

Noviembre de 2022

¡Hola!

Hemos iniciado ya las labores de FENDMEX, con ello ya estamos dados de alta ante el SAT y estamos ya en trámites para sacar el CLUNI. Podemos dar facturas con deducibilidad de impuestos para los donativos que nos irán llegando.

Queremos presentarte un PROYECTO que estamos emprendiendo con mucho cariño y esfuerzo para que en México cuente con el **Primer Laboratorio Especializado para el Diagnóstico de Muestras de Enfermedades por Priones.**

Hoy en día todos los estados de la Republica cuentan con un Laboratorio Estatal de Salud Pública el cual realiza diagnósticos para varios tipos de enfermedades de referencia epidemiológica, como dengue, zika, chikungunya y últimamente, SARS-CoV-2, sin embargo, no cuenta con el personal capacitado ni con la infraestructura para realizar el diagnóstico de muestras de Enfermedades por Priones.

El acuerdo firmado entre **FENDMEX y la UDG** (Universidad de Guadalajara) para invertir e instalar en un laboratorio especializado para el diagnóstico de muestras de enfermedades por Priones, será un gran paso en este tipo de enfermedades ya que hoy en día debemos de enviar las muestras a EUA. Ahora bien, no solo es un problema de México, este laboratorio se convertiría en un aliado de toda Latinoamérica, ya que no se cuenta con este tipo de infraestructura y lograríamos apoyar a mucha población necesitada y al equipo médico.

A continuación, te enviamos el desarrollo del proyecto y requerimos que nos des tu valiosa opinión y si consideras que es un buen proyecto, poder hacer un donativo para ir haciéndolo **REALIDAD.**

Agradecemos el tiempo y sobre todo tu apoyo

Francisco Mota Velasco

Presidente del Consejo de Administración

# SISTEMA DE DIAGNÓSTICO PARA ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS DE ORIGEN INFECCIOSO Y POTENCIALMENTE INFECCIOSO

*Enfermedades Neurodegenerativas:*

*Enfermedad de Alzheimer y Enfermedades por Priones*

Las **enfermedades neurodegenerativas** son padecimientos de inicio incipiente que cursan con un deterioro progresivo de las funciones mentales a expensas de la lesión del tejido neuronal. Muchas de estas enfermedades cursan con **demencia**, un cuadro clínico caracterizado por la pérdida de la memoria, trastornos motores, del lenguaje, del reconocimiento de objetos y de la capacidad de planear tareas complejas. Con alrededor de al menos un 65% del total, la **Enfermedad de Alzheimer** es la principal causa tanto de enfermedad neurodegenerativa como demencial, lo que se traduce en alrededor de 50 millones de personas en la actualidad y con proyecciones de en alrededor de 152 millones de casos para el año 2050 (Alzheimer's Disease International, 2020).

La Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad multifactorial cuya principal presentación es la de tipo Esporádico, con en alrededor de 85% de los casos y que está caracterizado por un cuadro neurodegenerativo, demencial, progresivo, de inicio principalmente en el adulto mayor (por arriba de los 65 años) y con un promedio de 10 años de duración. Alrededor del 15% de los casos de Enfermedad de Alzheimer son de tipo Hereditario (relacionados con una mutación en un gen implicado con el proceso fisiopatológico) y está caracterizada por ser un cuadro demencial similar al del tipo Esporádico, pero con un trastorno motor al inicio de la enfermedad y ser principalmente de origen temprano, en personas menores de 60 años, principalmente a los 40 años de edad (Libe-Guerra, J, et al, 2020).

En el otro polo de frecuencia de este tipo de enfermedades encontramos a las **Enfermedades por Priones (EP)**, también llamadas Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) y cuya enfermedad principal es el Creutzfeldt-Jakob de tipo esporádico (**sCJD**). Dichas enfermedades son un grupo de enfermedades neurodegenerativas de carácter **hereditario e infeccioso** que se presentan tanto en humanos como en animales las cuales son de baja prevalencia (1-1.5 casos nuevos al año por millón de habitantes en cada país), pero clínicamente similares a la Enfermedad de Alzheimer, aunque con la característica de ser rápidamente progresivas (la sobrevivencia es de en alrededor de 8 - 12 meses) (Prusiner, 2004). Estas enfermedades también tienen un componente esporádico y hereditario en la misma proporción que la Enfermedad de Alzheimer y con patrón de presentación de predominio en el adulto mayor, siendo las variantes hereditarias principalmente de presentación en el adulto joven (Gambetti P., et al., 2003). Si bien por mucho tiempo se ha sospechado y recientemente se tiene

evidencia para sustentarlo, aún no se ha considerado a la Enfermedad de Alzheimer como una enfermedad infecciosa, aunque comparte muchos hallazgos fisiopatológicos en común con el de las EP.

En la actualidad, el **diagnóstico** de estas enfermedades se confirma por autopsia a través del estudio por **Inmunohistoquímica** del tejido cerebral, pero el cual requiere una serie de estudios previos en vida, que favorecen la delimitación del cuadro clínico a través de **estudios imagenológicos y de laboratorio**. Así, las decisiones médicas de los pacientes requieren de estudios de laboratorio para favorecer el diagnóstico, orientar el tratamiento, estimar pronóstico y duración de la enfermedad, así como de identificar variantes hereditarias que permitan identificar riesgos familiares, pero también considerar a los individuos y a sus familias como candidatos ideales para ser parte de proyectos de estudio en nuevas dianas terapéuticas. A su vez, esta serie de estudios favorecen al registro de los casos y el establecimiento de datos de carácter epidemiológico que permitan contribuir y formar **un sistema de vigilancia epidemiológico**, sobre todo de las Enfermedades por Priones, cuyo componente infeccioso permitiría identificar conglomerados poblacionales que pudieran estar coexistiendo con focos de infección.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES

Tradicionalmente, el diagnóstico laboratorial de estas enfermedades se había hecho a expensas de la identificación de la **proteína 14-3-3** y de la **proteína Tau** en las personas con un cuadro de demencia rápidamente progresiva en las cuales ya se ha hecho una evaluación de un cuadro clínico de no más de 2 años de duración y con evidencia o de un EEG o de una RMI. Para los casos hereditarios, se solicita encontrar una mutación de las identificadas con la aparición de estas enfermedades. Sin embargo, como ya se mencionó anteriormente, estos criterios identifican casos probables y el diagnóstico definitivo actualmente se realiza con el análisis inmunohistoquímico del tejido cerebral (CDC, 2018).

Actualmente se ha encontrado que el estudio e identificación de la Proteína Priónica (**PrPSc**) en el Líquido Ceforraquídeo de una persona con un cuadro clínico compatible con un CJD brinda unos diagnósticos con una sensibilidad y especificidad cercanos al 99%, por lo que, de tener estos hallazgos, aunados a los datos clínicos y a los criterios ya antes mencionados, hacen el diagnóstico de una EP altamente certero.

### SITUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES POR PRIONES EN MÉXICO.

Actualmente, el **diagnóstico de las Enfermedades por Priones no se realiza en el país** y las muestras de LCR de un paciente deben ser enviadas a centros de referencia de otros países, principalmente al Centro de Control de Enfermedades por Priones del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (**CDC**) de los Estados Unidos y del **CDC de Europa**. Los costos de embalaje, envío y pagos de laboratorios

intermediarios, además de la tramitología a la que debe ser sujeta este tipo de muestras hace que sea un proceso costoso y cuyos tiempos prolongados generalmente resulten en un reporte diagnóstico en etapas avanzadas de una enfermedad que de por sí es de rápida evolución. Lo anterior limita las ya escasas opciones de abordaje y medios de estudio y de incorporación a protocolos de estudio y ensayos clínicos de esta población. El poder brindar este tipo de análisis disminuiría los costos, limitaría los tiempos de procesamiento y ampliaría la ventana de oportunidades en el seguimiento, abordaje, registro y diagnóstico definitivo de los pacientes, así como brindaría una perspectiva de manejo a las familias en caso de tratarse de variantes hereditarias. **Esta situación no es exclusiva de México, ya que en toda Latinoamérica no existe un laboratorio ni capacitado ni con la infraestructura para realizar este tipo de pruebas**, con lo que nuestro centro o laboratorio puede convertirse no sólo en el sitio de referencia nacional para este tipo de enfermedades, sino también **uno de referencia para toda Latinoamérica**.

#### **ESTRUCTURA DE LABORATORIOS DE DIAGNÓSTICO NACIONAL E INTERNACIONALES: REFERENCIA PARA UN LABORATORIO NACIONAL DE ENFERMEDADES POR PRIONES.**

En México se cuenta con la **Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP)**, la cual es “el conjunto de los 32 Laboratorios Estatales de Salud Pública que existen en el país, distribuidos uno en cada entidad federativa, que trabajan de manera coordinada, armonizada y organizada, con el ente rector que es la CCAyAC, a fin de generar el sustento técnico científico. La RNLSP genera la confiabilidad y sustento técnico- científico de los resultados analíticos que emite, los cuales se consideran para la toma de decisiones en el ámbito de protección a la población contra riesgos sanitarios” (COFEPRIS, 2021).

Un dato importante de la RNLSP es que “Todos los laboratorios de la RNLSP **son Terceros Autorizados**, cuentan con un Sistema de Gestión de Calidad basado en la NMX-EC-17025-IMNC2018 “Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración” y con un marco analítico con enfoque de riesgos autorizado, para responder a las necesidades nacionales y estatales en materia de Protección a la Salud de la población” (COFEPRIS, 2021). Lo anterior abre la ventana de oportunidad de, así como ocurrió con la red de laboratorios diagnósticos para el SARSCoV-2, pueda generarse un laboratorio certificado por COFEPRIS y avalado por el **Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE)** para el diagnóstico oficial de estas enfermedades y que contribuya a generar una sede y un **sistema de vigilancia epidemiológica** como ocurre en muchos otros países para este tipo de enfermedades, en donde algunos laboratorios se encuentran establecidos en instituciones hospitalarias y académicas, como es el caso de la red Europea para la vigilancia epidemiológica de las EP (ECDC, 2021).

## INFRAESTRUCTURA ESTATAL Y UNIVERSITARIA.

Como bien lo mencionamos, todos los estados de la Republica cuentan con un Laboratorio Estatal de Salud Pública el cual realiza diagnósticos para varios tipos de enfermedades de referencia epidemiológica, como dengue, zika, chikungunya y últimamente, SARS-CoV-2. Sin embargo, no cuenta con el personal capacitado ni con la infraestructura para realizar el diagnóstico de muestras de Enfermedades por Priones.

**FENDMEX y la UDG** tienen firmado un acuerdo para invertir e instalar en un laboratorio especializado para el diagnóstico de muestras de enfermedades por Priones, todo esto podrá estar ubicado en el área actual de centro o laboratorios que ya cuentan con el personal capacitado, **redes de colaboración** con los sistemas de vigilancia epidemiológica para EP de Norteamérica y Europa y con **acuerdos firmados con la Universidad de Edimburgo** para la capacitación y apoyo en el suministro de insumos y materiales, por lo que la instalación del equipo necesario en un laboratorio con las características necesarias, como lo es el **recién construido LABID que es para COVI y Influenza**, un laboratorio con nivel de bioseguridad 2+ que permite la adecuada disposición, inactivación y manejo este tipo de muestras. Por lo tanto, **el mejor lugar para esta inversión es dentro de las instalaciones de la UDG que esta en Tepatitlán**, donde se tiene lo necesario para su operación inmediata con servicio a nivel nacional e internacional.

## IMPACTO EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES POR PRIONES Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS AFINES.

El diagnóstico de varios tipos de enfermedades neurodegenerativas debe considerar al menos el de la Enfermedad de Alzheimer, por ser la principal enfermedad neurodegenerativa y demencial, además de que el cuadro clínico en las variantes atípicas de ambas enfermedades es muy similar. Considerando que ambas patologías ameritan el estudio histopatológico del tejido cerebral y de que ambas patologías pueden coexistir, la identificación de una enfermedad no siempre excluye a la otra. Además, por su similitud fisiopatológica (una proteína de mal plegamiento o mal procesamiento que causa fibrillas, depósito en placas y lesión neuronal), el estudio de las Enfermedades por Priones y de la Enfermedad de Alzheimer es intercambiable en muchos aspectos y permite expandirlo a otro tipo de enfermedades como **la Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Demencia por cuerpos de Lewy, la Esclerosis Lateral Amiotrófica, algunas Variantes atípicas de Epilepsia** y con otras de tipo sistémico metabólico, como las **Amiloidosis y la Diabetes**.

A su vez, la implementación de un laboratorio de este tipo permitirá generar un **Banco de Tejidos** (Banco de Cerebros, de ADN, etc.) de este tipo de enfermedades con el cual se pueda compartir muestras con otros laboratorios y participar en diversos estudios multicéntricos, tanto de carácter diagnóstico, como terapéutico.

## Infraestructura básica para el diagnóstico y vigilancia epidemiológica de enfermedades neurodegenerativas de tipo infeccioso y enfermedades afines

En la infraestructura básica para un laboratorio de este tipo sería necesario empezar con el equipo indispensable para la identificación de la Proteína Priónica en el Líquido Cefalorraquídeo, además de la adquisición de los anticuerpos necesarios para el estudio Inmunohistoquímico del tejido cerebral. El siguiente cuadro es un resumen de dicho equipo e insumos, con sus costos que nos informaron y hemos investigado.

<b>Diagnóstico de Enfermedades por Priones</b>			
Descripción	Cantidad	Costo	Parcial
Microplaca de 96 pocillos de polímero óptico, de fondo plano...	6	\$ 9,890.00	\$ 59,340.00
BMG LABTECH Microplate reader (incluye software, incubador)	1	\$ 1,455,500.00	\$ 1,455,500.00
Sistema Electroforesis E-Gel Power SNAP System, Invitrogen	1	\$ 153,479.00	\$ 153,479.00
Fuente de Poder ENDURO 330 V LABNET	3	\$ 22,212.00	\$ 66,636.00
Reactivos varios (PBS, EDTA, Proteinasa K, Anticuerpos 1° y 2°, etc.)	1	\$ 75,499.00	\$ 75,499.00
<b>Diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer</b>			
Descripción	Cantidad	Costo	Parcial
Reactivos varios (PBS, Paraformaldehído, Ac 1° y 2°: $\beta$ APP y Tau)	1	\$ 159,543.00	\$ 159,543.00
<b>Adecuación del local</b>			
Descripción	Cantidad	Costo	Parcial
Adecuación del local	1	LOTE	360,185.00
Equipo y mobiliario	1	LOTE	532,981.00
<b>Operación</b>			
Descripción	Cantidad	Costo	Parcial
Gastos de Operación del Laboratorio por año	2	\$ 1,140,000.00	\$ 2,280,000.00
<b>Total del proyecto</b>			<b>\$ 5,143,163.00</b>

**NOVIEMBRE 2022**

Bibliografía Alzheimer's Disease International. (2020). Dementia statistics, en <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>, revisado el 07 de junio del 2021.

CDC. (2018) Diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), en <https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html>, revisado el 07 de junio del 2021.

COFEPRIS. (2021). Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública, en <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/red-nacional-de-laboratorios-de-saludpublica>, revisado el 07 de junio del 2021.

ECDC. (2021). European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EuroCJD), en <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/who-we-work/disease-and-laboratorynetworks/european-creutzfeldt-jakob-disease>, revisado el 07 de junio del 2021.

Gambetti, P., Kong, Q., Zou, W., Parchi, P. & Chen, S. (2003). Sporadic and familial CJD : classification and characterisation. Brit Med Bull, 66: 213-39.

Libe-Guerra, J., et al. (2020). Dominantly inherited Alzheimer's disease in Latin America: Genetic heterogeneity and clinical phenotypes. Alzheimers & Dementia. Vol. 4, No. 17, p. 653-664. <https://doi.org/10.1002/alz.12227>

Prusiner, S. (2004). An introduction to Prion biology and diseases. En Prusiner, S. (Ed.), Prion Biologyand Diseases, vol 1 (pp. 1-87). Cold Spring Harbor Laboratory Press.