

FUNDELA

Boletín Científico 33

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos científicos referentes a los últimos avances de la investigación, tratamientos sintomáticos y cuidados al paciente con ELA.

Se envía periódicamente a más de 400 suscriptores, entre los que se encuentran profesionales de la salud, pacientes y familiares de España y Latinoamérica.

Todos los boletines pueden descargarse en nuestra web www.fundela.es FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene este boletín.



DÍA MUNDIAL contra LA ELA
21 de junio del 2010



Jornada Científica
en el
Salón de Actos del
Hospital Carlos III
C/ Síncido Delgado, 10
28029 Madrid

Organizada conjuntamente
con ADELA Y FUNDELA



Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Necesitamos ayuda económica para continuar en los proyectos que indicamos a continuación:

Necesitamos ayuda económica para continuar en los proyectos que indicamos a continuación

• **PROYECTOS PILOTO DE DETERMINACION DE DIFERENTES POSIBLES BIOMARCADORES EN PLASMA Y CELULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFERICA EN PACIENTES CON ELA**

• **VALORACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR ISOMÉTRICA**

Objetivo: Analizar características del funcionamiento motor a partir de la valoración neuromuscular clínica

• **VALORACIÓN DEL ESTRÉS POSTRAUMÁTICO EN PERSONAS CON ELA**

Describir los factores que influyen en la presencia de estrés posttraumático en las personas con ELA y adaptar y/o elaborar procedimientos más adecuados a sus dificultades

• **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de Asociación ELA Principado, La Caixa, Caja Navarra, Larios y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA.

Su donativo le dará derecho a practicar una deducción en la cuota del impuesto sobre la renta. La deducción será del -25% como persona física y del -35% como empresa.

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

<http://www.fundela.es/captaBanco.php>

Colaboradores voluntarios de este número:

Adrián Galiana Rodríguez Barbero
Dr. Alberto García Redondo
Paz de la Torre Merino
Dra. Teresa Salas

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

Editorial

A partir del presente número hemos decidido presentarles una explicación más detallada de los principales resultados de la investigación de ELA en el mundo que hayan sido publicados en los últimos meses.

En esta ocasión hemos querido desarrollar tres temas muy candentes en la investigación actual de la ELA.

El primero es el uso indiscriminado y la elevada potenciación de los estudios clínicos con "células madre" en general. Se trata de un artículo publicado en el Journal of Clinical Investigation en enero de este mismo año por el grupo del Dr. Kokaia de la Universidad de Lund de Suecia.

En esta revisión se discuten todos los pormenores y problemas que suponen este tipo de investigaciones desde todos los puntos de vista: biológico, fisiológico, ético, clínico y médico.

El segundo son los últimos hallazgos en genética de la ELA. Este tema genera muchas discusiones, dudas e incertidumbres tanto a los pacientes y sus familiares como a los clínicos e investigadores.

El primero fue publicado en Current Neurological Neuroscience Reports en mayo de 2009 por el grupo del Dr. Rouleau de la Universidad de Montreal en Canadá. Y resume muy bien los hallazgos que tuvieron lugar entre finales de 2008 y principios de 2009 que han revolucionado la investigación y los conocimientos de la patología en la ELA.

El segundo, del profesor Michael Strong del Instituto Robarts en London, Ontario, Canadá, fue publicado en el Journal of Neurological Science en enero de este mismo año. Y en él explica cómo el procesamiento y en general el metabolismo del ARN ha cobrado una fuerza muy importante como causa preferente de la patología de neurona motora (y también de algunos tipos de demencias). El profesor Strong es quien actualmente protagoniza la investigación en demencia frontotemporal en relación con la ELA.

Y en tercer lugar un artículo de Brain, de febrero de este año, trata sobre un gen que ya se encontraba relacionado con otra patología con síntomas muy parecidos a la ELA (la paraparesia espástica con autosómica recesiva con cuerpo calloso fino) y que también se ha encontrado en relación con algunos tipos de ELA juveniles, de evolución muy lenta y de herencia autosómica recesiva. El gen es SPG11 y se llama Espataxina. Esta investigación ha sido llevada a cabo por el grupo del Dr. Kawarai del Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico en Roma, Italia.

Finalmente tratamos una serie de noticias de última hora que hemos considerado muy relevantes

Dr. Alberto García Redondo

Sumario

02 ----->

EDITORIAL

04 ----->

LAS CÉLULAS MADRE
EN ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS.
DEL LABORATORIO A LA
CLÍNICA

06 ----->

AVANCES RECIENTES
EN LA GENÉTICA DE LA
ESCLEROSIS LATERAL
AMIOTRÓFICA (ELA)

08 ----->

ALTERACIONES DEL
METABOLISMO DEL
ARN EN LA ELA

11 ----->

MUTACIONES EN EL GEN
ESPATACSINA CAUSAN
ESCLEROSIS LATERAL
AMIOTRÓFICA JUVENIL
AUTOSÓMICA RECESIVA

ESTRÉS DEL RETICULO
ENDOPLÁSMICO

14 ----->

NOTICIAS CORTAS

LAS CÉLULAS MADRE EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas comprenden un amplio abanico de enfermedades agudas y crónicas donde las neuronas y las células gliales del cerebro y la médula espinal se pierden. En los casos agudos, por ejemplo en respuesta a un accidente isquémico o daño en la médula espinal, diferentes tipos de neurona y células gliales mueren en poco tiempo dentro de un área concreta del cerebro. En los casos crónicos hay también pérdida selectiva de células en un periodo de varios años, como neuronas dopaminérgicas en el caso de la enfermedad de Parkinson, neuronas motoras en el caso de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o una degeneración extensa de muchos tipos de neurona en la enfermedad de Alzheimer.

Los estudios en terapias basadas en células madre podrían ayudar en la reparación de las funciones perdidas en la enfermedad neurodegenerativa. Por ejemplo, se podrían reemplazar las células nerviosas perdidas, trasplantando células madre diferenciadas in vitro en varios estados de maduración. Además, el reemplazo celular podría conseguirse induciendo la diferenciación de las células madre del sistema nervioso central del propio paciente. Asimismo, las células implantadas pueden inducir mejoras funcionales, liberando moléculas terapéuticas neuroprotectoras o que modulen la inflamación.

Aunque ya se han iniciado algunos ensayos clínicos con esta estrategia, todavía no se ha probado que sean beneficiosos en ningún caso. Es necesario señalar que muchos de los tratamientos para enfermedades neurodegenerativas sin una mínima base científica y clínica, se ofrecen en clínicas de todo el mundo. En la mayoría de estos sitios se hacen promesas desmedidas sobre los resultados y se desestiman gravemente los riesgos potenciales de las terapias. Además, nunca hay que olvidarlo, de suponer un riesgo económico difícil de afrontar para la mayoría de los pacientes y familiares, suponiendo una grave pérdida que impide afrontar una ayuda muy necesaria en otras fases más importantes de la enfermedad.

Para el desarrollo con éxito de las terapias basadas en células madre para las enfermedades neurodegenerativas, es necesario

establecer un procedimiento clínico adecuado. Antes de que las terapias puedan ser probadas en pacientes, deben alcanzarse una serie de objetivos tanto en la investigación básica y clínica, como en los organismos reguladores, éticos, sociales y económicos.

Temas generales en el desarrollo de las terapias basadas en células madre para enfermedades neurodegenerativas

Si se quiere aplicar el conocimiento de las células madre a la terapia, se deben conocer cuatro puntos importantes.

En primer lugar, es necesario definir qué se espera conseguir de la terapia para que sea clínicamente competitiva y qué riesgos son aceptables para el paciente. Las enfermedades neurodegenerativas difieren ampliamente en el grado de incapacidad que causan y en las opciones terapéuticas que están disponibles. Pacientes con Parkinson tienen virtualmente una esperanza de vida normal. Muchos fármacos son efectivos durante los primeros años y existen otros tratamientos válidos para los estados avanzados de la enfermedad. Por otro lado, para la ELA no hay tratamientos efectivos, produciéndose una rápida y fatal progresión de la misma. Si existiera una terapia eficaz como en Parkinson, el riesgo de un efecto adverso con terapia celular (basándose en las evidencias preclínicas en modelos animales) sería bajo, ofreciendo ventajas sustanciales como podrían ser unos resultados funcionales mejores, un único procedimiento frente a las largas terapias con fármacos con efectos secundarios asociados y un mejor rendimiento económico. Cuando las terapias fallan en enfermedades tan severas como la ELA, se podría justificar la intervención de pacientes con células madre, a pesar del riesgo potencial que supone basarnos sólo en los datos experimentales. Hay que hacer énfasis en que las células madre y sus derivadas representan, en muchos casos, productos totalmente nuevos. Su proliferación y diferenciación son difíciles de controlar. Los modelos animales no predicen del todo su posible toxicidad, inmunogenicidad, riesgo de formación de tumores y otras respuestas biológicas adversas.

En segundo lugar, hay que saber qué tipo celular, derivado de células madre, es necesario aplicar para cada terapia. Esto viene determinado por la naturaleza de la enfermedad a tratar. Cada terapia de reemplazo celular necesita tipos celulares concretos, por ejemplo en la ELA, serían necesarias neuronas motoras.

En tercer lugar, deberán obtenerse resultados positivos sustanciales con las terapias celulares en los modelos animales. Sin embargo, el comportamiento de las células madre o de sus derivadas tras la implantación en el animal, sólo refleja parcialmente lo que ocurrirá en el paciente. El modelo animal no mimetiza todos los aspectos de la patología en humanos, llevando a fallos o pérdida de la eficacia a la hora de aplicar la terapia en pacientes. Por último, es importante determinar el mecanismo molecular que está detrás de los efectos observados en las terapias celulares aplicadas en los modelos animales. Un conocimiento más profundo de la bioquímica del tratamiento llevará a una mejora en su aplicación y abrirá nuevos horizontes en la lucha contra la enfermedad.

Terapias basadas en células madre para la ELA

Se han conseguido generar neuronas motoras *in vitro* a partir de células madre neurales (CMN), células IPS (del inglés "induced pluripotent stem cells" o células madre inducidas) y células ES o embrionarias. Se ha visto que estas neuronas establecían sinapsis funcionales con fibras musculares *in vitro*, y que extendían sus axones después de trasplantarlas en la médula espinal de ratas adultas con daños en neurona motora. Además, se formaron nuevas uniones neuromusculares y se observó una parcial recuperación de la parálisis. Después del trasplante de neuronas motoras maduras derivadas de células ES en los nervios tibiales de ratones adultos, se encontraron unidades motoras normales y una atenuación de la atrofia muscular.

Para que la terapia celular en la ELA sea un éxito en la clínica, hay que estudiar más a fondo algunas cuestiones experimentales:

- Debe demostrarse que las células pueden ser implantadas en múltiples sitios a lo largo de la médula espinal.
- Hay que determinar si las neuronas motoras derivadas de células madre se integran en los circuitos neuronales existentes de la médula espinal, si reciben señales reguladoras adecuadas y si son capaces de extender sus axones hasta reinervar los músculos afectados.
- Debe verificarse que las neuronas motoras implantadas se dirigen al lugar

correcto, según el fenotipo tratado (cervical, torácico o lumbar) y que la población final de neuronas se proyecte a músculos axiales o de las extremidades.

- Hay que demostrar que las neuronas motoras centrales que sufren degeneración en la ELA, como las corticoespinales, también pueden ser reemplazadas y ser devuelta, con efectividad, la función perdida.
- Por último, hay que averiguar si el ambiente biológico local de la médula espinal de los pacientes de ELA, el cual es hostil a las neuronas motoras, puede ser modificado. En este sentido ya se ha observado que en cultivo, las células gliales portadoras de una mutación genética causante de ELA, perjudican la supervivencia de neuronas motoras derivadas de células ES humanas. La modificación de células de la microglía y astrocitos puede ser necesaria si se quieren trasplantar neuronas motoras que duren. Se ha visto que el trasplante de precursores de astrocitos en la médula espinal en el modelo animal de ratón de ELA, atenuaba la pérdida de neuronas motoras y la pérdida de funciones asociada a la enfermedad.

A pesar de que el continuo progreso científico en las terapias de implantación de neuronas motoras derivadas de células madre es prometedor, hay mucho trabajo por hacer para que esta tecnología sea aplicada como tratamiento en la clínica.

El trasplante de células madre para neutralizar la pérdida de neurona motora por medio de la liberación de factores neurotróficos o que modifiquen la inflamación (que probablemente juegue un papel fundamental en la progresión de la enfermedad), es un objetivo más cercano y realista para la aplicación en la clínica. De hecho, la "compañía estadounidense de CMN", ha recibido el visto bueno para un ensayo clínico en el cual, se inyectarán CMN derivadas de fetos humanos en la región lumbar de la médula espinal de 12 pacientes con ELA, esperándose encontrar un efecto neuroprotector. Varios experimentos preclínicos apoyan esta idea:

- En experimentos donde se administraron derivados de células ES humanas, en el líquido cefalorraquídeo de ratas con daños en neurona motora, se encontró inducción de la recuperación motora a través de neuropro-

tección, como resultado de la producción de factores de crecimiento.

- La inyección intraespinal de CMN de ratón en modelos de ratón de ELA, da lugar a la formación de neuronas, retraso en el inicio y en el progreso de la enfermedad y protección de la neurona motora, probablemente a través de mecanismos dependientes de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) e IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1). Efectos similares se han encontrado después de la implantación en el modelo de ratón de la ELA, de CMN humanas modificadas que sobreexpresaban VEGF.
- Se ha visto que las CMN obtenidas de fetos humanos trasplantadas en la médula espinal de un modelo de rata de ELA, protegen a las neuronas motoras y retrasan el inicio de la enfermedad, probablemente como resultado de la liberación de factores neurotróficos como BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro).
- También, en el modelo de rata de la ELA, CMN humanas, secretoras de GDNF (factor neurotrófico derivado de células gliales), sobreviven a la implantación en la médula espinal y migran hacia áreas que han sufrido degeneración e incrementan la supervivencia de las neuronas motoras, aunque no mejoran las funciones musculares de las extremidades debido a fallos en la inervación muscular. Sin embargo, cuando se implantan células madre mesenquimales (CMM) humanas secretoras de GDNF en los músculos de las ratas, la función muscular mejora y la progresión de la enfermedad se retrasa. Comparado con la transferencia génica directa, una ventaja de la estrategia con células madre es que la producción de factores tróficos continúa incluso si la enfermedad y sus procesos destruyen las células endógenas. El trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) y CMN para modificar y mejorar el proceso de inflamación, ya ha alcanzado la fase clínica. Aunque la administración de CMH vía intravenosa en seis pacientes con ELA no ha repercutido en ninguna mejora clínica, las células derivadas resultantes se encontraron localizadas en los lugares de la patología, lo que les da un valor importante a la hora de secretar moléculas terapéuticas directamente en el lugar donde son necesarias. En otro estudio, a ratones modelo de ELA, se

les inyectó en la región lumbar, CMH humanas y se encontró una mejora de la inflamación, una reducción de la pérdida de neuronas y menor daño funcional. Estos resultados han servido para trasladar la estrategia a nueve pacientes, los cuales recibieron inyecciones intraespinales de CMH propias. Hay otros estudios con CMH donde se han realizado inyecciones intraespinales cervicales en trece pacientes. Estos dos ensayos han dado resultados clínicos beneficiosos, pero los datos sobre seguridad, dosis, supervivencia a largo plazo, diferenciación y eficacia funcional son insuficientes. Además, sin un grupo control, la certeza de una mejora clínica es débil. Por ello, son necesarios más estudios preclínicos para la aplicación definitiva en pacientes. Los investigadores, clínicos, organismos reguladores y éticos deben actuar juntos para lograr una traslación clínica responsable, de la investigación en células madre a una aplicación apropiada para pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

J Clin Invest. 2010 Jan;120(1):29-40.
Stem cells in human neurodegenerative disorders--time for clinical translation?
Lindvall O, Kokaia Z.
Laboratory of Neurogenesis and Cell Therapy, Wallenberg Neuroscience Center, University Hospital, Lund, Sweden. olle.lindvall@med.lu.se

AVANCES RECIENTES EN LA GENÉTICA DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Aunque los genes que causan la mayor parte de los casos de ELA son todavía desconocidos, en los últimos años se ha progresado mucho en la genética de la enfermedad. Se han encontrado genes mutados en pacientes como el de la superóxido dismutasa citosólica (SOD1), TARDBP (que codifica para la proteína TDP43) y FUS-TLS (un gen que sufre reordenamientos génicos en procesos neoplásicos – sarcomas y liposarcomas, de ahí su nombre “fused in sarcoma / Translocated in liposarcoma”) entre otros, que están ayudando a descubrir los mecanismos moleculares implicados en la degeneración de neurona motora y a dirigir las investigaciones futuras. El problema al que se enfrentan los investigadores es que no existe un patrón de mutaciones causante de la enfermedad

que sea extrapolable a la población total de enfermos. Por eso, se estima que hay otros factores genéticos y ambientales por descubrir, que contribuyen al desarrollo de la ELA.

SOD1

Es el gen que aparece mutado con más frecuencia (20% de los casos de ELA familiar o ELAF) y del que más mutaciones se han registrado (más de 140) y además ha permitido el desarrollo del modelo animal de la enfermedad (ratones transgénicos que sobreexpresan la versión mutante de la SOD1 humana). Los estudios que se han realizado para dilucidar el papel de esta importante enzima antioxidante en su forma mutada (claramente una ganancia de función tóxica y no una pérdida de la función normal de la proteína) han llevado a la propuesta de muchos mecanismos de acción en la ELA: toxicidad por acúmulo de radicales libres, formación de agregados proteicos, fallos en el transporte axonal y en la mitocondria, excitotoxicidad por glutamato o activación de la microglía. Además, se ha visto que el daño oxidativo puede llevar a un mal plegamiento de la SOD1 normal y por tanto a fallos en su funcionalidad. También se ha comprobado que la forma no mutante pero mal plegada de la SOD1 tiene un gran parecido bioquímico al de la SOD1 mutada. Así, pacientes con ELA esporádica (ELAE) con la SOD1 normal, podrían desarrollar ELA de manera similar a los pacientes con ELAF con la SOD1 mutada.

TARDBP

El reciente descubrimiento de mutaciones en el gen TARDBP (se han registrado alrededor de 30), que codifica para la proteína TDP43, ha sido sorprendente. Posee un dominio de unión a ARN por lo que se le atribuye un papel en la regulación del metabolismo del mismo. Además, se han encontrado cuerpos de inclusión en la neurona motora de pacientes con ELA con un alto contenido de dicha proteína, aunque la composición exacta de los agregados se desconoce. El resto de componentes, una vez caracterizados, podrán dar nuevas pistas sobre algunos de los mecanismos involucrados en la enfermedad. En los agregados, TDP43 aparece fragmentada de forma específica en la enfermedad ya que se acumula en muestras de pacientes con ELA o con demencia frontotemporal (DFT) pero no en controles o pacientes con otro tipo de demencias como el Alzheimer. Es intere-

sante señalar que las mutaciones encontradas en el gen TARDBP suponen un 3% de los casos y aparecen casi exclusivamente en el extremo C-terminal y en igual proporción tanto en ELAF como en ELAE, a diferencia de las mutaciones en la SOD1 que son mucho más frecuentes en ELAF y pueden encontrarse a lo largo de todo el gen. El impacto funcional de las mutaciones en TARDBP no ha sido establecido por completo, aunque se ha señalado que algunas de las mutaciones registradas hacen que aumente el potencial de TDP43 a ser fosforilado en el extremo C-terminal.

FUS

Se han registrado 16 mutaciones de este gen en pacientes con ELA y al igual que TARDBP, son predominantes en el extremo C-terminal. La proteína codificada tiene dominios de unión tanto a ARN como a ADN, desarrollando funciones en el procesamiento del ARN y en la reparación en respuesta al daño en el ADN. En concreto, es capaz de bloquear la traducción local de proteínas uniéndose a segmentos de ARN/ADN en regiones promotoras de genes regulados por radiaciones ionizantes. Se ha planteado la hipótesis de que mutaciones en FUS lleven a la pérdida de esta función y por tanto no se pararía la traducción de estos genes. Se produciría un exceso de proteína que terminaría por formar agregados locales en las dendritas de la neurona motora, saturando el sistema de limpieza del proteasoma. Como consecuencia, la neurona motora moriría.

OTROS GENES

Se han encontrado y se están buscando otros genes que tienen función parecida a TARDBP y FUS (como ANG o SETX) y/o que tengan relación con el gen SOD1, particularmente en loci cuyos genes no han sido identificados aun. Los "Genomewide Association Studies" o GWAS (estudios de asociación genética de amplio rango) son estudios de multitud (cientos o miles) de muestras de ADN de pacientes con ELA que se comparan con multitud de muestras de ADN de personas sin enfermedad neurodegenerativa (controles) mediante el hallazgo de polimorfismos de un único nucleótido a lo largo de toda la secuencia del genoma humano en ambos grupos. En estos estudios se hallan todos aquellos polimorfismos cuya presencia es estadísticamente significativa en uno de los dos grupos

(el de los pacientes o el control). Mediante su realización se ha conseguido genotipar varios polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) asociados a ELA y se han identificado algunos genes interesantes como DPP6, FLJ10986 e ITPR2, que podrán empezar a ser examinados como factores importantes en la degeneración de la neurona motora.

Curr Neurol Neurosci Rep. 2009 May;9(3):198-205. Valdmanis PN, Daoud H, Dion PA, Rouleau GA. Center of Excellence in Neuromics of the CHUM Research Center and the Department of Medicine, University of Montreal, 1560 Sherbrooke Street East, Room Y-3633, Montreal QCH2L4M1, Canada.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL ARN EN LA ELA

Introducción

En los últimos años se ha avanzado mucho en la comprensión de los mecanismos moleculares que acontecen en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), pero todavía queda un largo camino por recorrer. Actualmente, a la ELA se la considera una enfermedad degenerativa multisistémica (la degeneración de los lóbulos temporales y frontales ocurre en un porcentaje significativo de pacientes con ELA y da lugar a uno o más síndromes de disfunción frontotemporal).

Esta heterogeneidad fenotípica de la clínica de la ELA se queda pequeña en comparación con su heterogeneidad biológica, reflejada en parte por el extenso número de variantes genéticas de la enfermedad reconocidas hoy día: la ELA familiar (ELAF), esporádica (ELAE) y juvenil (ELAJ).

La pérdida de neuronas motoras en la ELA es la culminación de múltiples anomalías biológicas como descomposición de las proteínas que forman el citoesqueleto, disfunción mitocondrial, fallos en la homeostasis del calcio y glutamato y daño oxidativo. La participación de células no neuronales (como la microglía y astrocitos) en el proceso de la enfermedad, señala una necesidad de ver a la ELA como un trastorno donde se ven afectados múltiples tipos celulares, no sólo neuronas motoras. Los agregados proteicos intracelulares son una de las características más comunes encontradas en la ELA. Éstos pueden estar formados por una o más proteínas de los filamentos intermedios (proteínas de los

neurofilamentos o NF), α -internexina o periferina, proteínas 14-3-3 (familia de proteínas especialmente abundante en sistema nervioso central), superóxido dismutasa citosólica (SOD1), "TAR DNA binding protein of 43 kDa" o TDP43, y la recientemente descubierta "fused in sarcoma" o FUS.

Es interesante señalar, que el repertorio de proteínas que unen ARN mensajero (ARNm) que son capaces de unir y modular la estabilidad de los ARNm de los NF, incluyen muchas proteínas que no sólo se conocen por formar parte de los agregados proteicos intraneuronales en la ELA, sino también, porque están asociadas con variantes específicas de ELAF. Debido a que las alteraciones en el metabolismo del ARN y las alteraciones en la expresión de las proteínas del citoesqueleto son aspectos cada vez más importantes en la biología de la ELA, ha llegado la hora de examinar que la alteración en el procesamiento del ARN desde la transcripción génica hasta su degradación (metabolismo del ARN), contribuye a la degeneración de la neurona motora en la ELA.

Algunos aspectos fundamentales sobre el metabolismo del ARN

La célula es capaz de dirigir la síntesis de determinadas proteínas al lugar concreto donde son necesarias (modelo de la traducción asimétrica de proteínas), mejorando la precisión espacial de la traducción, la regulación post-transcripcional de las proteínas sintetizadas y la expresión génica. Éste proceso es dependiente del transporte del ARNm por parte de unas estructuras llamadas gránulos de ARN o complejos ribonucleoproteicos (RNP) que mantienen al ARNm en estado quiescente, hasta que se localizan en el lugar adecuado y se producen los cambios necesarios para activar la traducción. Éste es un proceso que está ganando importancia, ya que se sugiere que fallos en el mismo, están detrás de los mecanismos que llevan a la neurodegeneración.

Los complejos RNP están formados por subunidades ribosomales, factores de traducción, enzimas, helicasas, proteínas de soporte o "scaffold", motores moleculares y proteínas de unión a ARN o "RBPs", por sus siglas en inglés.

En la neurona madura, existen tres tipos de complejos RNP, incluyendo los gránulos de transporte (mantienen el ARNm en un estado silenciado, de forma que es traduccionalmente inactivo), gránulos de estrés (secuestran

el ARNm y lo mantienen inactivo cuando se detectan daños en la neurona) y los gránulos de degradación (también llamados cuerpos P, cuya función es degradar ARNm).

La degradación de ARN está también regulada por los micro ARN (miARN). Son moléculas de ARN de una sola cadena cuyos transcritos (pri-miARN o transcrito primario del micro ARN, con forma de horquilla debido a apareamientos internos), proceden de regiones no codificantes de ADN o de regiones intrónicas. Éstos, son procesados por la proteína Drosha, que elimina parte de los extremos 3' y 5', dando lugar al pre-miRNA (precursor del miARN). Después, es exportado desde el núcleo al citosol, donde las proteínas Dicer y TRBP cortan la cabeza de la horquilla, dando lugar a una estructura bicatenaria con algunas regiones con apareamientos internos. Por último, la proteína RISC separa ambas cadenas, dando lugar a una molécula de miARN (la cadena restante es degradada), funcionalmente activa. Ésta, se unirá por medio de la proteína Ago, al complejo RNP. Si el miARN es perfectamente complementario a una región de un ARNm dado, apareará con él y será degradado. Si ésta complementariedad no es del todo exacta, apareará sólo en algunas regiones, no destruyendo el ARNm, pero sí impidiendo que se traduzca. En ambos casos, no se podrá dar la síntesis de la proteína codificada en el ARNm afectado. A pesar de lo anterior, se ha visto que algunos miARN pueden aumentar la actividad traduccional del ARNm diana. Una característica importante de los miARN es que una sola molécula puede interactuar con varias especies distintas de ARNm, lo que aumenta su capacidad. Los miARN son muy abundantes, juegan un papel fundamental en la regulación del desarrollo neuronal y están implicados en la neurodegeneración. Fallos en su expresión están relacionados con muchos estados patológicos humanos. Las proteínas TDP43 y FUS, cuyas mutaciones están asociadas a ELAF, se asocian con Drosha en los complejos de procesamiento de pre-miRNA.

Alteración en el metabolismo del ARN en la ELA

Un número cada vez mayor de trastornos degenerativos, incluida la ELA, están asociados a alteraciones en el metabolismo del ARN. Éste incluye la transcripción génica, la formación de gránulos para la estabilización, degradación y transporte del ARN y el proceso de traducción y su regulación.

TRANSCRIPCIÓN GÉNICA

A este nivel de regulación del metabolismo del ARN, se incluyen genes que actúan sobre la expresión génica o tasa de transcripción. De los asociados a la ELA, destacan el de la Angiogenina y el de la Senataxina.

Angiogenina (ANG)

Mutaciones en el gen ANG están asociadas con algunas formas de ELAF y se cree que dan lugar a alteraciones en la transcripción. Se ha visto que la versión no mutante aumenta la supervivencia del modelo animal en ratón de la ELA. Esta proteína se encuentra tanto en el citoplasma como en el núcleo de las neuronas motoras y tiene actividad ribonucleasa, estando implicada en la regulación del metabolismo del ARN. Puede promover la transcripción de ARN ribosomal (ARNr) y además activarse, por medio de mecanismos de estrés, como nucleasa de ARN de transferencia (ARNt) inhibiendo la traducción de proteínas. Aunque el mecanismo de degeneración neuronal inducido por mutaciones en ANG no ha sido definido, se deben considerar la disminución de la actividad ribonucleolítica o fallos en la translocación de la proteína al núcleo como posibles mecanismos.

Senataxina (SETX)

Mutaciones en este gen están asociadas tanto a degeneración de neurona motora como cerebelosa. Si la mutación se hereda de manera dominante, se desarrolla una lenta neuropatía motora progresiva con signos piramidales, mientras que si se hereda de manera recesiva, se desarrolla una severa ataxia cerebelosa con apraxia oculomotora. Esta proteína tiene actividad helicasa y de unión a ARN, estando implicada en la regulación del metabolismo del ARN. Una nueva mutación (Thr1118Ile) ha sido recientemente asociada con un caso de ELAE, de forma que el fenotipo asociado a mutaciones en SETX se ha expandido, incluyendo a la ELA clásica. Los mecanismos moleculares mediante los cuales este gen mutado da lugar o contribuye a desarrollar la enfermedad no se conocen, aunque se ha postulado que tienen que ver con la disminución de la actividad helicasa (involucrada en la modificación de la estructura de la cromatina, necesaria para iniciar la transcripción de genes) u otros pasos relacionados con el procesamiento del ARN.

FORMACIÓN DE GRÁNULOS DE ARN Y ESTABILIZACIÓN DE ARNm

Se incluyen a este nivel, genes que regulan la estabilidad del ARNm o genes cuyos

ARNm tienen alterada su vida media. Destacan NFL, TDP43 y FUS.

Alteraciones en la estabilidad del ARNm de NFL (neurofilamentos grandes)

En muestras de médula espinal de pacientes con ELA, se ha visto que el ARNm de las proteínas de los NFL, se degrada más rápidamente de lo normal. Esto sugiere que una o más de las proteínas que activan la transcripción de estos genes, que se expresan con normalidad en pacientes control, están ausentes o se expresan menos en las muestras de ELA. Esto, sumado a que las versiones mutantes de la SOD1, proteínas 14-3-3 y TDP43 pueden alterar la estabilidad de los ARNm de los NFL, concuerda con la aparición de inclusiones intraneuronales en la médula espinal. Parece ser que las alteraciones en las interacciones entre los factores trans-activadores del ARNm de los NFL y sus respectivos elementos cis-activadores son relevantes en el desarrollo de la degeneración de la neurona motora. Además, se han encontrado agregados proteicos de las proteínas de los NFL.

Relación de TDP43 con las RNPs y formación de agregados

Esta proteína de unión a ADN y ARN, se ha encontrado en los agregados proteicos formados en la neurona motora tanto en la ELA como en la demencia frontotemporal. Normalmente, TDP43 es mucho más abundante en el núcleo celular que en el citoplasma, pero en estas dos enfermedades los niveles citosólicos son muy elevados y terminan por formarse agregados. La evidencia más clara de que existe relación entre este fenómeno y la neurodegeneración, son los numerosos casos de ELAF y ELAE en los que se ha encontrado TDP43 mutado. Los estudios sobre esta proteína dan una idea del importante y variado rol que puede jugar en el metabolismo del ARN, desde la regulación del tráfico del ARNm hasta su traducción. Su estructura primaria es característica de algunas RNPs implicadas en la regulación del splicing, tiene 11 variantes de splicing, es de expresión ubicua y puede regular la expresión génica mediante varios mecanismos. En respuesta a daño neuronal, TDP43 se asocia a gránulos de estrés, contribuyendo a mantener un estado de silenciamiento génico. Si el daño es muy severo, puede encontrarse asociada a cuerpos-P, favoreciendo su acción de degradación de ARNm.

Además, se ha visto que TDP43 puede unirse al ARNm de los NFL alterando su estabilidad. Esto podría ser causa de la formación de los agregados de NFL en la ELA.

Por último, el hecho de que TDP43 forme parte de las RNPs de silenciamiento, ha llevado a los investigadores a estudiar su asociación a los gránulos de transporte. La participación de TDP43 en este proceso de dirigir al ARNm a su lugar de traducción correcto, ha sido demostrada recientemente. Todo esto afirma el papel tan importante de esta proteína en la estabilidad y correcta regulación del metabolismo del ARN.

FUS

La proteína FUS une tanto ADN como ARN y también ha sido encontrada en algunas formas de ELAF formando agregados intracitoplasmáticos en neurona motora. Contiene motivos de reconocimiento de ARN similares a TDP43 y es componente de la RNP involucrada en el splicing de pre-ARNm y la exportación de ARNm maduro al citoplasma. Debido a su reciente asociación a la ELA, no se conoce muy bien su mecanismo patogénico, pero se sabe que se asocia a Drosha, lo que sugiere una función en el procesamiento de miARN.

TRANSPORTE DEL ARN

Mutaciones en proteínas del Axón
El transporte del ARN por las RNPs de transporte, asegura que se traduzca en el lugar donde la proteína se necesita. Para ello, la RNP viaja por el citoesqueleto en un proceso llamado transporte axonal, donde son importantes dos proteínas que interactúan entre sí, la Dinactina y Dineína. Alteraciones en dicho transporte han sido directamente implicadas en la degeneración de neurona motora. Mutaciones en la cadena pesada de la Dineína están asociadas con una neuropatía motora progresiva y fallos severos en el transporte axonal retrógrado. Mutaciones en Dinactina derivan en fenotipos de neurona motora variables, incluyendo la demencia frontotemporal y la ELA. El mecanismo que lleva a estas enfermedades, a través de mutaciones en estas proteínas es desconocido.

TRADUCCIÓN DEL ARN

Se conoce muy poco sobre esta etapa en la ELA pero cada vez se le está dando más importancia a este nivel del metabolismo del

ARN en la neurodegeneración. La oxidación del ARN puede llevar a reducir la tasa de traducción de los ARNm o producir proteínas aberrantes o defectivas. Tanto en ELAE como en ELAF, entre el 6 y el 10% de los ARNm de la corteza motora y la médula espinal están oxidados. La oxidación del ARN precede al desarrollo de daño en neurona motora de los ratones transgénicos que sobreexpresan la SOD1 mutada. Entre las especies de ARNm afectadas, las asociadas a funciones mitocondriales y del citoesqueleto, composición ribosomal y citosólica, son las de mayor riesgo. Todos estos estudios sobre la alteración del metabolismo del ARN en la ELA, sin duda servirán para dirigir con mayor éxito los esfuerzos en la investigación médica para el mejor conocimiento de la enfermedad y el desarrollo de terapias más efectivas.

J Neurol Sci. 2010 Jan 15;288(1-2):1-12. Epub 2009 Oct 18.
Strong MJ.
Molecular Brain Research Group, Robarts Research Institute, London, Ontario, Canada. mstrong@uwo.ca

MUTACIONES EN EL GEN ESPATACSINA CAUSAN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA JUVENIL AUTOSÓMICA RECESIVA

La paraplejía espástica autosómica recesiva con cuerpo calloso fino (PE-CCF), se caracteriza clínicamente por espasticidad progresiva de los miembros inferiores, con daño cognitivo y cuerpo calloso fino (observado en el escáner). Mutaciones del gen de la espatacsina (SPG11) son la causa más común de esta enfermedad.

La esclerosis lateral amiotrófica juvenil autosómica recesiva (ELAJ-AR) tiene una clínica con espasticidad de miembros y músculos faciales, con amiotrofia distal de manos y pies. Además, está acompañada de una progresión lenta de los síntomas con casos de supervivencia de más de tres décadas.

Las similitudes entre estas dos enfermedades han llevado a los investigadores a buscar mutaciones (mediante secuenciación génica) en el gen SPG11 y otros genes relacionados con ELA en 25 familias con miembros con ELAJ-AR pero no con PE-CCF, no relacionadas entre sí. Como controles, se han utilizado muestras de voluntarios sanos de orígenes étnicos dis-

tintos (300 Caucásicos, 200 Brasileños, 200 Japoneses y 200 Turcos).

De las 25 familias estudiadas, 10 de ellas tienen mutado el gen SPG11 y además los padres de los individuos afectados muestran consanguinidad (primos de primer grado). La procedencia de dichas familias es mayoritariamente italiana, pero se han detectado también en familias de Brasil, Canadá, Japón y Turquía, lo que muestra una distribución global de individuos con ELAJ-AR ligada al locus SPG11. El inicio medio de la enfermedad fue de 16,3 años y la media de edad de los individuos, a la hora de hacer el estudio fue de 50,6 años.

El fenotipo de los pacientes con ELAJ-AR es diferente al de la PE-CCF, excluyéndose el diagnóstico de ésta aún estando mutado el gen SPG11. Esto sugiere que el efecto patológico de SPG11 mutado pueda ser distinto al de la ELA clásica, similar a las variantes de ELA de larga supervivencia.

Muchas de las proteínas conocidas involucradas en la paraplejía espástica tienen una función biológica en el transporte axonal, tráfico de membrana o biogénesis mitocondrial. Además, la espatacsina se expresa de manera ubicua en todo el sistema nervioso. Por lo tanto, que SPG11 esté implicado en la patología de la neurona motora inferior no es ninguna sorpresa. Sin embargo, todavía no se sabe por qué algunas mutaciones en este gen dan lugar a una clínica de ELA.

Estos hallazgos indican que el espectro clínico causado por mutaciones en SPG11 es mucho más amplio de lo que se conoce, desde PE-CCF hasta ELAJ. La pregunta que queda hacerse es si las variantes genéticas de SPG11 juegan algún papel en el inicio y progresión de la ELA común o en otras formas de ELA.

ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

El grupo de investigadores del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Melbourne (Australia), en colaboración con el Instituto Howard Florey en Victoria (Australia), dirigidos por la profesora Julie Atkin, ha abierto una línea de investigación centrada en el denominado "estrés de retículo endoplásmico" que persigue aportar datos esclarecedores sobre la patofisiología de la esclerosis lateral amiotrófica así como la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

El retículo endoplásmico (RE) es un orgánulo membranoso implicado en la síntesis, el plegamiento, las modificaciones postraduccionales y el transporte de las proteínas recién sintetizadas. El RE "garantiza" la calidad de las proteínas que, finalmente, es crucial para el correcto funcionamiento de la célula. El concepto "estrés del retículo endoplásmico" hace referencia a situaciones en las que el RE sufre alteraciones en su funcionamiento debidas, por ejemplo, a cambios en la homeostasis del calcio en su interior ó a la acumulación de proteínas erróneamente plegadas. En este estado la célula dispone de un mecanismo de compensación (homeostático) conocido como unfolded protein response (UPR) que podemos encontrar descrito en revisiones de estos años previos (Paschen et al, 2001; Breckenridge et al, 2003; Rao et al, 2004). De forma general diremos que este mecanismo incluye la activación de determinadas chaperonas (proteínas cuya función es la de ayudar al plegamiento de otras proteínas recién formadas), la degradación de las proteínas erróneamente plegadas y la inhibición de la síntesis proteica para reducir la carga en el RE. Aunque inicialmente la respuesta UPR juega un papel protector, si se prolonga en el tiempo pone en marcha una maquinaria específica, CHOP y caspasa 4/12, que lleva a la muerte celular por apoptosis.

Una característica común de la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas es la acumulación y depósito de proteínas mal conformadas (Ross et al, 2004). En la esclerosis lateral amiotrófica se han descrito inclusiones proteicas en las neuronas motoras afectadas.

Los experimentos llevados a cabo por la profesora Atkin y colaboradores determinan que la UPR aparece como un suceso temprano en ELA. PDI (Protein disulphide isomerase) es una chaperona que se induce durante el estrés de RE; es el prototipo de una familia de 19 chaperonas que contienen el mismo sitio activo y que, además de poseer una actividad chaperona de tipo general, es el grupo de enzimas responsable de la formación e isomerización de enlaces disulfuro. Los niveles de PDI aparecen elevados en a) médula espinal lumbar en los ratones SOD1-G93A (Atkin et al, 2006) y, b) médula espinal de pacientes con enfermedad esporádica (Atkin et al, 2008), lo que permite suponer que el estrés de retículo endoplásmico juega un papel central en la patofisiología de todas

las ELA. PDI además colocaliza con las inclusiones citoplásmicas y, en ensayos in vitro, previene la agregación de SOD1. Todos estos datos preliminares han llevado a los autores a considerar a PDI como a) posible diana terapéutica y b) marcador de la enfermedad.

PDI: ¿biomarcador de ELA?

Se han determinado los niveles de PDI en líquido cefalorraquídeo (CSF) de pacientes que se encontraban en diferentes estadios de la enfermedad así como en ratas transgénicas SOD1G93A. Se refiere un aumento importante (4 veces, $p < 0.01$) de los niveles de PDI en la fase presintomática de la enfermedad en el CSF de las ratas SOD1G93A. En las muestras de pacientes los niveles de la proteína PDI aumentaron con el curso de la enfermedad. Estos datos sugieren que PDI podría ser considerado un nuevo marcador de la enfermedad.

PDI: ¿diana terapéutica?

PDI es un mecanismo protector de la célula y es inducido por la acumulación de proteínas mal conformadas a lo largo de la enfermedad. Se han realizado análisis más específicos de esta proteína y se ha visto que, tanto en las muestras de médula espinal de los pacientes como en las del modelo animal, sufre una modificación química (nitrosilación) que la mantiene inactiva. Esta inactivación puede ser decisiva en el desarrollo de la enfermedad y es por ello que este grupo está ensayando algunos fármacos que modulan la actividad de PDI.

Estos son los resultados presentados en el Symposium de Berlín por el grupo de investigación mencionado. Sólo añadir que no es éste un estudio aislado en cuanto a la vinculación del metabolismo de las proteínas y, en concreto, de la disfunción de las chaperonas con la enfermedad (existen algunas revisiones como la de Mohit RJ et al, 2008). En la sesión de posters se presentó el resultado de una colaboración entre un grupo canadiense y un grupo francés respaldada por una compañía farmacéutica en la que se han ensayado, en cultivos celulares primarios, algunos inhibidores de la chaperona hsp90 con resultado de neuroprotección. Algunas de estas moléculas van a ser ensayadas en el modelo animal de la enfermedad.

Bibliografía:

1. Paschen W and Frandsen A (2001) Endoplasmic reticulum dysfunction a common denominator for cell injury in acute and degenerative diseases of the brain? *J. Neurochem.* 79: 719–725

2. Breckenridge DG, Germain M, Mathai JP, Nguyen M and Shore GC (2003) Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene* 22: 8608–8618

3. Rao RV, Ellerby HM and Bredesen DE (2004) Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. *Cell Death Differentiation* 11: 372–38

4. Atkin J D, Farg MA, Turner BJ, Tomas D, Lysaght JA, Nunan J, Rembach A, Nagley P, Beart PM, Cheema SS, Horne MK (2006) Induction Of The Unfolded Protein Response In Familial ALS And Association Of Protein Disulfide Isomerase With SOD1. *J Biol Chem* 281 (40): 30152-65

5. Atkin J D, Farg MA, Walker AW, Mcclean C, Tomas D, Horne MK (2008). Induction Of The Unfolded Protein Response In Human Sporadic ALS. *Neurobiol Of Disease* 30: 400-407

6. Ross A and Poirier MA (2004) Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* Jul;10 Suppl:S10-7.

7. Mohit Raja Jain , Wei-wen Ge , Stella Elkabes and Hong Li, Dr. (2008) Amyotrophic lateral sclerosis: protein chaperone dysfunction revealed by proteomic studies of animal models. *Proteomics:clinical application* Vol 2 Issue 5, Pages 670-684

PRIMERAS PRUEBAS SOBRE LA SEGURIDAD DE TERAPIAS CON CÉLULAS MADRE EN ENM

Se han inyectado células madre neurales directamente en la médula espinal de pacientes Norteamericanos con ENM, como parte del primer estudio clínico riguroso para certificar la seguridad de las terapias con células madre para este tipo de enfermedades. Este estudio no pretende establecer la efectividad de la terapia (aunque se tiene la esperanza de que las células inyectadas aumenten la supervivencia neuronal), sino que el objetivo es únicamente verificar si se puede trabajar con seguridad para el enfermo, con ellas. Los pacientes estarán monitorizados durante mucho tiempo, por lo que no se esperan resultados al menos, hasta dentro de dos años.

Otro estudio clínico con el mismo objetivo, ha sido aprobado en Estados Unidos. En este caso, se va a probar la seguridad con células madre hematopoyéticas (procedentes de la médula ósea) para el tratamiento de ENM. Serán extraídas del paciente, modificadas en los laboratorios y devueltas al enfermo mediante punción lumbar. Otros estudios similares se iniciaron en Murcia, España, hace aproximadamente 2 años.

Para profundizar en este tema, pueden visitar la página de la asociación británica de ELA: http://www.mndassociation.org/research/news_in_research/stem_cell_safety.html

NUEVOS FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS EN LA ELAE

Un estudio genético mundial reciente, ha identificado tres variaciones genéticas que incrementan el riesgo de desarrollar ENM. Se han comparado muestras de ADN de 4.855 pacientes con ELAE (ELA esporádica) con muestras de ADN de 14.953 personas no afectadas, como controles, procedentes de toda Europa y América. Tener estas variaciones genéticas, no significa que se vaya a desarrollar la enfermedad. Los investigadores creen que ésta es causa de la combinación del estilo de vida y factores genéticos y ambientales, por lo que las variaciones encontradas sólo supondrían un factor de riesgo más, a sumar entre los anteriores. En cualquier caso, todavía no se sabe en qué grado estas variaciones incrementan el riesgo de desarrollar ENM. La primera variación genética encontrada, está situada en el gen UNC13A, que se encarga de regular la liberación de neurotransmisores en la unión neuromuscular. Errores en este sistema ya habían sido propuestos como posible causa del desarrollo de ENM, siendo este estudio acorde con la teoría.

Las otras dos variaciones genéticas están asociadas a funciones menos claras, aunque ya habían sido relacionadas con la forma familiar de la ELA y con la demencia frontotemporal, lo que puede dar pistas a los investigadores para resolver el problema. Para profundizar en este tema, pueden visitar la página de la asociación británica de ELA: http://www.mndassociation.org/research/news_in_research/genetic_risk_factors.html

ENCONTRADA UNA VARIACIÓN GENÉTICA QUE LLEVA A UN INICIO MÁS TEMPRANO DEL DESARROLLO DE ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA

Una variación genética recientemente descubierta parece aumentar el riesgo de desarrollar ENM y además de que el inicio de la misma se adelanta al menos una década. Los investigadores han estudiado los mecanismos de la biosíntesis de una proteína llamada Cromogranina B (CHGB), que había sido relacionada en estudios anteriores con la ENM. Se ha encontrado que los pacientes tienen una alteración significativamente más frecuente en este gen que la población control, sugiriéndose un incremento asociado del riesgo de desarrollo de la enfermedad. También se ha visto que hay diferencias étnicas sutiles que alteran de alguna manera el impacto de la variación. Es interesante señalar, que las personas con ENM que además tenían la variación, habían experimentado los primeros síntomas un promedio de 7 años antes de los que no la tenían. Es la primera vez que los investigadores encuentran que una variación genética concreta, puede influir en la edad del comienzo de la enfermedad. Al igual que las otras variaciones encontradas, ésta se considera un factor de riesgo y no es suficiente para desarrollar la enfermedad por sí sola, debiéndose dar una serie de factores determinados. De hecho, se encontró dicha variación en muchas personas sanas. De todas formas, el descubrimiento ayudará a los investigadores

a entender y desarrollar un tratamiento efectivo para la ENM.

Para profundizar en este tema, pueden visitar la página de la asociación británica de ELA:

http://www.mndassociation.org/research/news_in_research/gene_variation_leads.html

UN PACIENTE RECIBE EL PRIMER TRATAMIENTO ANTISENTIDO "ISIS-SOD1rx" EN FASE CLÍNICA 1

Las técnicas antisentido se usan para desactivar genes causantes de enfermedad o indeseados, de manera que la proteína codificada por dicho gen, no se sintetiza. ISIS-SOD1rx es un fármaco antisentido diseñado para inhibir la producción de la SOD1. Esta terapia será la primera que administre directamente en el sistema nervioso central un inhibidor de la síntesis de la SOD1, cuya forma mutante causa el 20% de los casos familiares de ELA. Actualmente, el estudio está en fase 1, donde se verificará la seguridad, tolerancia y farmacocinética del ISIS-SOD1rx en pacientes con ELAF.

Para profundizar en este tema, pueden visitar la página de la asociación americana de ELA:

<http://www.alsa.org/research/article.cfm?id=1594&CFID=2595372&CFTOKEN=8bcd5d572e1ebb7f-37F09D5D-188B-2E62-8082890471BF9CA5>

EL FÁRMACO "ZENVIA" MEJORA LOS SÍNTOMAS EMOCIONALES EN LA ELA

Zenvia es el nombre de un fármaco experimental desarrollado para controlar las expresiones emocionales no deseadas asociadas a las anomalías neurológicas como en la afectación pseudobulbar. Éste es un fenómeno que se observa también en algunos casos de pacientes con ELA y de esclerosis múltiple. Los resultados anunciados a finales de 2009 (pertenecientes a la fase 3 del ensayo clínico, donde también han participado pacientes con ELA), muestran que el fármaco es seguro y que realmente reduce dichos episodios emocionales. Se está viendo la posibilidad de su comercialización, que llegaría para finales de 2010.

Para profundizar en este tema, pueden visitar la página de la asociación de distrofia muscular americana:

<http://quest.mda.org/news/als-research-zenvia-improves-emotional-symptoms-als>

DESCONEXIÓN DEL SISTEMA INMUNE COMO TERAPIA PARA LA ELA

Investigadores en ELA han observado que la interrupción de un mecanismo concreto del sistema inmune, que se ha visto sobreactivado en el ratón modelo de ELA, reduce la progresión de la enfermedad en los animales. Se ha utilizado un anticuerpo llamado ALSTDI-00846, que interfiere en la interacción de dos importantes moléculas del

sistema inmune (CD40 y su ligando), de forma que el ratón aumenta su supervivencia. Los ratones tratados, antes de que aparecieran los primeros síntomas de la enfermedad, perdieron peso más lentamente, desarrollaron los síntomas más tarde y aumentaron su supervivencia en comparación con los ratones no tratados. Por contra, cuando se administró el anticuerpo a ratones que ya padecían la enfermedad (80 días después de la aparición de los síntomas) no se observó ninguna mejora, por lo que sólo es útil cuando se administra prematuramente. Esto es un problema a la hora de su uso como fármaco, ya que actualmente sólo se puede diagnosticar cuando la enfermedad ha progresado un tiempo. Sin embargo, y teniendo en cuenta los esfuerzos de los investigadores en hallar test diagnósticos más tempranos, la anti-ligando de CD40, es una terapia potencial para tratar la ELA que deberá ser estudiada con más profundidad para su traslación al paciente. Además, hay que tener en cuenta que los ratones del estudio desarrollan una forma de ELA de progresión muy rápida, por lo que pacientes con progresión lenta, podrían encontrar mejoras con esta terapia.

Para profundizar en este tema, pueden visitar la página de la asociación de distrofia muscular americana:

<http://quest.mda.org/news/als-research-disconnecting-immune-system>

EL PROMETEDOR ALCANCE DE LA SECUENCIACIÓN EXÓMICA

De manera general y en ELA, un estudio genómico mundial, compara el genoma de un gran número de pacientes diagnosticado de ELAE con el genoma de individuos neurológicamente normales, en busca de diferencias en las secuencias de ADN que estén asociadas a la enfermedad. Hasta la fecha, se han descubierto regiones de ADN prometedoras, importantes en ELAE. El siguiente paso es la secuenciación exómica (nuevo término referido a la secuenciación exclusiva de exones, la parte del ADN que forma ARN maduro y por tanto la susceptible a dar proteínas) para la identificación de mutaciones en los casos de ELAF. Esta nueva técnica permite secuenciar rápidamente (en menos de un mes, en comparación con la secuenciación de todo el genoma, que dura un año) el 1% del genoma humano, que es el que codifica proteínas y donde se encuentra el 85% de las mutaciones halladas en ELAF. Actualmente se conocen tres genes principales que causan ELAF, llamados SOD1, TDP43 y FUS. Juntos, son la causa de alrededor de un tercio de todos los casos familiares, lo que significa que hay más genes relacionados con la ELA por descubrir. La identificación de estos genes tendrá un gran impacto, no sólo en términos médicos, sino también en la comprensión de la patología y sus mecanismos moleculares. Gracias a todo esto 2010 será un año muy señalado en la investigación en ELA. Noticia publicada por Bryan J. Traynor, M.D., del labora-

torio de neurogenética (NIA), perteneciente al instituto de salud americano, dentro de la página web de la asociación americana:

http://www.alsa.org/files/pdf/RAT_Spring_10.pdf

RESULTADO FINAL ENSAYO TALAMPANEL

Prof. V. Meiniger, presidente del comité conductor del proyecto.
18/05/2010
Comunicación a la Red Investigadores/pacientes

Tuvimos ayer los datos definitivos del protocolo ALSTAR que estudió el efecto del Talampanel a dosis alta y baja contra placebo. El análisis primario pretendía mostrar una diferencia en la pendiente de degradación de la escala ALSFRS-R. Este análisis no mostró ninguna diferencia entre ambos grupos de tratamiento y placebo. Los análisis secundarios, particularmente la comparación de la mortalidad en los diferentes grupos de tratamiento, tampoco mostró diferencias significativas. Las diferencias observadas en los efectos secundarios son de tipo somnolencia y mareos, que eran más importantes en los grupos tratados y sobre todo entre los pacientes que habían tomado una dosis alta de Talampanel. Estamos particularmente afligidos por este resultado, porque teníamos mucha esperanza sobre este tratamiento. Particularmente agradecemos a los pacientes y su familiares que nos permitieron llevar a cabo este estudio.

JORNADA CIENTIFICA SOBRE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Con motivo del Día Mundial contra la ELA
21 de junio de 2010
Organizada conjuntamente por:
Unidad de ELA del Hospital Carlos III de Madrid,
ADELA, Asociación Española de ELA, y
FUNDELA, Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la ELA
PROGRAMA
10.10: Apertura de Jornada
D. Fernando Carrillo Arias, Director Gerente del Hospital Carlos III
10.20: Presentación del Día Mundial
Dña. Adriana Guevara de Bonis, Presidenta de ADELA
10.30: Alternativas terapéuticas para el tratamiento de la ELA
D. Augusto Silva González, Investigador Científico del Centro Superior de Investigaciones Científicas
11.15: Situación actual de los cuidados paliativos y necesidades de los pacientes de ELA
Dña. M^a Teresa García-Baquero Merino, Coordinadora Regional de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid
12.00: Descanso
12.15: Avances recientes en el conocimiento y tratamiento de la ELA
D. Jesús S. Mora Pardina, Director de la Unidad de ELA del Hospital Carlos III
13.00: Mesa Redonda y Preguntas
13.30: Clausura de Jornada
Dña. Yolanda Fuentes Rodríguez, Directora Médico del Hospital Carlos III
Lugar:
Salón de Actos del Hospital Carlos III
c/ Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid.