

Boletín Científico N° 15

FUNDELA

REVISTA DE LA FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN
DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Número 15 - agosto 2006

Edita

FUNDELA (Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica)

Suscripciones

· Correo electrónico: fundela@fundela.info

· Teléfono: 91 315 37 50

Consejo Editorial

Dr. Jesús S. Mora Pardina, Dra. María Teresa Solas Alados y Dr. Javier Mascias

Redacción

Artículos y Notas de Interés

Dr. Francisco Sánchez Madrid - Traducción

Colaboradores

- Raúl Gómez Valverde. Diseñador Páginas web.
- Carlos Entrena. Informático, voluntario de FUNDELA

Índice de Contenidos

Contenido	Página
Resúmenes de Artículos de Investigación	2
Noticias	10
Hoja de Colaboración con FUNDELA	11

RESÚMENES DE ARTICULOS DE INVESTIGACIÓN ENVIADOS POR LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA

UN ESTUDIO DE PROTEOMIC/m IDENTIFICA 35 BIOMARCADORES PARA ELA.

P/Metabolomic, una compañía biotecnológica, terminó recientemente un estudio sobre biomarcadores en ELA, en colaboración con tres centros del consorcio NEALS.

El objetivo del estudio consistía en identificar marcadores proteicos o metabolitos que pueden estar alterados en la ELA, con el fin de entender mejor los mecanismos de la enfermedad y desarrollar un método diagnóstico que sea rápido y exacto.

El estudio reveló casi tres docenas de biomarcadores lo que supone un descubrimiento de enorme valor.

El estudio se basó en el análisis del LCR de 40 controles sanos y 106 pacientes. Los metabolitos encontrados se compararon con una biblioteca de metabolitos conocidos. Los perfiles de ambos grupos fueron comparados por técnicas de SELDI-TOF-MS (surface-enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry).

Los análisis identificaron 16 metabolitos y 19 proteínas biomarcadores que eran diferentes en pacientes de ELA y controles. Los investigadores validaron el valor previo de estos marcadores en 44 pacientes de ELA y 25 controles.

El desarrollo de un panel de biomarcadores tendrá sin duda un impacto profundo en todos los aspectos de la investigación de ELA.

El extracto de este estudio fue destacado en la reunión anual de la Academia Americana de la Neurología de los pasados días 1-8 de Abril.

LA DIETA CON UN ALTO CONTENIDO EN ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS Y EN VITAMINA E, PUEDE REDUCIR A LA MITAD LA MUERTE DE MOTONEURONAS.

Una alta ingestión dietética de grasas poliinsaturadas y vit E, parece disminuir en la mitad el riesgo de enfermedad de motoneurona.

Las grasas poliinsaturadas incluyen los ácidos omega3 (aceites vegetales) y omega6 (pescados).

Los autores basan sus resultados en el estudio de 132 pacientes con ELA.

Se piensa que esta enfermedad está causada por factores genéticos y ambientales incluyéndose la dieta.

Los pacientes completaron un cuestionario detallando su dieta regular antes de desarrollar la enfermedad, en ácidos grasos poliinsaturados, vit E y otros productos como flavonoides, Ca²⁺ y licopenos.

Los resultados fueron comparados con 220 personas sanas, comparando también otros factores que pudiesen influir en los resultados como edad, sexo, peso, tabaco, etc.

Las calorías y los suplementos dietéticos eran los mismos en ambos grupos; pero la cantidad de grasas totales era diferente. Los pacientes con ELA habían consumido

perceptiblemente menos PUFA (ácidos grasos poliinsaturados) y vit E que los sanos.

Una ingesta diaria de 32 g más de PUFA, se asoció con un descenso del 60% en la posibilidad de desarrollar ELA. De igual manera, la ingesta diaria de 18-22 mg de vit E se asoció con un descenso del 60% en el riesgo de desarrollar ELA.

Los autores encontraron que los PUFA y la vit E parecen ejercer efectos sinérgicos. No se encontró ninguna asociación con ningún otro alimento.

(Publicado en :J.N.N.P. online, 2006; DOI : 10.1136/jnnp.2005.083378).

ALSA OTORGA FINANCIACIÓN PARA EL ESTUDIO DE UN NUEVO COMPUESTO DESARROLLADO POR SIRTIS FARMA.

(PRNewswire. 21/4/06).

ALSA y la compañía farmacéutica Sirtris, líder en terapia con *sirtuin*, anuncian que han llegado a un acuerdo de financiación para el desarrollo de un nuevo compuesto potencialmente beneficioso para el tratamiento de la ELA. La activación de *sirtuinas*, una clase de enzimas recientemente descubiertas que están implicadas en el mecanismo de defensa natural, pueden proteger frente al daño y la inflamación de las fibras nerviosas.

"La financiación de esta investigación nos permite la aproximación a una nueva clase de moléculas basadas en la "ciencia de sirtuinas" y abre el camino necesario para nuevas opciones terapéuticas para ELA", dijo el director científico y vicepresidente de ALSA

La investigación será conducida por expertos del MHG para testar el potencial terapéutico de sirtuina que actúa en la ruta metabólica que implica a las sirtuinas de la familia de las HDACs.

Un miembro de esa familia, la *SIRT 1*, parece que incrementa la resistencia de las células al estrés.

El estudio preclínico se realizará en ratones modelo SOD1.

Las sirtuinas han demostrado que tienen propiedades que incrementan la defensa natural frente a la enfermedad. Son fármacos orientados al tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, ya que regulan a proteínas que modulan la inflamación y capacitan a los axones su recuperación después del daño. Por eso, estas moléculas atacan múltiples aspectos implicados en procesos como la ELA.

PROJECT ALS ABRE UN LABORATORIO PRIVADO PARA INVESTIGACION EN CELULAS MADRE EXCLUSIVAMENTE PARA ELA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS.

Resumen:

Anunciado por Valerie Estess, investigador y director del "Proyecto ELA", el laboratorio de investigación de células madre es un proyecto compartido entre esa organización y las Universidad de Columbia en NY con la colaboración de investigadores de la U. de Harvard, de Johns Hopkins, del Instituto Salk, del Centro Sloan-Kattering y otras organizaciones de NY.

"El objetivo de este laboratorio es acelerar el paso para que los avances en investigación básica se traduzcan en terapia clínica en ELA y en otras enfermedades de motoneurona relacionadas", dijo el Dr. T.Jessell.

"Con la creación de este laboratorio, se trata de explorar los últimos avances en biología de células madre en las neuronas motoras de origen humano", dice el Dr T.J., investigador del Instituto de Howard Hughes.

EL COMIENZO Y LA PROGRESION DE ELA HEREDADA ESTAN DETERMINADAS POR LAS MOTONEURONAS Y LA GLIA, RESPECTIVAMENTE.

(ALSA.R.F. Coordinador del D. de Info.Resumen del artículo original en Science del 2/6/06).

Un trabajo de investigación en ratones, muestra que la acción de SOD1 mutante en la glía puede ser la clave de la progresión de esta enfermedad, mientras que su presencia en motoneuronas puede ser el inicio de la misma. Clarificando el papel de cada tipo de célula del SNC que está implicada en la ELA, los investigadores reafirman el camino para una aproximación terapéutica en la que se apunte a cada tipo de célula de una manera específica.

Este estudio nos clarifica más el proceso de la enfermedad y puede conducir a avances importante en la terapia de la ELA, según L.Bruijn, director científico de ALSA.

En el trabajo, los investigadores del Instituto Ludwig de la U de California en S Diego, demuestran que la SOD1 mutante no es producida por las células gliales la progresión de la enfermedad en los ratones modelo es más lenta.

La eliminación de la expresión del gen mutante en las células inmunes de la médula espinal, tenía un efecto espectacular retrasando la enfermedad. Las motoneuronas no tienen una gran influencia en el progreso de la enfermedad.

Aunque los síntomas del comienzo de la enfermedad eran los habituales, la progresión de la enfermedad era mucho más lenta una vez que se reducía la expresión del gen de SOD1 mutante

en las células de la glía prolongándose la supervivencia de los ratones en 99 días.

Estos resultados, que ya se habían presentado de forma preliminar en la reunión anual de la Sociedad para la

Neurología en Otoño pasado celebrada en Washington, representan la demostración más efectiva para retrasar el curso de la ELA hereditaria, dicen los autores.

EL COMIENZO Y LA PROGRESION DE ELA HEREDITARIA ESTAN DETERMINADOS POR MOTONEURONAS Y MICROGLIA.

Science, 2 de Junio 2006.

Vol. 312,nº5778,pp. 1389-1392.

DOI:10.1126/science.1123511.

Resumen. Utilizando ratones que portaban un gen mutante eliminable, demostramos que su expresión dentro de motoneuronas era el determinante primario del inicio y de una etapa muy temprana de la enfermedad.

La disminución de los niveles del gen mutante en la microglía, tenía poco efecto en la etapa temprana de la enfermedad; sin embargo, retardaba espectacularmente la progresión de la enfermedad.

El comienzo y la progresión representan, pues, dos fases distintas de esta enfermedad definidas por la acción del gen mutante dentro de los diferentes tipos de células nerviosas que producen la muerte neuronal.

Nuestros resultados validan medidas terapéuticas, incluyendo la terapia celular, que pueden tener como dianas a las células no neuronales.

INVESTIGADORES DE HARVARD COMIENZAN UN PROYECTO CON CELULAS MADRE EMBRIONARIAS HUMANAS.

Resumen."Investigadores del HSCI (Harvard Stem Cell Institute), han establecido un programa de terapia celular para reparar y proteger a pacientes con daño en su SNC.

Dicho programa abarca cinco campos: EP, desórdenes del sistema motor, alteraciones auditivas, enfermedades de la retina y desórdenes relacionados con la glia.

Los investigadores están estudiando cómo se programan las células madre embrionarias, intentarán corregir sus alteraciones y posteriormente implantarlas en pacientes.

Los investigadores implicados en este programa pertenecen al Hospital General de Massachusetts, Escuela Médica de Harvard, Hospital McLean, Instituto del Cáncer Dana F.,Centro Médico Beth Israel D. y la U. de Harvard.

Este programa se centrará inicialmente en la Esclerosis Lateral Amiotrófica".

Reuters Health. 6/6/06.

EL ENSAYO CLINICO CON CEFTRIASONA COMIENZA A RECLUTAR PACIENTES CON ELA.

La Asociación ALSA (EEUU) anunció el día 13/6/06 que un ensayo clínico con *ceftriaxona* había comenzado a reclutar pacientes de ELA.

Este ensayo clínico es la culminación de un largo proceso de investigación sobre fármacos para tratar la ELA, en el que han colaborado ALSA, NINDS y otras asociaciones. La ceftriaxona es un antibiótico experimentado en el tratamiento de ciertas infecciones y administrado por vía iv.

La ceftriaxona ha demostrado en el laboratorio un incremento del transportador del glutamato. También ha demostrado un efecto igual en modelos de ratón.

Nota. Los investigadores dicen que es prematuro que los pacientes de ELA tomen ya ceftriaxona porque se desconocen los efectos secundarios cuando se administra por el tiempo necesario en casos de ELA. Este ensayo clínico trata de evaluar, entre otras cosas, esos efectos secundarios posibles.

Para más información :

www.alsa.org/news/article.cfm?id=5690.

Noticia tomada de : Ride for Life.

ALTERACIONES CONFORMACIONALES INTRACELULARES DE SOD1 MUTANTE Y LAS IMPLICACIONES EN ELA ASOCIADA A SOD1 MUTANTE QUE INDUCE LA MUERTE DE MN.

PubMedID:16431026.

Publicado:24/1/2006.

Revista:Acta Bioquímica y Biofísica.

Autores: Zhang Fujian, Zhu Heining.

Centro: Departamento de bioquímica Molecular y Celular. Colegio de Medicina de la U. de Kentucky. USA.

Resumen.

Aproximadamente el 25% de pacientes con ELA familiar tienen mutaciones autosómicas dominantes del gen que codifica la Cu,Zn superóxido dismutasa (SOD1). Se han encontrado más de 90 mutaciones diferentes de SOD1. Está establecido que la ELA asociada a SOD1 mutante produce una nueva función tóxica de naturaleza desconocida.

Estudios in vitro usando distintas técnicas biofísicas han demostrado que la SOD1 mutante tiene disminuida su estabilidad conformacional. Sin embargo, alteraciones conformacionales en la ELA no se han visto in vivo. Utilizamos un sistema de fusión proteica SOD1-GFP para monitorizar la conformación proteica intracelular. Demostramos que la SOD1 mutante relacionada con la ELA adopta diferentes conformaciones. Además, las alteraciones conformacionales de SOD1 mutante hacen mutantes propensas a formar complejos primarios de alto peso molecular que forman agregados resistentes a los detergentes. Finalmente demostramos que las células nerviosas que expresan SOD1 mutante tienen mayor susceptibilidad a la muerte por H₂O₂ en comparación con las que expresan SOD1 normal.

Nuestro estudio proporciona evidencia directa de las diferencias conformacionales in vivo entre SOD1 normal y mutante. Además, nuestro sistema SOD1-GFP puede ser utilizado en estudios posteriores para investigar cómo las

alteraciones de conformación de SOD1 mutante conducen a la formación de agregados proteicos y para el estudio de la potencial toxicidad de dichos agregados en la ELA familiar.

CIENTIFICOS DE ALS CENTER RP UTILIZAN CELULAS MADRE EMBRIONARIAS PARA REPARAR NERVIOS MOTORES.

(Resumen)

En una demostración muy importante sobre la potencialidad reparadora de las células madre embrionarias, un equipo de científicos del Centro Packard refieren que han conseguido restaurar las conexiones normales entre motoneuronas de médula espinal y el músculo en animales adultos previamente paralíticos.

La investigación, en la que inyectaron células madre embrionarias en ratas cuya médula espinal había sido dañada mediante virus para producir un modelo de enfermedad neurológica, demuestra que tales células madre pueden reconstruir los caminos complejos para la recuperación de un nervio lesionado." Es una prueba de que podemos recuperar las primeras etapas del desarrollo neuronal y utilizarlas para la recuperación del sistema nervioso dañado", dice Douglas Kerr que dirige el equipo del RP en Johns Hopkins en Baltimore.

Los descubrimientos realizados en este estudio pueden conducir a la reparación de enfermedades como la ELA o la EM si se elimina la causa básica del daño, dicen los autores de la investigación.

NT. El Centro Robert Packard en el H. Johns Hopkins, es uno de los centros más potentes en investigación sobre ELA en los EEUU.

IDENTIFICADO EL MECANISMO (DE ACCION) DE UN MEDICAMENTO PROMETEDOR EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

(UCSF News Office. 21/6/06).

Resumen. Investigadores del Centro Médico de Veteranos de S. Francisco, han identificado el mecanismo por el que la **minociclina** protege a las células nerviosas.

En este estudio, realizado en cultivos, se determina que la minociclina bloquea la acción de poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1), enzima que desencadena la inflamación y la muerte celular.

La manera como la minociclina actúa era desconocida hasta ahora. Según el director de esta investigación, "la minociclina se ha mostrado como un excelente inhibidor de la PARP-1, mejor incluso que los inhibidores conocidos".

Según los autores, sus hallazgos requieren que se mire con detenimiento los efectos de la minociclina en su uso en enfermedades, tanto positivos como negativos, ya que son potencialmente distintos en hombre y en mujer. Según los investigadores, hay que tener en cuenta dos observaciones previas. La primera es que PARP-1 se activa siempre que

existe daño en el DNA. En función de la naturaleza y el grado de ese daño, PARP-1 puede desencadenar o bien la reparación del DNA, una respuesta inflamatoria o apoptosis celular.

La segunda observación se realizó hace diez años por Tiina M.K. cuando halló que la minociclina prevenía la inflamación y la apoptosis en cultivos. Como consecuencia, la minociclina ha recibido una amplia atención en estos diez últimos años y existen ensayos clínicos en curso con minociclina para el tratamiento potencial de la EP, la EH y la ELA, todas estas enfermedades se caracterizan por producir daño neuronal por un proceso inflamatorio.

Sin embargo, dice Swanson, el mecanismo de acción de la minociclina hasta ahora estaba poco claro.

Según ellos, el mecanismo de acción de la minociclina se asemeja mucho al de los inhibidores de la PARP-1 ya conocidos. Y que su efecto neuroprotector y antiinflamatorio son debidos, precisamente, a ese efecto bloqueante.

Dice Swanson que sus resultados tienen otras implicaciones más allá del principio general de que "ayudan a conocer cómo actúa un medicamento". Una es potencialmente negativa : " si bloquea la PARP-1 usted bloquea la reparación del DNA". Si se bloquea la reparación del DNA es probable que se incremente el riesgo de cáncer. En los ensayos clínicos en los que se utiliza la minociclina durante mucho tiempo, los investigadores deberían tener en cuenta esta posibilidad. Aunque en el caso de enfermedades neurodegenerativas severas como la ELA puede ser muy compensatoria su utilización.

Otra implicación tiene que ver con las diferencias de género, ya que la PARP-1 estimula con mayor fuerza la respuesta inflamatoria en hombres que en mujeres. Y tampoco sabemos si la minociclina tiene los mismos efectos en hombres que en mujeres.

NT: 1) El enzima PARP-1 cataliza la tranferencia del ADP-ribosa a una gran variedad de proteínas nucleares. Está implicada en una gran variedad de procesos tales como la proliferación, diferenciación y recuperación del daño en el ADN. Los niveles de PARP-1 parece que tienen una correlación inversa con la supervivencia de los mamíferos y se relacionan con los procesos de envejecimiento. Nos obstante, se requieren más estudios al respecto. (Genomics Senescence Info).

2) El artículo original se publica en el último PNAS del 6/06.

¿UNA CAUSA PROBABLE DE LA EP?

La EP, EA , la ELA y otros desórdenes del cerebro, se hallan en una lista cada vez mayor en la se halla implicado el estrés oxidativo.

La conexión exacta entre el estrés oxidativo y la patología neurodegenerativa, ha sido bastante esquivada hasta hoy.

Un estudio de la UCLA (USA) revela que el daño está ligado a un subproducto natural de la oxidación como es

la *nitración*. "Encontramos que la nitración está relacionada con la enfermedad neurodegenerativa", dice Collette S, quien encabeza el estudio. Los hallazgos son el resultado del más completo estudio proteómico que se ha realizado hasta la fecha del cerebro de un mamífero ya que hemos examinado casi 8.000 proteínas diferentes del cerebro de un ratón.

La investigación sugiere que muchas enfermedades neurodegenerativas dejan su "tarjeta" bioquímica que se puede utilizar como biomarcador temprano. Este marcador se conoce como *nitrotirosina* que se produce cuando el aminoácido tirosina se encuentra en situación de estrés oxidativo producido por el peroxinitrato. La nitrotirosina se encontró en 31 sitios en 29 proteínas diferentes, la mitad de las cuales se las había implicado previamente en diferentes enfermedades neurodegenerativas.

"Nuestro estudio sugiere que el peroxinitrato es un contribuyente temprano de la neurodegeneración. Sin embargo, otros factores también pueden estar implicado, dice Diana B coautora del estudio. El paso siguiente es estudiar de manera explícita este marcador en enfermedades neurodegenerativas concretas.

AVICENA GROUP.INC. (USA) ANUNCIA EL INICIO DE UN ENSAYO CLINICO CON TERAPIA COMBINADA PARA LA ELA.

Síntesis. La empresa biotecnológica Avicena, anuncia hoy, 6/7/06, el inicio de la fase II de un ensayo clínico con dos combinaciones de medicamentos : una, a base de *ALS-08 + celebrex (1)*, y la otra, a base de *ALS 08 + minociclina* en pacientes de ELA. Los investigadores determinarán la eficacia, seguridad y tolerabilidad de esta pauta de tratamiento. Las dos combinaciones han demostrado previamente un efecto aditivo en los animales de experimentación modelos de ELA. Reducían la neurodegeneración y aumentaban la supervivencia más en combinación que individualmente, según el profesor Paul H. Gordon del centro de investigación en EMN/ELA de la U. de Columbia.

Será un ensayo de seis meses de duración, multicéntrico, doble ciego, con 120 pacientes de ELA que recibirán aleatoriamente una u otra combinación.

(1) ALS 08 es un derivado de la creatina de investigación de Avicena.

www.avicenagroup.com 7-7-06.

Tra. F.S.M.

UNA PROTEINA QUE CAUSA CANCER PUEDE CURAR LAS CELULAS DAÑADAS DE CEREBRO Y MEDULA ESPINAL.

Nature. 28/6/06.

Síntesis. Investigadores del Centro Médico del Cáncer de la Universidad de Columbia (EEUU) han encontrado que una proteína conocida por impulsar el crecimiento del

cáncer, puede tener también un papel sorprendente en la regeneración de las neuronas, convirtiéndose en una diana importante para tratar enfermedades de médula espinal o la EA.

Estos hallazgos sugieren que esta proteína puede utilizar el mismo proceso en la proliferación del cáncer que en la regeneración axonal de la médula espinal cuando se daña por lesión o enfermedad degenerativa.

Las proteínas, conocidas como *proteínas Id*, son abundantes en las células de algunos tipos de cáncer y destacan por su acción estimuladora del crecimiento y expansión.

Mientras buscaban la manera de atacar las propiedades cancerígenas de estas proteínas, los investigadores hallaron que, sorprendentemente, estas proteínas tenían la capacidad de recuperar a las neuronas dañadas.

Los autores investigaron el potencial de las proteínas Id para provocar el re-crecimiento de los axones. Pero para ello necesitaban superar el problema del enzima APC quien degrada a la proteína en las células normales. Para ello, construyeron una "superproteína Id" que era capaz de resistir la degradación enzimática de APC permitiendo que continuase el crecimiento axonal.

Normalmente las neuronas no pueden regenerar sus axones dañados por la presencia de mielina, pero la superproteína Id resistente a la degradación, era capaz de promover el crecimiento del axón incluso en presencia de mielina.

Según los autores, no existe ninguna posibilidad de que su uso terapéutico pueda causar cáncer cerebral o espinal ya que las neuronas han perdido su capacidad de proliferar. Únicamente son capaces de regenerar los axones.

VARIACIONES EN LOS GENES DETOXIFICANTES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE LOU GEHRIG.

Mutaciones en tres enzimas que detoxifican insecticidas y gas nervioso así como las estatinas, pueden suponer un factor de riesgo en la ELA esporádica y probablemente ser las responsables del mayor número de casos de ELA en los soldados de la Guerra del Golfo.

Estos hallazgos de Teepu Siddique y sus colegas de la Un del Noroeste, abren la puerta para investigar las interacciones entre los genes y el medio ambiente como causa de la ELA esporádica y de otras patologías y para el desarrollo de moléculas para un tratamiento específico. El estudio se publicará el 22/8 en *Neurology J*.

En 1993, Siddique y cols. determinaron que las mutaciones en el gen SOD1 afectaban al 20% de ELA familiar, (2% de todos los casos de ELA). Sin embargo, las causas de ELA esporádica, aún no se conocen.

Recientemente, Siddique y otros, han propuesto que la ELA esporádica está modulada por variaciones en múltiples genes que interactúan unos con otros y con el medio ambiente.

Los genes de las enzimas paraoxonasas humanas, PON1, PON2 y PON3, que se localizan en el cromosoma 7q21,3, codifican las enzimas detoxificantes implicados

en el metabolismo de una variedad de drogas, insecticidas organofosforados como parathión, diazinón y clorpirifos, y agentes de gas nervioso como el gas sarín.

Estudios anteriores describen un incremento de más del doble de casos de ELA esporádica en los veteranos de la Guerra del Golfo. Esto indica que la exposición en el campo bélico a organofosforados y gas sarín en personas genéticamente predispuestas, puede ser la causa de ese incremento. Las variaciones en el grupo de genes PON se había relacionado ya con otras enfermedades neurodegenerativas y desórdenes vasculares.

Aunque el estudio genético de Un. del Noroeste no se llevó a cabo para incluir a los veteranos de la Guerra del Golfo, Siddique y coautores encontraron una evidencia muy significativa de que los polimorfismos genéticos encontrados en la región cromosómica que comprendía PON2-PON3, estaban fuertemente asociados con la ELA esporádica.

Así pues, genotipando los SNP en la región intergénica del grupo de genes PON, la replicación, la expresión génica, la interacción gen-gen y estudios enzimáticos de PON en el suero, pueden ayudar a elucidar la compleja asociación entre el grupo de genes PON y la ELA esporádica.

Siddique espera estudiar muestras de DNA de los veteranos de la G. del Golfo con elevada incidencia de casos de ELA esporádica.

TOXINA BOTULINICA MODIFICADA PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE MOTONEURONA.

(UQ News Online. 5/7/06).

El ganador del concurso *Trailbrazer 2006* de la Universidad de Queensland (Australia), Dr. F. Meunier, está desarrollando un tratamiento para la enfermedad de motoneurona consistente en una modificación de la botox para aplicar selectivamente los medicamentos en motoneuronas y tratar directamente las enfermedades.

El objetivo del laboratorio del investigador es conocer el mecanismo molecular subyacente en la comunicación neuronal. Están utilizando sus conocimientos en el modo de actuación de las neurotoxinas para escoger un sistema selectivo de aplicación en motoneuronas que pueda cambiar nuestra manera de tratar las enfermedades de las mismas.

Esta investigación innovadora ha sido aceptada por la compañía comercial de la Universidad de Q., UniQuest Pty Ltd. por sus potencialidades terapéuticas en la prevención o curación de enfermedades de motoneurona, según el presidente del jurado que concedió el premio, Mr handerson.

OLIGONUCLEOTIDOS ANTISENTIDO COMO TERAPIA FRENTE A ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

Richard A. Smith et Al. Instituto Ludwig de Investigación del Cáncer, U. de California en S. Diego, La Jolla, California USA. Instituto de Investigación Scripps, La Jolla, California, USA. Centro de Estudios Neurológicos, La Jolla, California USA. Departamento de Neurociencias, U. de Ca en S. Diego, La Jolla, California, USA. Isis Farmacéutica, California, USA.

Diario de Investigación Clínica. Online. 27/7/06.

Resumen.-

Se cree que la neurotoxicidad por el acúmulo de proteínas mutantes mal plegadas es la causa de enfermedades neurodegenerativas. Ya que disminuyendo los niveles de proteínas acumuladas se mejora la enfermedad, una estrategia terapéutica se ha desarrollado con el fin de disminuir la expresión de algunos genes en el SNC. Se ha demostrado que, mediante inyección intravenosa continua de oligonucleótidos antisentido modificados, se distribuyen por todo el SNC de roedores y primates incluyendo las regiones afectadas por neurodegeneración. Utilizando esta vía de administración, encontramos que los oligonucleótidos antisentido para SOD1, una de las proteínas más abundantes del cerebro, reducen los niveles de SOD1 y mRNA tanto en cerebro como en médula espinal. Una vez iniciado el tratamiento, la progresión de la enfermedad disminuyó significativamente en un modelo de ELA causado por SOD1, (ELA hereditaria). Esto nos sugiere que la aplicación directa en el LCR de oligonucleótidos antisentido, puede ser un medio efectivo para regular la dosis para tratar las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la ELA, cuando se conocen las proteínas dianas.

UNA VARIANTE DE UN FARMACO PARA EL PARKINSON SE ESTA PROBANDO EN ELA

www.mda.org. 19/7/06.

Resumen.

Investigadores de la Universidad de Virginia en Charlottesville, están probando el compuesto conocido como *pramipexole* R en personas con ELA para comprobar sus efectos antioxidantes y ver si retrasa la progresión de la enfermedad.

El profesor James Bennett de la Escuela de la Medicina en Virginia, tiene gran interés desde hace años en comprobar el efecto de pramipexole R en la ELA después de que el isómero pramipexole S mostrase su eficacia en la EP.

Quince pacientes con ELA toleraron 15 mg/día de pramipexole R (cinco veces la dosis tolerable de LA FORMA S), que tiene los mismo efectos antioxidantes que la conformación S, pero sin su efecto dopaminérgico.

Con los datos provisionales del estudio se ve un retraso en la progresión de la enfermedad.

DOS MEDICAMENTOS PUEDEN IR MEJOR QUE UNO.

www.mda.org. 28/6/06.

Resumen.

Una combinación de dos medicamentos, FENILBUTIRATO y AEOL10150, parecen ser más efectivos que cualquiera de ellos solos en cuanto a prolongar la vida de ratones afectados de ELA heredada, según investigadores de la U. Med. de Weill en la Universidad de Cornell en N.Y.

Con dicha combinación la supervivencia de los ratones fue de un 19% frente al 13% y al 11% del fenilbutirato y AEOL10150, respectivamente, aplicados de manera individual.

Estos resultados fueron publicado en el nº del mes de Abril de 2006 de la revista *Neurobiology*.

LA ASOCIACION BRITANICA DE ELA FINANCIA UN ESTUDIO CON MONUDIN.

Laboratorytalk, 20/7/07.

La Asociación Británica de Enfermedad de Motoneurona ha concedido a Oxford Biomédica la financiación para el inicio de la evaluación preclínica de MONUDIN para el tratamiento de la ELA.

Se trata de un estudio preclínico que medirá la seguridad del medicamento y su preparación para ensayos clínicos.

Monudín es un compuesto de terapia génica del VEGF que utiliza el sistema LentiVector patente de esa compañía.

Un estudio preclínico anterior con Monudín demostró que retrasaba el inicio y la progresión de la enfermedad.

La compañía proyecta realizar el estudio entre 2006-2007.

UN ESTUDIO APUNTA AL SISTEMA INMUNE DE PACIENTES CON ELA.

Hospital Metodista de Houston.

Resumen. La Dra. Ericka Simpson, codirectora del Centro Clínico de MDA/ALS del Instituto Neurológico Metodista de Houston, es la encargada de supervisar un estudio doble ciego con LIPITOR en pacientes con ELA.

Se ha demostrado que Lipitor es eficaz en la regulación de la respuesta inmune y que puede proporcionar protección a pacientes con enfermedad del SNC.

El objetivo del estudio es comprobar si Lipitor es capaz de mejorar el curso de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes con ELA, dice la Dra. Simpson.

Se espera reclutar a 50 pacientes hasta finales de año para comenzar el ensayo clínico.

(NT.Lipitor es nombre comercial de *atorvastatina* cálcica utilizada para el tratamiento de la hipercolesterolemia).

LOS CIENTIFICOS DEL CENTRO ROBERT PACKARD ANUNCIAN LA PRIMERA BUSQUEDA INTERNACIONAL DE GENES RELACIONADOS CON ELA ESPORADICA.

Aunque la ELA esporádica es la forma más común de esta enfermedad, ha sido la menos estudiada ya que, a diferencia de la ELA familiar, no se conoce ningún gen relacionado con ella.

Esta semana, científicos del centro R. Packard en Johns Hopkins, han comenzado una amplia investigación para encontrar genes que puedan estar implicados en el desarrollo de la enfermedad.

Si todo va bien, el estudio clarificará el papel que juegan los genes (si es que los hay) en la ELA esporádica. Este papel ha sido durante mucho tiempo desconocido. No sabemos si se da una interacción entre genes, si es predominante la influencia ambiental o una mezcla entre ambos.

Es una investigación apoyada por el Centro R.Packard, la Asociación de ELA de los EEUU y los NINDS.

El estudio abarca a 1.200 pacientes y controles sanos. Por esas razones el estudio tiene una gran consistencia. Además, la tecnología de secuenciación empleada es extraordinariamente actual, como no podía ser hace sólo una año. Por esa falta de tecnología adecuada no pudo iniciarse antes este trabajo, dicen los investigadores. Se confía en poder encontrar los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) que se relacionan con la enfermedad.

Se espera estudiar el genoma y unos 400.000 SNPs de 276 paciente americanos y 276 italianos.

Aunque no se hallara ninguna asociación genética, el resultado del estudio sería igualmente de gran importancia ya que, en ese caso, la causa de la ELA esporádica habría que buscarla en otro campo.

Se espera que los resultados y su interpretación científica estén disponibles para todo el mundo a principios del año próximo.

SOD1 MUTANTE DENTRO Y FUERA DE LA MITOCONDRIA.

The J.N. 17/4/2006.

Mutaciones de la CuZn SOD1 (SOD1), son la base de algunos casos de ELA familiar. Esas mutaciones aumentan la citotoxicidad manifestada tanto en el citosol como en el espacio intermembranas de la mitocondria.

Ratones transgénicos expresan niveles altos de SOD1 humana mutante estable (hSOD1) que llegan a ser sintomáticos, pero estos altos niveles son del enzima sin Cu y sus enlaces disulfuro intrasubunidad están reducidos. Esta semana, Bergemalm et al. demuestran que estos cambios conducen a una sobrecarga mitocondrial no fisiológica de hSOD1 estable muy por encima del SOD1 endógeno. Por el contrario, los ratones que expresaban mutantes inestables G85R y G127X, tenían niveles muy inferiores de hSOD1 mitocondrial, lo que nos indica que las mutantes inestables no causan enfermedad por afectación de las mitocondrias.

Los investigadores concluyen que el acúmulo mitocondrial de SOD1, no conduce por se a la muerte neuronal y que la sobrecarga mitocondrial puede complicar las interpretaciones de estudios en ratones modelo que expresen mutantes estables.

UN ESTUDIO ENCUENTRA QUE LA DIETA ALTA EN CALORÍAS PUEDE RETRASAR LA PROGRESIÓN DE LA ELA.

(Investigadores de la Escuela Médica del Monte Sinaí publican el primer estudio de la relación entre dieta y progresión de la enfermedad).

Los hallazgos demuestran la importancia de una dieta alta en calorías para prevenir la progresión de la enfermedad. Además, teniendo en cuenta que no hay un tratamiento efectivo, este hallazgo puede traer cierta esperanza a los afectados.

La causa de la muerte neuronal en la ELA es desconocida aún pero los estudios de investigación muestran que existe una disfunción mitocondrial importante. Los cuerpos cetónicos promueven la producción de energía en las mitocondrias y estabilizan la membrana.

La disfunción de la membrana mitocondrial, la pérdida del control del estrés oxidativo, la generación de exceso de radicales libres, la acumulación de neurofilamentos y la excitotoxicidad, están todos implicados en el comienzo de la ELA.

Sobre el estudio.

Investigadores de la Escuela de Medicina del Monte Sinaí han utilizado un modelo de ratón para ver los efectos de una dieta cetogénica (KD) en la progresión de ELA. Los ratones con EAL fueron alimentados con una dieta alta en calorías (KD). Se comprobó la función motora, la supervivencia y el recuento de neuronas en los ratones tratados y no tratados con la KD.

Teniendo en cuenta el papel central que juega la disfunción mitocondrial en la muerte neuronal en la ELA, estudiamos el efecto que el principal cuerpo cetónico (D,3-hidroxiacetato, DBH) tiene en la neuroprotección y en la generación de ATP mitocondrial.

Los cuerpos cetónicos en sangre estaban 3.5 veces más altos en ratones alimentados con KD que en los controles. Los ratones alimentados con la KD perdían el 50% de la función motora 25 días después que los no alimentados con KD. La relación entre el peso y la dieta era significativa: al final del estudio los ratones tratados pesaban 4.6 g más. En cortes de médula espinal había más motoneuronas en los ratones tratados. EL DBH prevenía la inhibición del complejo mitocondrial I mediada por rotenone pero no la del complejo II por malonato. La neurotoxicidad del rotenone en médula espinal, también estaba inhibida por el DBH.

Las conclusiones.

Es el primer estudio que demuestra que la dieta, específicamente la dieta alta en calorías (KD)

puede detener la progresión clínica y biológica de la enfermedad en ratones modelo.

Ello puede ser debido a la capacidad de los cuerpos cetónicos de promover la síntesis de ATP y puentear la inhibición del complejo mitocondrial I de la cadena respiratoria.

Traducciones realizadas por el Dr. Francisco Sánchez Madrid

Noticias de Interés Científico

SE PODRÍA POTENCIAR LA RECUPERACIÓN EN LUGAR DEL TRASPLANTE DE NUEVAS TRONCALES

El receptor Notch mantiene las células madre después del daño neuronal

La activación del receptor Notch promueve la supervivencia de las células madre neuronales en el laboratorio, en el cerebro de las ratas, lo que abre una nueva vía en la medicina regenerativa

DM: Nueva York

El equipo de Ronald McKay, del Laboratorio de Biología Molecular del Instituto Nacional de enfermedades Neurobiológicas e Ictus, en Bethesda, Maryland, ha demostrado que estimulando una vía de señalización específica para las células troncales neuronales en el cerebro de ratas se puede mejorar la recuperación del movimiento después de un ictus provocado.

Los resultados del estudio, que están publicados en la edición electrónica de Nature, allanan el camino a nuevas investigaciones dirigidas a activar las células troncales endógenas para reparar el daño más que intentar que crezcan las células madre trasplantadas con el fin de restaurar los tejidos dañados o alterados.

El citado grupo ha determinado que la activación del receptor Notch promueve la supervivencia de las células neuronales en el laboratorio y en el cerebro de ratas se traduce en una cascada de eventos celulares, entre los que se incluye una vía que está implicada en el cáncer.

Alteraciones

Además, se ha constatado que la misma vía es importante para la supervivencia de las células embrionarias. Cuando los investigadores privaron de oxígeno al cerebro de las ratas e infundieron proteínas que activaban los receptores Notch, se activaban nuevas células y se evitaba la típica pérdida de movimiento.

Según los autores, estos datos indican que la expansión de las células madre in vitro e in vivo, dos objetivos principales de la medicina regenerativa, se pueden conseguir con los ligandos Notch a través de la vía de señalización clave en el desarrollo y en el cáncer.

McKay ha recordado que muchos de los componentes de la vía de señalización Notch se expresan en los precursores celulares del sistema nervioso de los vertebrados durante el desarrollo.

En el estudio del grupo de McKay se ha reproducido este fenómeno en cultivo celular para conseguir poblaciones homogéneas de células madre embrionarias y así poder definir con la precisión la acción de los ligandos Notch en el desarrollo de nuevas células madre neuronales

(Nature: DOI: 10.1038/nature 04940)

Noticias Generales

- [Asociaciones de discapacitados solicitan a las instituciones "un mayor esfuerzo" en la investigación de enfermedades \(17/07/2006\)](#)

Se estima que, en España, 3,5 millones de personas sufren algún tipo de discapacidad que les impide desarrollar su vida con normalidad. Según señaló el presidente de FAMMA Javier Font, "estas enfermedades tienen un efecto devastador en el bienestar y la calidad de vida de las personas que las padecen".

- [Francia suprime un día festivo y destina lo recaudado a las personas dependientes \(13/07/2006\)](#)

El Tribunal de Cuentas de Francia ha cifrado en 2.000 millones de euros la cantidad recaudada mediante la supresión de un día festivo en 2005 para mejorar la atención a personas dependientes y con discapacidad

- [La recaudación del IRPF supera por primera vez el mínimo para fines sociales \(27/07/2006\)](#)

La recaudación del 0,52 por cien del IRPF a través de la casilla destinada a fines sociales de 2004 y que se reparte este año entre las ONG ascendió a más de 127 millones de euros, por lo que supera por primera vez el mínimo de 124 millones de euros garantizado por el Estado a estos fines.

Hoja de Colaboración con FUNDELA

Actualmente estamos trabajando en los siguientes proyectos de investigación, para lo cual solicitamos su *donación económica*:

1. Caracterización Clínica y molecular de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) Familiar en España. (Proyecto multicéntrico coordinado): BASE DE DATOS NACIONAL, CALIDAD DE VIDA E IMPACTO SOCIO SANITARIO.

Este proyecto de investigación coordinado tiene como objetivos principales:

- a) La caracterización del fenotipo y genotipo de las formas familiares de ELA en el territorio español.
- b) Creación de un registro nacional de esta enfermedad que permita conocer la prevalencia en la población española.
- c) Caracterización de Calidad de Vida y Situación Asistencial Social y Sanitaria de todas las familias estudiadas que participaran en el estudio. Elaboración de un programa de Promoción de Salud Mental que contribuya eficazmente a la consecución y mejora del paciente y sus familiares.

**Equipo del Dr. Mora (Hospital Carlos III de Madrid) y Equipo del Dr. Esteban (Hospital 12 de Octubre). 2004-2007
Financiado parcialmente por Caja Madrid, IBM, Asociación ELA Principado y Fundación Maphre.**

2. Proyecto Coordinado Europeo. Implementación de un Registro Europeo y de la Comunidad de Madrid de Pacientes con ELA.

Hospital Carlos III de Madrid, Hospital 12 de Octubre, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Hospital Gregorio Marañón, Hospital Universitario La Paz. 2005.....

3. Proyecto Creación de Laboratorios de Diagnóstico e Investigación de la Unidad de ELA del Hospital Carlos III de Madrid

- I. DE BASICA: LABORATORIO DE GENETICA MOLECULAR Y CULTIVOS CELULARES
- II. DE CLINICA: LABORATORIO DE EVALUACIÓN NEUROMUSCULAR CUANTIFICADA

4. Boletín Científico. Información sobre avances en la ELA. Folleto elaborado y diseñado por colaboradores y periodistas voluntarios que ayudan a la Fundación, enviado vía Internet, y posteriormente expuesto en la página web. Las noticias son de carácter científico sobre avances, descubrimientos, ensayos clínicos, etc. La periodicidad es trimestral y está dirigido a enfermos, familiares y profesionales relacionados con la ELA en España y países de habla hispana. El objetivo principal es poder llegar al mayor número posible de personas.

Comité Asesor Científico de FUNDELA.

Subvencionado por ayudas económicas de pacientes y familiares con ELA y para el cual necesitamos más ayuda económica.

Por medio de la **donación de** **Euros**, que les envío por:

- Cheque bancario que adjunto, a favor de FUNDELA**
- Transferencia a la cuenta: 2038 / 1816 / 26 / 6000378548**
- Domiciliación a mi c/c o libreta**/...../...../.....
Única o Trimestral o Semestral o Anual

Para que pueda deducir la aportación en mi próxima Declaración de Renta, mis datos personales, confidenciales, de uso exclusivo de FUNDELA y que puedo comprobar y rectificar cuando desee, son:

Nombre: NIF:.....

Dirección:.....

CP/Ciudad/Provincia:.....

Teléfono/s:..... E-mail:.....

Firma:

Fecha:

**Recorte esta hoja y envíela a: FUNDELA, Juan
Ramón Jiménez, 22. 28036 Madrid**