular es un movimiento voluntario no incluido en la escala mMS
Distonia	PP: p<0.01	ITT: p<0.001	La distonia se incluye en el TMS. Son trastornos del movimiento en los cuales contracciones sostenidas del músculo causan torceduras y movimientos repetitivos o posturas anormales. Estos movimientos, que son involuntarios y a veces dolorosos, pueden afectar a un solo músculo, a un grupo de músculos tales como los de los brazos, las piernas o el cuello, o al cuerpo entero.

*Niveles de significación superiores al 99% (P<0.01)

Test cognitivo:

El estudio también incluía como criterio de valoración secundario la evaluación cognitiva a través del denominado Trail Making test. Tras los 6 meses de tratamiento, también se demostró una significativa mejoría (ITT; p<0,05)

Seguridad y cumplimiento terapéutico:

Tras los 6 meses de tratamiento con el fármaco (correspondientes a la fase de doble ciego), menos de dos tercios de los pacientes presentaron episodios adversos y los existentes se distribuyeron de forma homogénea entre los pacientes tratados con el fármaco y los que recibieron placebo. Los síntomas más observados, con una frecuencia de entre el 3% y el 9%, fueron caídas, mareos, corea de Huntington, diarrea, náuseas, nasofaringitis (resfriados), depresión, fatiga e insomnio.

El estudio no pone de manifiesto el empeoramiento de los síntomas y signos de la enfermedad en los pacientes tratados con el fármaco frente a los tratados con placebo.

La enfermedad de Huntington suele presentarse entre los 35 y los 45 años, produciendo alteraciones cognitivas, psiquiátricas y motoras, de progresión muy lenta, durante 15 - 20 años

La enfermedad de Huntington (llamada también corea de Huntington y conocida antiguamente como baile de San Vito o mal de San Vito) es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria (se desencadena por una mutación genética) que destruye

paulatinamente unas regiones específicas del cerebro llamadas ganglios (núcleos) basales y conduce inevitablemente a la muerte.

Como enfermedad hereditaria, se presenta en una forma autosómica dominante, lo cual significa que cualquier niño en una familia en la cual uno de los progenitores esté afectado, tiene un 50% de probabilidad de heredar la mutación que causa la enfermedad.

Se presenta normalmente entre los 35 y los 45 años de edad (aproximadamente) y produce importantes alteraciones cognitivas, psiquiátricas y motoras, de progresión muy lenta, durante un periodo de 15 a 20 años. El rasgo externo más asociado a la enfermedad es el movimiento exagerado de las extremidades y la aparición de muecas repentinas. Además, se hace progresivamente difícil hablar y tragar. En las etapas finales de la enfermedad, la duración de los movimientos se alarga, manteniendo los miembros en posiciones complicadas y dolorosas durante un tiempo que puede prolongarse durante horas.

La prevalencia de la enfermedad se sitúa en 1 de cada 10.000 personas en los países occidentales. En total afecta aproximadamente a 70.000 personas entre Europa y Estados Unidos y es probable que haya unas 200.000 personas con riesgo de heredarla.

La excelencia de los investigadores españoles del CIBERNED

El doctor Justo García de Yébenes, investigador principal del estudio se dedica a la atención de pacientes con enfermedades neurodegenerativas y a la investigación de sus aspectos moleculares, y dirige la unidad de enfermedades neurodegenerativas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

En este estudio también han participado muy eficazmente otros investigadores españoles entre quienes destacan Miquel Aguilar, Juan Andrés Burguera y Esteban Muñoz, investigadores principales de los centros Hospital de la Mutua de Terrasa, Hospital Universitario "La Fé" de Valencia y Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, respectivamente.

Sobre el CIBERNED "LA UNIÓN HACE LA FUERZA"

<http://www.ciberned.es/>



Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la muerte de neuronas en diferentes regiones del sistema nervioso y el consiguiente deterioro funcional de las partes afectadas. Los ejemplos más frecuentes y mejor conocidos de estas patologías son las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, aunque existen otras afecciones, como la **enfermedad de Huntington**, las ataxias, la esclerosis lateral amiotrófica, etc, que también pertenecen al mismo grupo clínico. Las enfermedades neurodegenerativas tienen un enorme impacto en las vidas de los individuos afectados y sus familias, así como en el conjunto de la sociedad.

El Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (**CIBERNED**) representa la iniciativa española para combatir las enfermedades neurodegenerativas. Se trata de un instituto “en red” que reúne a algunos de los mejores grupos de investigación básica y clínica en neurociencias y cuyo objetivo básico es el trabajo cooperativo de calidad que facilite la búsqueda de soluciones médicas eficaces para prevenir, frenar o tratar la neurodegeneración.

La estructura jurídica del CIBERNED es la de un consorcio formado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) del Ministerio de Ciencia e Innovación y otros organismos públicos de investigación, tales como el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), universidades, hospitales, etc, en cooperación con los gobiernos de las Comunidades Autónomas.

El CIBERNED es un centro de investigación virtual en el que los investigadores miembros trabajan en las instituciones a las que pertenecen mientras que participan al mismo tiempo activamente en la agenda de investigación cooperativa propia del CIBERNED. El centro se fundó a principios de 2007 como uno de los nueve CIBERs bajo los auspicios del ISCIII, agencia biomédica de investigación y financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación.

La principal premisa de todos los CIBERs es que los mejores investigadores de España se puedan agrupar bajo una misma organización y alrededor de objetivos comunes de modo que se genere un entorno óptimo para el desarrollo de nuevas ideas y proyectos científicos. El CIBERNED se ha constituido con 48 grupos de investigación, liderados por un investigador principal o responsable, a los que pertenecen unos 300 científicos procedentes de las universidades, hospitales y el CSIC. Está previsto que en convocatorias anuales se incorporen nuevos grupos al centro de modo que éste reúna a los neurocientíficos españoles más respetados y reconocidos internacionalmente.

La clave para combatir las enfermedades neurodegenerativas en el plazo más corto de tiempo posible es realizar investigación básica y clínica del mayor nivel, facilitando la transferencia de los resultados de la investigación básica a la realidad clínica así como el análisis en el laboratorio de ideas e hipótesis emanadas del trato con los enfermos.

El CIBERNED se organiza en **6 áreas temáticas** que recogen las diferentes patologías neurodegenerativas. La distribución de áreas muestra el compromiso del CIBERNED con el estímulo a la investigación traslacional y la obtención de conocimiento científico que resulte en la mejora de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Todo ello, sin menoscabo de la realización de proyectos de investigación transversales de interés para diferentes áreas (ver más adelante), El objetivo de la estructura que se describe es proporcionar un esquema conceptual coherente sobre el que materialice la actividad científica cooperativa real que realicen los diferentes grupos de investigación. Naturalmente, la estructura que se propone es susceptible de los cambios que la evolución del CIBERNED aconsejen.

Área 3

Patología molecular y formas clínicas de la enfermedad de Huntington y las ataxias degenerativas.

Estado actual y rasgos más sobresalientes del área

La enfermedad de Huntington (EH) es una patología neurodegenerativa autosómica dominante con penetrancia completa producida por una expansión de poliglutaminas en la porción amino terminal de la huntingtina. La EH carece de tratamiento y conduce a la muerte en unos 10 a 20 años según el número de poliglutaminas, la edad de inicio, algunos factores ambientales desconocidos y la modulación de algunos genes, algunos localizados aunque desconocidos. La EH tiene una prevalencia de 10 casos/100.000 habitantes, lo que implica 4.500 pacientes en España y unos 50.000 en la Unión Europea. Su costo socio-sanitario es grande tanto por la importancia de los déficits motores y cognitivos y por la gravedad de problemas de las alteraciones conductuales que presentan los pacientes.

El mecanismo patogénico responsable de la EH es desconocido. La mayoría de los investigadores consideran que la patogenia de la EH se debe a ganancia de función de la proteína mutada. En la actualidad no existe tratamiento neuroprotector o curativo de la EH. Es posible realizar técnicas de intervención genética que incluyen el análisis presintomático de sujetos portadores de la mutación, consejo genético en familias de afectos y portadores, y diagnósticos prenatal y preimplantación.

Existe un gran número de intentos de neuroprotección con fármacos que modifican los supuestos mecanismos patogénicos o que se utilizan en otras enfermedades neurodegenerativas. Estos fármacos incluyen inhibidores de la excitación neuronal, coenzimas de la cadena respiratoria, vitaminas, antioxidantes, coadyuvantes en la producción de energía, etc. Algunos de estos productos ofrecen resultados esperanzadores en modelos experimentales de la enfermedad que, desgraciadamente, no se confirman después en la clínica.

El problema fundamental es que la mayoría de estudios preclínicos se realizan en modelos animales y celulares que poco tienen que ver con la realidad de la enfermedad. Los estudios clínicos de neuroprotección son costosos y largos, involucran a muchos pacientes y no están exentos de efectos secundarios. Para poner en marcha este tipo de estudios es necesario contar con datos experimentales sólidos, no solo significativos sino también clínicamente relevantes, y que reproduzcan lo que ocurre en la clínica. De otra manera, los riesgos de emprender estudios de neuroprotección duraderos y costosos en base a datos sustentados en el aire son enormes. Conseguir el material necesario para esos estudios es uno de los objetivos fundamentales de esta área 3 del CIBERNED.

Además de por lo indicado anteriormente, la EH es también importante porque constituye el modelo mejor estudiado y más prevalente de las enfermedades neurodegenerativas producidas por expansiones de tripletes, a las que también pertenecen algunas ataxias. Descubrir los mecanismos patogénicos de la EH y encontrar un tratamiento eficaz desde el punto de vista neuroprotector o erradicador tendría implicaciones inmediatas sobre cualquiera de las enfermedades neurodegenerativas causadas por expansiones de tripletes.

Líneas de investigación

1. Identificación de las bases moleculares y celulares de la enfermedad de Huntington
2. Estudios experimentales en modelos animales de la enfermedad de Huntington
3. Clínica, genética y neuropatología de la enfermedad de Huntington
4. Clínica, genética y neuropatología de las ataxias degenerativas

Grupos de investigación

Manuel Guzmán Pastor, Universidad Complutense de Madrid

[+ info](#)

Jordi Alberch Vie, IDIBAPS/Hospital Clínico, Barcelona

[+ info](#)

Justo García de Yébenes Prous, Hospital Univ. Ramón y Cajal, Madrid

[+ info](#)

José Ramón Naranjo, Centro Nacional de Biotecnología, CSIC, Madrid

[+ info](#)

José.J. Lucas Lozano, Centro de Biología Molecular, CSIC, Madrid

[+ info](#)

Javier Fernández Ruiz, Universidad Complutense de Madrid

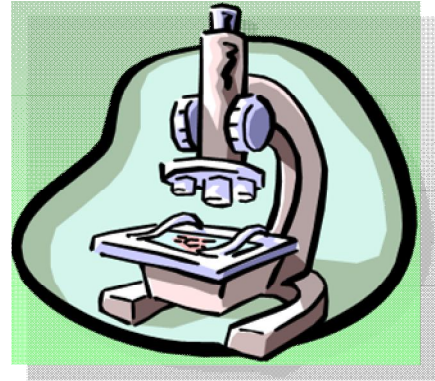
[+ info](#)

Mariano Carrión Vázquez, Instituto Cajal, CSIC, Madrid

[+ info](#)

Responsables: Justo García de Yébenes Prous y Manuel Guzmán Pastor

INVESTIGACIÓN Y HUNTINGTON



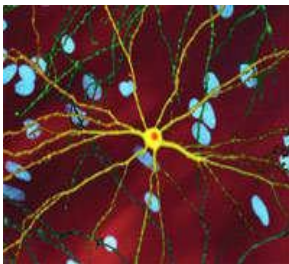
Descubierto un mecanismo molecular que frena la Corea de Huntington

Un experimento en ratones abre una perspectiva terapéutica para esta enfermedad genética que no tiene tratamiento

Publicado: Lunes, 4/1/2010 - 21:41 ELPAIS.com

La Corea de Huntington, una forma de lo que popularmente se conoce como baile de San Vito, provoca en quien la padece movimientos incontrolables de las extremidades (de ahí el nombre de Corea, del griego danza) y alteraciones de la personalidad; progresivamente afecta al cerebro, hasta que la persona no puede hablar, ni caminar, ni pensar.

Es una enfermedad genética (el gen responsable se descubrió en 1993) y empieza a mostrar sus síntomas en adultos hacia mitad de la vida, cuando ya han podido tener hijos y transmitirles la mutación que la genera. La muerte se produce entre 10 y 20 años después de los primeros síntomas y, de momento, no hay ni curación ni tratamiento para ralentizarla, por lo que **el descubrimiento de un mecanismo molecular endógeno que contrarresta su desarrollo adquiere especial relevancia, aunque los experimentos se hayan hecho exclusivamente en ratones.**



El Huntington se debe a una mutación de una proteína muy grande llamada huntingtina. Lo que han descubierto unos científicos estadounidenses es que dos aminoácidos (los bloques de construcción de las proteínas) de la huntingtina mutada pueden ser alterados de manera que la proteína resulte marcada por el proceso químico normal de fosforilación para que el sistema de control de la célula la elimine. Se impide así la formación de los agregados en las neuronas que provocan la enfermedad.

X. William Yang (Universidad de California en Los Ángeles) y su equipo habían construido ya una estirpe de ratones transgénicos con la mutación de la huntingtina; esos ratones muestran síntomas similares a la enfermedades en humanos, incluidos problemas de coordinación motora, ansiedad, pérdida de tejido cerebral y formación de agregados en las neuronas, típicos de muchas enfermedades neurodegenerativas.

Ahora han dado un paso más, verificando en esos ratones un hallazgo de otro grupo de investigadores que, en experimentos en cultivos celulares, han comprobado cómo la fosforilación impide la formación de los agregados celulares. Yang y sus colegas explican en la revista *Neuron* que, mediante ingeniería genética, han modificado dos aminoácidos de la huntingtina de sus ratones propensos a desarrollar Huntington. En un grupo de esos animales, la modificación genética realizada emula de forma permanente el estado fosforilado de los dos aminoácidos, mientras que en otro grupo se impide ese proceso químico. El resultado es contundente: los ratones del primer grupo no muestran síntomas de la enfermedad y los segundos sí.

Los investigadores explican que la fosforilación es como pegar etiquetas químicas (fosfatos) a los aminoácidos de la proteína. Es un proceso natural por el que se marcan proteínas para que jueguen un determinado papel en un momento concreto o también para que sean destruidas por el sistema de reciclado de la célula, como una marca en un cubo de residuos para que los basureros lo recojan. Los experimentos realizados con ratones y en cultivos de células humanas (este segundo trabajo, dirigido por Leslie Thompson, se da a conocer en la revista *Journal of Cell biology*) muestran que la fosforilación de sólo esos dos aminoácidos localizados en un extremo de la huntingtina mutada, la señalan para que sea destruida y se evitan sus efectos tóxicos.

"Nos ha sorprendido descubrir que una pequeña modificación en sólo dos aminoácidos de esta proteína tan grande puede prevenir la aparición de la enfermedad!, comenta Yang. "Esto apunta hacia una nueva vía para desarrollar terapias para el Huntington".

Para el especialista español **José Javier Lucas**, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa y de la **red Cibernet**, estos trabajos "son importantes porque demuestran que la fosforilación tiene un papel importante en el control de la patogénesis de la huntingtina" y apunta hacia la posibilidad de encontrar algún fármaco que impida el desarrollo de la enfermedad. Desde luego no cabe pensar directamente en una terapia como la modificación genética realizada en los ratones. Pero un fármaco que promueva esa fosforilación, advierten los investigadores, seguramente sería más efectivo si se administrase en las primeras fases de la enfermedad y menos a medida que ésta avanzase.

La Corea de Huntington se detecta fácilmente con un test genético para ver si la persona tiene o no la versión mutante del gen.

AVAEH APOYA LA INVESTIGACIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La Asociación Valenciana de Enfermedad de Huntington firmó un convenio de colaboración con la Universidad Miguel Hernández en febrero de 2008 para apoyar la investigación sobre la Enfermedad de Huntington que está realizando el Dr. Angel Barco en el Instituto de Neurociencias-CSIC de Alicante. Como ya se ha comentado en boletines anteriores, AVAEH realizó una aportación económica de 14.000 euros para la creación de una beca de investigación de duración 10 meses, la bióloga Deisy Guirette fue la persona escogida para disfrutar de la beca y empezó a trabajar en el proyecto en enero de 2009, pero en junio de 2009 Angel obtuvo una beca por 12 meses de la Fundación Mafre para el proyecto de Huntington, por ese motivo la UMH paralizó nuestra beca (quedaban 4 meses) para que pudiera disfrutar de la otra. De esta forma, Deisy está cobrando desde junio 2009 hasta junio de 2010 (12 meses) de la Fundación Mafre y cobrará desde julio 2010 hasta octubre de 2010 de la aportación de AVAEH. Además, Angel ha solicitado un par de becas y si alguna de ellas resulta aprobada Deisy recibiría financiación por 4 años adicionales.

En cuanto a los resultados obtenidos de la investigación durante todo este tiempo, el Dr. Angel Barco nos ha ido informando periódicamente del desarrollo del proyecto, de los resultados experimentales y también de las dificultades que han surgido, a veces por causas ajenas a su laboratorio como por ejemplo el traslado de todos los animales transgénicos al nuevo animalario del Instituto de Neurociencias que ha sido un poco desastroso porque son animales extremadamente delicados. En el último informe científico que nos ha enviado el Dr. Angel Barco, nos comenta que aunque se han realizado muchos experimentos el proyecto no acaba de tomar forma por la complejidad de la Enfermedad de Huntington. En dicho informe, explica detalladamente los resultados obtenidos y los objetivos para el 2010, desde AVAEH hemos intentado resumir la información de la forma siguiente:

Basándose en estudios anteriores que relacionaban la desregulación transcripcional de genes con la patogénesis de la enfermedad de Huntington (EH), una de las posibles causas para esta desregulación es el secuestro de proteína CBP en los agregados de huntingtina. La proteína CBP es muy importante para la expresión de genes porque tiene la actividad HAT (Histona acetil-transferasa), que es la responsable de añadir grupos químicos llamados acetilos a las proteínas Histonas, entonces los genes (cromatina) que están enrollados sobre las Histonas se desenrollan y quedan libres para poder expresarse y así sintetizarse las proteínas que la célula necesita en cada momento. Se ha visto en otros trabajos científicos que en modelos animales de EH si se aumenta con fármacos la acetilación de Histonas, la neurodegeneración va más despacio.

En el proyecto original (2008), Angel quería confirmar en sus modelos de EH en ratón (transgénicos) que la actividad HAT (acetilación de Histonas) disminuye conforme avanza la enfermedad, identificar qué genes son los más afectados y por tanto dejan de expresarse como posibles dianas para futuras terapias contra la EH.

Después de 1 año de trabajo, no pudieron observar la disminución de la actividad HAT en los ratones transgénicos **N171-HD82Q**, por lo que decidieron iniciar dos tipos de terapias en los modelos de EH en ratón: por un lado ensayar la eficacia/seguridad de fármacos que incrementen la actividad HAT (Butirato de sodio) y por otro someter a los ratones a un entorno enriquecido en estímulos visuales, auditivos, tacto, etc...(en otros trabajos científicos dicen que el entorno enriquecido produce un aumento en la actividad HAT). Además, decidieron generar un nuevo ratón transgénico con la actividad HAT aumentada mediante manipulación genética.

Después de 2 años de investigación, demuestran que ni la expresión de la huntingtina mutada ni su agregación promueven cambios en los niveles de acetilación de histonas en los modelos de EH estudiados. Además, el tratamiento farmacológico de los ratones N171-HD82Q con butirato de sodio tampoco aumenta el nivel de acetilación de histonas, y no afecta a la función normal de las neuronas.

Estudios recientes de otros investigadores muestran que los ambientes enriquecidos a largo plazo aumentan el nivel de acetilación de Histonas en diferentes áreas del cerebro y aminoran la patología en un modelo de Alzheimer en ratón. Angel quería comprobar en sus ratones de EH si el aumento en la acetilación de histonas y la mejoría de los síntomas de la EH están relacionados, para ello sometió a ratones N171-HD82Q presintomáticos para la EH (de 5 semanas de edad) a un ambiente enriquecido. La progresión de la enfermedad se siguió a través de diferentes pruebas durante las 12 semanas de tratamiento. Al final del

experimento, el ambiente enriquecido retrasó la muerte de los ratones con la EH, el principio de la Corea, y mejoró la capacidad motora de los ratones. Sin embargo, de nuevo no se pudo observar un incremento en la acetilación de Histonas asociado al tratamiento con un ambiente enriquecido.

En su 3^{er} año de proyecto (2010), se ha marcado los siguientes objetivos:

- 1) Estudiar a fondo el efecto de los fármacos que incrementan la actividad HAT (HDACi) sobre el funcionamiento de las neuronas.
- 2) Explorar a nivel molecular los cambios producidos tras un tratamiento crónico con HDACi en ratones sanos y con la Enfermedad de Huntington.
- 3) Generar y caracterizar un ratón transgénico con la actividad HAT aumentada en las neuronas.
- 4) Evaluación de la exposición a largo plazo a un ambiente enriquecido en la progresión de los síntomas neurológicos en los ratones con EH.

LA ASOCIACIÓN DIA A DIA



Avaeh ahora mismo está dedicando su tiempo en la preparación de proyectos y presentación de subvenciones dirigidos a la contratación de un fisioterapeuta, ya que gracias a Caling Cheung (fisioterapeuta en la provincia de Alicante) y Paco (fisioterapeuta en la provincia de Valencia), se ha convertido en un papel importante en nuestra asociación.

Este año gracias a la colaboración de Mar Quesada (trabajadora social) y Mónica Bonete (Vocal de Avaeh), hemos encaminado el proyecto para la subvención del Servef-emerga en Alicante, en la contratación de un "Terapeuta Ocupacional", ya que Caling Cheung (fisioterapeuta de Alicante), no puede optar a ser contratada por Avaeh mediante ésta subvención.

La enfermedad de Huntington y la Terapia Ocupacional

La Terapia Ocupacional es una disciplina cuyo objetivo es la promoción de la salud y el bienestar a través de la ocupación. La Terapia Ocupacional fomenta la capacidad de las personas para participar en las actividades de la vida diaria, productivas y de ocio.

Los medios utilizados para ello tienen una doble vertiente:

- 1) La habilitación de las personas para realizar aquellas tareas que optimizan su autonomía personal
- 2) La modificación del entorno para que éste sea facilitador de las participación en las actividades a realizar por la persona.

La Terapia Ocupacional supone así el tratamiento y adiestramiento del paciente de modo que alcance su máxima capacidad para realizar una vida lo más normal e independiente posible desde el punto de vista físico, psíquico, social y laboral, optimizando la capacidad del paciente, minimizando sus déficit y teniendo en cuenta su forma de vida y el entorno socio-familiar que le rodea.

INTERVENCION DEL TERAPEUTA OCUPACIONAL EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

El objetivo primordial de la terapia ocupacional es mantener al máximo la autonomía en las actividades de la vida diaria. El terapeuta ocupacional tendrá como objetivos prioritarios, disminuir la evolución de la dependencia, capacitar al individuo para la realización de las AVD y mejorar la calidad de vida del enfermo y su familia.

En el desempeño de sus funciones ha de seguir un enfoque integral del individuo, para lograr abordar la problemática desde el plano psíquico, físico, social y ambiental.

El proceso de intervención, desde la terapia ocupacional, comienza con una rigurosa valoración que recoge la historia ocupacional del paciente, los niveles funcionales, cognitivos, sociales, afectivos, previos y actuales, y los factores ambientales que le rodean. Con los datos que la valoración nos revela será el momento de comenzar el plan de tratamiento y posteriormente reevaluar los resultados obtenidos durante y al finalizar la intervención.

La intervención, desde la terapia ocupacional, se dirigirá a mantener en lo posible las diferentes áreas ocupacionales mediante diversas técnicas que se irán adaptando a la evolución de la enfermedad y al grado de deterioro que el paciente vaya presentando en cada momento. Todas las técnicas se complementan entre sí y son utilizadas por el terapeuta ocupacional para abordar los déficit funcionales y hacer terapéutica la ocupación/actividad empleada.

Desde la terapia ocupacional se trata de mantener al máximo la funcionalidad y autonomía del individuo mediante diversas técnicas como, la adaptación del entorno en el que se desenvuelve el paciente, la aplicación de ayudas técnicas, y el entrenamiento en la realización de las AVD.

La modificación del entorno se ha de realizar cuando la persona con una enfermedad degenerativa no es capaz de responder a las exigencias del medio que le rodea. El terapeuta ocupacional tendrá que realizar una valoración "in situ" de las características del domicilio, y de la ejecución de las AVD del paciente, por ejemplo, entrada y salida de bañera/ducha, uso de la grifería, horarios y rutinas diarias, supervisión necesaria para la realización de actividades, trastornos de deglución, vestuario y calzado, etc.. Tras la valoración habrá de aplicar las adaptaciones oportunas en la vivienda, realizar la reeducación de las AVD y asesorar a la familia/cuidador para asegurarse una continuidad en el uso de las adaptaciones.

Otros métodos, técnicas y programas aplicables en el contexto individual y/o grupal al tratamiento de las personas con demencia son, la terapia de orientación a la realidad, psicomotricidad, reminiscencia, programas de psicoestimulación, etc.

El eje de nuestra actuación en las personas con Enfermedad de Huntington y sus familias es la **búsqueda de calidad de vida** para el **afectado** por esta dura enfermedad y para sus **cuidadores**

Un **proyecto global de Terapia Ocupacional** en la EH tiene dos metas principales que son: ***Mejorar la atención que las personas con EH reciben por parte de sus cuidadores principales y mejorar a su vez la calidad de vida de ambos: personas enfermas y cuidadores.*** Pero de forma más concreta los objetivos del proyecto son los siguientes:

- Mantener la autonomía personal de las personas con movilidad reducida a través de la rehabilitación y la adaptación del entorno.
- Dotar de una formación adecuada de atención a los cuidadores principales mediante el trabajo del terapeuta ocupacional y del fisioterapeuta.
- (Proporcionar Rehabilitación cognitiva y psicoestimulación de las personas dependientes que sufren algún tipo de deterioro cognitivo y funcional)

Desde la Terapia Ocupacional se propone un **Programa de Adaptación del Entorno y Asesoramiento en Ayudas Técnicas**, donde se incluyen objetivos, abordajes y métodos de intervención personalizada e individualizada.

El **Programa de Adaptación Domiciliaria y Asesoramiento en Ayudas Técnicas** es un programa específico del servicio de terapia ocupacional que tiene como objetivos específicos:

- Prevenir situaciones peligrosas, mejorando la seguridad en el domicilio.
- Facilitar la realización de actividades cotidianas obteniendo independencia personal y optimizando el aprovechamiento de las capacidades funcionales.
- Favorecer la integración, participación y utilización de recursos en un entorno accesible.
- Aportar beneficios psicológicos, ofreciendo confianza en el usuario y satisfaciendo otras necesidades personales.
- Evitar ingresos prematuros o inadecuados en instituciones debido a dificultades para el desempeño ocupacional en el propio hogar.

Dentro de este programa podemos señalar la importancia de adaptación del entorno o adaptación ambiental y accesibilidad, así como, la definición de Ayuda Técnica, para clarificar las diferencias entre los términos usados en su práctica diaria por el profesional de terapia ocupacional.

“La adaptación del entorno o adaptación ambiental, representa uno de los principales elementos que puede paliar o mitigar el grado de dependencia de las personas con EH y/o con discapacidad. Engloba todas aquellas modificaciones que se pueden cometer en el ambiente físico que rodea a las personas y que les permiten la realización de las actividades cotidianas (asearse, cocinar, caminar, etc.) de una manera mas segura, sencilla e independiente. Adaptar el entorno a las condiciones de las personas con EH” En el momento de llevar a cabo adaptaciones domiciliarias y hacer accesible un hogar, es imprescindible que el terapeuta ocupacional realice una evaluación del usuario y de su entorno habitual. *“Sin embargo, no queremos dejar de señalar que hablaremos de adaptación de un hogar y no de una vivienda en si misma. Con esto queremos hacer notar que el hogar tiene una connotación emocional (...) Por tanto a la hora de realizar una sugerencia sobre una adaptación de un hogar, debemos respetar ante todo los gustos y prioridades del individuo y su familia, ajustando estos al máximo nivel de funcionalidad posible.”* Romero Ayuso (2003).

Es importante destacar, que en el proceso de adaptación domiciliar y/o asesoramiento en ayudas técnicas, por el profesional de terapia ocupacional, deben existir una serie de pasos a seguir, como son:

- Evaluación del usuario
- Estudio de las necesidades y/o demandas (prioridades del usuario y/o familia).
- Recogida de datos del contexto físico.
- Coordinación con el trabajador social de zona (información sobre nivel económico y prestaciones)
- Búsqueda de información en diferentes recursos: Centro de Estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas (CEPAT), ortopedias...
- Estrategias de abordaje y actividades comprometidas.
- Implementar la adaptación en el domicilio y/o asesoramiento en ayudas técnicas (AATT)
- Entrenamiento del usuario.
- Seguimiento y evaluación de la adaptación.

Periodicidad: 1 sesión quincenal a domicilio

Tras concluir la intervención se procede a la fase de seguimiento y evaluación de la adaptación del Programa de Adaptación Domiciliaria y Asesoramiento en Ayudas Técnicas. El terapeuta ocupacional ofrece a la familia unas guías sobre las personas con EH en su hogar para la prevención de riesgos en el domicilio, además de una serie de recomendaciones personalizadas sobre la adaptación del domicilio y/o el asesoramiento en AATT al individuo.

Se registra el desempeño ocupacional del usuario en su domicilio mediante datos cuantitativos y cualitativos. Los datos cualitativos se obtienen por medio de las escalas estandarizadas:

- **Índice Barthel** sobre las Actividades Básicas de la Vida Diaria
- **Escala de Lawton y Brodie** sobre las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.

Además se utilizan:

- **Escala de detección de riesgos en el hogar**
- **Escala de Calidad de Vida SF-36**

Estas escalas se utilizan para observar posibles cambios de la evaluación inicial a las evaluaciones intermedias, además se registra también, de manera cualitativa: observación directa del uso de la adaptación y/o AATT y el grado de satisfacción del usuario y de familiares y/o cuidadores formales.

RESULTADOS ESPERADOS

- Mejora de los niveles de autonomía personal.
- Prevención y disminución del número de accidentes domésticos en los usuarios
- Permanencia en el entorno habitual

Otros posibles programas a desarrollar desde la Terapia Ocupacional:

Entrenamiento y reeducación de las actividades de la vida diaria.

Se trabajan aquellos aspectos deficitarios que implican la ejecución de las actividades de la vida diaria (AVD) como por ejemplo: recorrido articular, estabilidad, resistencia, equilibrio, fuerza muscular... tras el cuál se realiza un reentrenamiento de las actividades básicas de la vida diaria, es decir, del autocuidado y automantenimiento, así como un entrenamiento en el uso de ayudas técnicas necesarias en cada caso.

Asesoramiento y entrenamiento de familiares y cuidadores

El objetivo de este programa es enseñar a los familiares y cuidadores el modo correcto de realizar las tareas necesarias para ayudar a la persona afectada, es decir, las transferencias que tendrá que poner en práctica en su domicilio y en los lugares en los que se lleva a cabo la vida diaria del usuario, además de distintas técnicas para la realización de las AVD del paciente, tales como vestido, higiene, etc, cuando por la fase de la enfermedad este apoyo sea necesario

Programa de Rehabilitación cognitiva y psicoestimulación

El programa consiste en conjunto de estrategias terapéuticas, no farmacológicas, concebido para restablecer, rehabilitar y frenar el proceso evolutivo de la enfermedad. Se trabajan aspectos cognitivos y funcionales a través de sesiones individualizadas de psicoestimulación cognoscitiva (estimulación de la memoria, lenguaje, razonamiento, cálculo, etc.) y otras actividades terapéuticas (reminiscencia, orientación a la realidad, etc.)

La realidad de las personas con EH y sus familias demanda tratamientos para mejorar o mantener las capacidades de los enfermos, y de servicios de apoyo a las familias. También es significativa la particularidad de la EH, como otras enfermedades neurológicas que, a diferencia de otras patologías, permiten que personas con la misma enfermedad presenten diferente sintomatología física o neuropsicológica, o evolucionen de forma claramente diferenciada. Es por ello que se reclaman modelos de atención que promuevan la calidad de vida de la persona basados en una visión integral de la persona y de la respuesta terapéutica, que dé respuesta individualizada tanto a las necesidades físicas como a las de carácter emocional, relacional y social.

Un programa global para la atención de personas afectadas por Enfermedad de Huntington pretende ofrecer a lo largo de la evolución de la enfermedad una intervención que trate todas las áreas en las cuales se observan limitaciones en el enfermo, esto es, las áreas física, cognitiva, funcional, comunicativa y emocional del enfermo. Se hace hincapié en una intervención dinámica que pretende combinar terapias continuas en el tiempo con terapias novedosas que se aplicarán puntualmente para cubrir la complejidad de necesidades que presenta el enfermo. Ofrecer una atención global e integral requiere de un abordaje **multidisciplinar**, basado en la comunicación entre los diferentes técnicos que intervienen, y que a su vez deben contar con formación específica en rehabilitación neurológica. Juntos analizan las necesidades de los afectados, indican los tratamientos y evalúan los resultados.

(INFORMACIÓN APORTADA POR MONICA BONETE-VOCAL DE AVAEH)

ASOCIACIÓN VALENCIANA ENFERMEDAD HUNTINGTON

C/ Gas Lebón, 5 bajo
46023 VALENCIA

Hotel de Asociaciones
C/ Rafael Asín, 12
03010 ALICANTE

Tfno. 963 309 024

Tfno. 965 259 460
Fax. 965 259 587

Horario: Jueves de 6 a 8 de la tarde.

e-mail: avaeh@avaeh.org

Web: <http://avaeh.org>

Inscrita en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana al número 11386 de la Sección Primera.

Inscrita en el Registro de Titulares de Acción Social y de Registro y Autorización de Funcionamiento de los Servicios y Centros de Acción Social, en la Comunidad Valenciana, al número 2071, de la sección A.