

# FUNDELA

# Boletín Científico 25

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos referentes a los últimos avances de la investigación, tratamientos sintomáticos y cuidados al paciente con ELA. Se envía periódicamente a más de 380 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.info](http://www.fundela.info)  
FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene este boletín.

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

#### **ALTERACIONES MITOCONDRIALES EN FIBROBLASTOS DE PACIENTES CON ELA**

Objetivo: analizar distintos aspectos de la disfunción mitocondrial en fibroblastos de pacientes con ELA. Tanto con mutaciones en el gen SOD1 como en otros sin mutaciones en dicho gen, a fin de valorar si existen diferencias que permitan orientar un posterior estudio genético de otros genes candidatos.

#### **INDICADORES DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ELA Y SU IMPLICACION EN LA FUNCION DE RECURSOS Y SERVICIOS DE APOYO INTERDISCIPLINAR.**

Objetivo: Evaluación de las limitaciones en el funcionamiento y la actividad de personas con ELA para determinar necesidades y sistemas de apoyo que reduzcan su discapacidad

#### **VALORACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR ISOMÉTRICA**

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

Actualmente contamos con subvenciones de La Caixa, Caja Navarra 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.info/colabora.asp>

## Sumario

Resúmenes de artículos científicos y noticias

04

La proteína hsp70 aumenta la supervivencia y retrasa la ELA.

La MDA americana, (Asociación para la Distrofia Muscular, división ELA), apoya el primer ensayo clínico con litio para el tratamiento de la ELA.

La interrupción transitoria de calcio en los astrocitos no afecta a las neuronas.

05

Las especies reactivas de oxígeno (ros) activan la degeneración axonal.

Degeneración ft atípica ubiquitin positiva y tdp43 negativa.

Células madre adultas al rescate.

Un modelo de levadura con tdp43 mutada utilizada para seleccionar medicamentos para la ELA.

06

La exposición a determinados productos químicos incrementa el riesgo de ELA.

Nuevos genes de la ELA encontrados por investigadores de la universidad de Pennsylvania.

07

La autofagia y la ELA: las múltiples funciones del litio.

Investigadores canadienses y franceses identifican un gen responsable de algunos casos de ELA.

08

Mutaciones en la tdp43 en ELA familiar y esporádica.

El uso prolongado de la ventilación mecánica contribuye al deterioro del diafragma.

La enfermedad de motoneurona, ¿está relacionada con sustancias tóxicas?

09

Enfermedad de motoneurona de madres: descripción clínica patrón de supervivencia de 116 pacientes del sur de la India vistos en 36 años (1971-2007).

Prevalencia de las mutaciones de sod1 en una población italiana con ELA.

10

Dos proteínas protegen a las neuronas.

La enfermedad de motoneurona que tiene lugar en un modelo de ratón por mutación de la dynactina se caracteriza por defectos del transporte vesicular.

Un nuevo gen relacionado con una forma heredada de ELA puede que también esté implicado en una forma de demencia.

11

Opinión de la MND Association sobre el ensayo clínico con litio del grupo italiano.

12

El desequilibrio oxidantes-antioxidantes en los eritrocitos de pacientes con ELA esporádica se correlaciona con la progresión de la enfermedad.

13

Noticias

# Día mundial de la ELA

Por FUNDELA, [www.fundela.info](http://www.fundela.info)

**E**l día 21 de junio, se celebró el Día Mundial de la ELA, FUNDELA, pudo realizar uno de sus objetivos divulgando a través de diferentes medios de comunicación el conocimiento de la enfermedad, la importancia de la investigación, y la necesidad de contar con recursos sociosanitarios que provean a los pacientes de una adecuada calidad de vida, así como concienciar a las Autoridades tanto autonómicas como estatales de la importancia de impulsar la ayuda a los enfermos y sus familiares, a los profesionales y unidades hospitalarias que se ocupan de ellos.

Desde FUNDELA queremos agradecer a todos los grupos investigadores y profesionales de la salud que día a día se ocupan de mejorar las condiciones de vida de los pacientes que sufren esta enfermedad.

### LA PROTEÍNA HSP70 AUMENTA LA SUPERVIVENCIA Y RETRASLA LA ELA

27/11/2007

DM. NUEVA YORK

**La inyección de proteína recombinante 70 (Hsp70) podría ser de gran utilidad en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Así lo ha demostrado un estudio realizado en la Universidad Wake Forest de Carolina del Norte (Estados Unidos), que se publica hoy en Journal of Neuroscience**

Sin embargo, aunque el hallazgo abre una puerta a la esperanza, todavía no está preparado para probar su eficacia en humanos. Un equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad Wake Forest, en Carolina del Norte, ha demostrado que la inyección de una proteína que se encuentra normalmente en las células humanas puede aumentar la supervivencia y retrasar el comienzo de los síntomas en ratones con ELA.

El estudio, que se publica hoy en Journal of Neuroscience, muestra que el tratamiento con la proteína recombinante 70 (Hsp70) aumenta la esperanza de vida un 10 por ciento, una tasa bastante superior a las logradas por el único tratamiento para la ELA aprobado hasta ahora por la FDA americana (el riluzol). Sin embargo, los autores advierten de que esta nueva vía de tratamiento aún no está lista para su extrapolación a los pacientes.

La investigación, dirigida por David Gilonforwa, se ha centrado en las motoneuronas superiores, ya que estudios previos habían mostrado que antes de que éstas mueran se denervan del músculo.

Es estudio trató a ratones modificados genéticamente para padecer ELA con placebo, riluzole o Hsp70. De esta manera, los investigadores analizaron si la inyección de Hsp70. De esta manera, los investigadores analizaron si la inyección de Hsp70 ayuda a proteger a las motoneuronas.

Los ratones estudiados recibieron inyecciones de Hsp70 tres veces a la semana a los 50 días después de nacer. Las inyecciones fueron efectivas en el aumento de la esperanza de vida, retrasando el inicio de los síntomas, preservando la función motora y prolongando la supervivencia de las motoneuronas.

La esperanza de vida aumentó en diez días en los ratones tratados con Hsp70, en comparación con el grupo tratado con riluzole, que sólo logró incrementar su esperanza de vida un día. Además, el fármaco no se detecta en el sistema nervioso central, lo que lleva a pensar que no actúa en la médula espinal, pero sí en las placas neuromusculares.

### LA MDA AMERICANA ,(ASOCIACION PARA LA DISTROFIA MUSCULAR, DIVISION ELA), APOYA EL PRIMER ENSAYO CLINICO CON LITIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA.

07/05/2008

Tucson, Arizona

En el ensayo clínico participarán 10 Centros de USA y el investigador principal será el neurólogo Robert Miller, director del Centro de Investigación en ELA/MDA Forbes Norris, en S. Francisco, California.

El estudio pretende confirmar o refutar los resultados del ensayo italiano llevados a cabo por Francesco Fornai de la Universidad de Pisa (Italia) con carbonato de litio y publicados el 4 de Febrero en las Actas de la Academia Nacional de Ciencias.

“Tan pronto como vimos los resultados tan sugerentes del estudio italiano, nos pusimos a trabajar con otros investigadores en Ela para poner en marcha este ensayo”, dice el Dr Valeri C.

En él se inscribirán 100 participantes que recibirán dos dosis al día de carbonato de litio para mantener los mismos niveles en sangre de los pacientes italianos.

El estudio tendrá una duración de 12 meses y todos los participantes recibirán el litio; no se utilizará placebo.

Los resultados del estudio italiano han sido los más positivos nunca obtenidos en ensayos clínicos sobre la ELA., dice el investigador principal, Miller

### LA INTERRUPCION TRANSITORIA DE CALCIO EN LOS ASTROCITOS NO AFECTA A LAS NEURONAS.

07/05/2008

Journal of Neuroscience. Jeremy Petravicz et al.

Recientes estudios indican que los astrocitos regulan la actividad neuronal liberando gliotransmisores (p.e. glutamato y ATP), cuando el  $Ca^{2+}$  intracelular está elevado por su liberación de depósitos interiores. Debido a que el  $Ca^{2+}$  se libera por la activación del receptor de IP3, los autores han estudiado los cambios en la concentración de calcio en astrocitos y la actividad neuronal en ratones a los que les falta el receptor de IP3 tipo 2 (IP3R2).

Los receptores unidos a proteína G (GPCRs, que incrementan el IP3 y activan los IP3Rs) fueron incapaces de obtener la liberación de calcio de depósitos interiores en los astrocitos del hipocampo de ratones mutantes, y los astrocitos no tenían oscilaciones de  $Ca^{2+}$ . Por otra parte, las neuronas aparecían completamente normales en estos ratones: no se observaron cambios en la citoestructura del cerebro; las células piramidales mantenían el potencial de membrana, la resistencia y capacitancia; los sEPSCs mediados por AMPA o NMDA.

Estos resultados, conjuntamente con los resultados previos del mismo laboratorio, indican que los incrementos del  $Ca^{2+}$  en los astrocitos no tienen efectos detectables en la actividad sináptica excitatoria.

---

## LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO (ROS) ACTIVAN LA DEGENERACION AXONAL.

07/05/2008

Journal of Neuroscience

Craig Press and Jeffrey Mibrandt

Diversas enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Parkinson, se relacionan con alteraciones mitocondriales que disminuyen el ATP e incrementan las ROS. De esta manera, alterando la función mitocondrial se puede causar neurodegeneración. P.e., el pesticida rotenone que inhibe el transporte electrónico mitocondrial, produce síntomas parecidos a la EP en animales y causa degeneración axonal en cultivos de neuronas del ganglio de la raíz posterior, (DRG).

Los autores refieren que la expresión de la Nmnat (nicotinamida mononucleótido adenil transferasa) en las DRG detiene la degeneración neuronal provocada por rotenone.

El efecto protector de la Nmnat es debido probablemente a la reducción de las ROS ya que el enzima tiene escasos efectos sobre los niveles de ATP en neuronas. Además, otros tratamientos que incrementan las ROS producen degeneración axonal y tratamientos que al reducir las ROS evitan la degeneración, y la depleción a largo plazo de ATP no daba signos de degeneración. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la acumulación de ROS está implicada en muchos procesos neurodegenerativos, incluyendo a los relacionados con disfunción mitocondrial.

---

## DEGENERACION FT ATIPICA UBIQUITIN POSITIVA Y TDP43 NEGATIVA.

Brain 2008 131(5) : 1282-1293; doi:10.1093/brain/awn061.

Ian R.A.Mackenzie, Dean Fotti, et al.

Depart. de Patología, División de Neurología, Universidad Br Columbia, Vancouver. Canadá. Et al.

La degeneración lobular frontotemporal con inclusiones ubiquitinadas, (FTLD-U), es la neuropatología más común asociada con el síndrome clínico de demencia frontotemporal, (FTD). Recientemente, se ha identificado a la TDP43 como proteína ubiquitinada patológica en casos de FTLD-U con ELA esporádica. Aunque hay estudios que han confirmado que la mayoría de casos familiares y esporádicos de FTLD-U son TDP43 positivos, hay excepciones.

Describimos seis casos de FTD de comienzo temprano con patología de FTLD-U que son TDP43 negativos, lo que nosotros llamamos **FTLD-U atípica**.

Todos los casos son esporádicos y de comienzo temprano (edad media de 35 años), caracterizados por un severo y progresivo comportamiento anormal en ausencia de afasia, disfunción cognitiva e intelectual o con alteraciones motoras. Las características neu-

ropatológicas eran muy consistentes, con pequeñas inclusiones citoplasmáticas en neuronas que eran inmuoreactivas para ubiquitina (ub-ir), pero negativas para tau, alfa-synucleína, filamentos intermedios y TDP43. La inclusiones eran más comunes en el neocortex, en el dentado y en las neuronas piramidales del hipocampo. También había ub-ir en los núcleos de neuronas del hipocampo y del neocortex que tenían una inusual apariencia de filamentos rectos, curvados o retorcidos. Pensamos que estos casos representan una nueva entidad que es clínica y patológicamente diferente de todos los casos actuales de subtipos de FTLD. Más aún, la existencia de estos casos indican que la denominación de "FTLD-U" y "TDP43" proteinopatía, no deben ser considerados como sinónimos.

---

## CELULAS MADRE ADULTAS AL RESCATE.

21/04/2008

CORDIS. <http://cordis.europa.eu>

Investigadores del programa europeo RESCUE (research endeavor for spinal cord in united europe), han demostrado por vez primera la presencia de células nerviosas en una médula espinal de adulto.

Hasta ahora, las células madre adultas se han descartado como respuesta terapéutica ante un daño medular porque las células madre adultas, a diferencia de las embrionarias, no son capaces de diferenciarse en otros tipos celulares diferentes a las propias. Más aún, aunque la presencia de células madre nerviosas en el cerebro y en la médula espinal de roedores adultos se ha demostrado hace varios años, tales células no había sido posible detectarlas hasta ahora en la médula espinal humana.

Utilizando el ME y la expresión de marcadores de células madre nerviosas, los investigadores fueron capaces de hallar la células madre en una médula espinal humana.

Cultivaron esas células in Vitro y demostraron que se podían diferenciar no sólo en neuronas sino también en células gliales. Las expectativas del hallazgo son grandes. Se espera que esas células se puedan utilizar en la reparación de lesiones medulares y enfermedades neurodegenerativas como es la ELA.

Aunque queda un largo camino por recorrer, este estudio constituye el paso más grande para dar una respuesta a todas las enfermedades de motoneurona, dice el director del INSEM, Alain Privat.

---

## UN MODELO DE LEVADURA CON TDP43 MUTADA UTILIZADA PARA SELECCIONAR MEDICAMENTOS PARA LA ELA.

18/04/2008

Publicado online en el PNAS  
medicalnewstoday.com

Investigadores De la Escuela de Medicina de la Universidad de Pennsylvania en USA, han desarrollado un sistema nuevo para comprobar medicamentos que pueden ser útiles en el tratamiento de esta enfermedad, utilizando levaduras.

En los últimos meses se han encontrado una serie de mutaciones en la proteína TDP43 implicada en la ELA y en cierta clase de FTD.

“Hemos creado un modelo de levadura que expresa TDP43”, dice el profesor Gitler.

Sorprendentemente, esta proteína forma agregados en las sencillas células de levadura de la misma manera que lo hace en las células nerviosas humanas.

En el estudio se determinará qué segmentos de TDP43 mutada causan su agregación y qué partes hacen que sea tóxica.

El proceso de aglutinación de las proteínas tarda décadas en humanos, pero en el modelo de levadura se puede llevar a cabo en cuestión de horas. Esto permite un rápido análisis genético para identificar las proteínas que pueden revertir los efectos nocivos de la enfermedad, visualizar la aglutinación y comprobar las moléculas que podrían eliminar o evitar la aglutinación.

Normalmente la TDP43 es intranuclear, pero en la ELA y en la FTD es secuestrada en el citoplasma donde forma los agregados. Cuando pusimos TDP43 en la levadura a niveles normales, permanecía en el núcleo; sin embargo, cuando se expresaba a niveles más altos, sobrepasando los controles celulares, TDP43 formaba agregados en el citoplasma. En cantidades aún mayores TDP43 se hizo tóxica para las levaduras que fueron incapaces de crecer.

Este experimento sugiere por vez primera que los agregados de TDP43 pueden ser la causa directa de su toxicidad celular.

En estudios anteriores, investigadores de Penn encontraron fragmentos de TDP43 muy abundantes en agregados de tejidos postmortem de pacientes con ELA y FTD. Teniendo en cuenta esos hallazgos, Gitler y su equipo trituraron la proteína en fragmentos para ver qué parte era tóxica y responsable de la agregación, y encontraron un segmento muy similar que también es tóxico en las levaduras. Para el diseño de futuros medicamentos, se ha de comprobar qué parte de la proteína se ha de inactivar.

Los investigadores son capaces de activar cada gen en la levadura para ver qué genes son capaces de recuperar a las células de levadura de la toxicidad de la proteína.

Además de este screening genético, los investigadores pueden llevar a cabo pruebas con cientos de miles de moléculas para ver qué sucede dentro de la levadura y evitar la toxicidad de la proteína. A continuación, tomando en cuenta los experimentos positivos, se aplicarán en modelos animales.

---

## LA EXPOSICION A DETERMINADOS PRODUCTOS QUIMICOS INCREMENTA EL RIESGO DE ELA.

16/05/2008

Comunicación a la 60ª Reunión Anual de la AAN de  
USA  
Chicago

Resultados preliminares demuestran que algunos compuestos químicos que están en el ambiente habitualmente pueden aumentar el riesgo de la esclerosis lateral amiotrófica, según una investigación presentada en la 60ª Reunión Anual de la AAN

El estudio lo ha realizado la Sociedad Americana del Cáncer en el Estudio II sobre prevención. Se preguntó a más de un millón de personas sobre su exposición a doce clases de productos químicos. A los participantes se les siguió durante quince años y se registraron los casos de fallecimiento por ELA durante ese tiempo. En total fueron 617 hombres y 539 mujeres los fallecidos durante el estudio.

Los investigadores no hallaron una relación significativa entre la ELA y la exposición a la mayoría de productos químicos incluyendo pesticidas y herbicidas.

Sin embargo, las personas que refirieron una exposición regular al formaldehído tenían un 34% más de probabilidades de contraer la enfermedad que los no expuestos habitualmente. Las personas que referían una exposición de diez años o superior tenían casi cuatro veces más de probabilidades de desarrollar ELA que los que no habían estado expuestos.

Según el autor del estudio, Weisskopf, de la Universidad de Harvard en Boston, el hallazgo ha sido una sorpresa porque el formaldehído no se había puesto en tela de juicio sobre su implicación en la ELA hasta ahora.

El formaldehído se utiliza en la construcción de tableros y otros productos de la madera; en tintes, pegamentos y otros productos caseros como el champú y los cosméticos. También se utiliza en la conservación de tejidos en laboratorios médicos y como desinfectante industrial.

## NUEVOS GENES DE LA ELA ENCONTRADOS POR INVESTIGADORES DE LA UNIVERSIDAD DE PENNSYLVANIA.

07/05/2008

**Universidad de Pennsylvania, Escuela de Medicina**

En los meses pasados se han descubierto una avalancha de mutaciones en la proteína TDP-43 implicadas en dos enfermedades neurodegenerativas: la ELA esporádica y la FTD.

Más recientemente, colegas de la Escuela de Med. de la Universidad de Penn y Veteranos en Seattle, han hallado dos mutaciones más. Publican sus hallazgos en el nº de Mayo de Lancet Neurology.

“Ahora tenemos un enlace directo entre los genes y la patología clínica de esas enfermedades”, dice Vivianne M Van Deerlin, coautora del estudio. Esto soluciona la cuestión de si la TDP43 está implicada en la enfermedad como un subproducto o es causa por sí misma. Teniendo en cuenta todos los estudios “estoy completamente convencido de que las mutaciones en esta proteína causan la enfermedad en algunos casos”, dice el coautor Gerard D.S.

Esencialmente, estas mutaciones aportan una firme evidencia de que la TDP-43 es crítica en el proceso de la enfermedad. En algunos casos, el acúmulo de la proteína puede iniciar la enfermedad; en otros, puede desempeñar un papel antes del comienzo de la enfermedad.

En el 2006, Virginia Lee y J Torjanowsky del Centro de Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas, de la U de Penn, encuentran que la TDP43 se encuentra anormalmente acumulada en tejido cerebral de personas diagnosticadas de ambas enfermedades. La proteína mal plegada se obtuvo solamente en las regiones cerebrales afectadas del SNC, tales como el hipocampo, neocórtex y médula espinal.

En el estudio presente, los investigadores estudiaron a 259 personas con ELA o ELA y FTD y cerebros con TDP43 patológica y determinaron la secuencia de su gen comparándola con la secuencia normal de TDP43 de personas sanas. Encontraron dos familias con ELA en las que estaba presente la misma mutación. Todas las personas enfermas de la misma familia tenían la mutación y estaba ausente en las personas no afectadas.

Buscaron la mutación, fuera de esas familias y controles, en 747 caucásicos y 380 chinos sin la enfermedad y no encontraron las formas mutadas de la TDP43.

Lo que hace al estudio más original es que utilizaron el tejido cerebral postmortem de algunos individuos de la misma familia con ELA, demostrando que las personas con la mutación tienen depósitos anormales en sus cerebros.

El paso siguiente ha de ser comprender cómo la mutación causa la enfermedad.

El gen de la TDP43 es el TARDBP. Las mutaciones encontradas corresponden a las formas variantes de TDP43: Gly290Ala y Gly298Ser. Un resumen del artículo se encuentra en PubMed. El estudio ha sido cofinanciado por la CAIXA, según consta en la publicación. NT.

## LA AUTOFAGIA Y LA ELA: LAS MÚLTIPLES FUNCIONES DEL LITIO.

**Autophagy. 2008, Marzo 17;4(4).**

**Fornai F et al.**

**Dpto. de Morfología Humana y Biología Aplicada. Facultad de Med. U. de Pisa. Lab de Neurobiología y Desórdenes del Movimiento, Dpto. de Neurología I.N.M. I.R.C.C.S. Neuromedicina, Pozzilli (IS) Italia. PubMed.**

En un reciente estudio clínico piloto que hemos publicado recientemente encontramos que la administración de LITIO retrasa la progresión de la ELA en pacientes humanos.

Ese estudio fue publicado con datos de investigación básica (in Vitro) y preclínicos (en vivo) que demostraban que el defecto en el proceso de autofagia es la vía final común en el desarrollo de la ELA. De hecho el Litio se usa como inductor de la autofagia.

Entre los efectos neuroprotectores del litio hallamos en primer lugar que este medicamento estimula la SINTESIS MITOCONDRIAL en el SNC y, solamente en la médula espinal, induce la NEUROGENESIS y la NEURODIFERENCIACION. Los efectos producidos por el Litio se pueden resumir en:

- i) La eliminación de mitocondrias alteradas y de los agregados de proteínas.
- ii) La biogénesis de mitocondrias.
- iii) La supresión de la proliferación microglial.
- iv) La diferenciación de nuevas neuronas en la médula espinal con fenotipos específicos.

En este estudio complementario nos hemos centrado en los defectos en la autofagia como el “leit motif” de la ELA y en las viejas y nuevas propiedades del litio que enlaza la activación de la autofagia con efectos concomitantes que pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad importante de patologías neurodegenerativas.

Particularmente, la biogénesis mitocondrial y el incremento de neuronas calbindin positivas, que son probablemente los soportes neuroprotectores cuando falla la autofagia, hay mitocondriopatía y pérdida neuronal en la médula espinal.

NT. Calbindin: una proteína que une calcio necesaria para la homeostasis del mismo y que se ha encontrado en varios estudios deficiente en las motoneuronas en la ELA

---

## INVESTIGADORES CANADIENSES Y FRANCESES IDENTIFICAN UN GEN RESPONSABLE DE ALGUNOS CASOS DE ELA.

31/03/2008

Fuente: Universidad de Montreal  
<http://nouvelles.umontreal.ca>

Un equipo de investigadores canadienses y franceses ha identificado un gen responsable de una parte importante de casos de ELA, (ELA esporádica).

Publicado en la edición online actual de Nature Genetic, el estudio se realizó en 200 pacientes y fue liderado por los doctores Guy Rouleau, Hedor Kabashi del CRCHUM, Canadá. El equipo ha identificado varias mutaciones en el gen que codifica TDP43 en paciente de Francia y Québec. Piensan que ese gen es responsable, al menos, del 5% de casos de ELA.

En 1993 el doctor Rouleau y su equipo también contribuyeron al hallazgo del gen mutado de la SOD1 que causa el 10-20% de los casos familiares. El hallazgo condujo a la creación de modelos de ratón que presentan desórdenes similares a los observados en la ELA. Estos modelos se han utilizado con éxito en el estudio de las características moleculares y celulares de la enfermedad.

La función normal de la TDP43 es el corte y empalme en el mRNA. Hace dos años un equipo de la Universidad de Penn, USA, descubrieron a la TDP43 formando parte de agregados en las motoneuronas de los pacientes con ELA esporádica. Sin embargo, no estaba claro si la proteína causa la enfermedad de las motoneuronas o era un marcador patológico de la misma.

La identificación de nuevas mutaciones en la TDP43 en otros pacientes, puede confirmar que el gen es una causa esencial de esta enfermedad. Los modelos de animales que expresen las mutaciones identificadas en este estudio han de proporcionar una visión crucial de cómo se forman los agregados de TDP43 y, en definitiva, cómo mata a las neuronas motoras.

---

## MUTACIONES EN LA TDP43 EN ELA FAMILIAR Y ESPORADICA.

Science. 28 de Marzo;319(5870):1668-72.

Sreedhara J, Blair IP, et al

Dpto. de Neurociencia Clínica, KCL, MRC, Centro para la Investigación en Neurodegeneración, e Ins de Psiquiatría.

PubMed.

La ELA se caracteriza patológicamente por inclusiones ubiquitinadas de TDP43. No se conoce la función de la TDP43 en el sistema nervioso, y su papel en la neurodegeneración es hipotético.

Hemos identificado mutaciones próximas en una región muy conservada de TARDBP en casos de ELA familiar y esporádica. Segregados los TARDBPM337V con alteración de sus complementarios y realizado el

estudio del genoma, se confirmó que el ligamiento estaba restringido al cromosoma 1p36, donde se encuentra el locus de TARDBP. Las formas mutadas de TDP43 se fragmentan in vitro más fácilmente que la forma natural y, en vivo, causan apoptosis neural y retraso en el desarrollo de embriones de pollo. Nuestros datos indican una relación fisiopatológica entre la ELA y TDP43.

---

## EL USO PROLONGADO DE LA VENTILACION MECANICA CONTRIBUYE AL DETERIORO DEL DIAFRAGMA.

27/03/2008 - NEJM

Universidad de Pennsylvania. Escuela de Medicina

Este estudio demuestra por vez primera en humanos que el uso de la ventilación mecánica dejando inmóvil el diafragma, contribuye a la atrofia muscular diafragmática en tan sólo unas dieciocho horas. Dicha atrofia del diafragma es la causa más importante por lo que los pacientes que han estado durante un tiempo prolongado con ventilación mecánica pueden tener dificultades respiratorias una vez que se les quita.

El estudio comprobó un descenso de hasta el 50% de pérdida de fibras musculares. Por otra parte, también determinaron las proteínas más importantes que intervienen en la cascada química de dicho deterioro muscular. Para interferir en dicha vía, los investigadores proponen un nuevo enfoque farmacológico en los casos de retirada de la ventilación mecánica.

Sanford Levine, profesor de Cirugía Torácica y del Lab de Investigación en Musculatura Respiratoria, y su equipo, llevaron a cabo 22 biopsias de personas fallecidas y vivas. Catorce donantes de órgano, entre 18-58 años, con 18-69 horas de ventilación mecánica. Los ocho controles estuvieron menos de tres horas.

Comparados con los controles, los catorce casos estudiados presentaban:

- 23% menos de glutatión. (Antioxidante).
- 154% más de caspasa-3. (Enzima que degrada proteínas y responsable apoptosis).
- una relación de 200:1 entre los genes Atrogin1 (perjudiciales para los músculos) y los MBD4 (que los mantienen sanos).
- una relación de 590:1 entre los nucleótidos MURF1 responsables de daño en las miofibrillas y los genes responsables de evitarlo.

De acuerdo con nuestras observaciones, dice Levine, esas diferencias en las biopsias solo se pueden atribuir a una atrofia marcada del diafragma causada por la combinación entre la inactividad total del mismo y la ventilación mecánica.

Dicha atrofia ha de tener significación clínica.

---

## LA ENFERMEDAD DE MOTONEURONA, ¿ESTA



## RELACIONADA CON SUSTANCIAS TOXICAS?

20/03/2008

Universidad de Michigan - [www.med.umich.edu](http://www.med.umich.edu)

En la mayor parte de los casos de MND, la causa se desconoce. Averiguar por qué estos pacientes desarrollan la enfermedad es un paso adelante en el desarrollo de terapias para el tratamiento o la prevención.

Un grupo de investigadores de la U. de M. han dado un paso más. Han encontrado mutaciones en un gen ("esterasa que causa neuropatía, NTE") que originan una enfermedad de neurona motora heredada, previamente desconocida.

El hallazgo abre el camino a un mejor diagnóstico y a la investigación de nuevos tratamientos.

Lo más intrigante es que los científicos encontraron las mutaciones en una proteína previamente conocida por su implicación en desórdenes neurológicos como resultado de su exposición a compuestos tóxicos organofosforados, (habitualmente usados en solventes, insecticidas y "gas nervioso". Este descubrimiento apunta en una nueva dirección en la comprensión de MND.

Pensábamos que puede haber interacciones gen-medioambientales que causen algunas formas de enfermedad de motoneurona (MND), dice el profesor de neurología J.K. Fink. Nuestros hallazgos apoyan la probabilidad de que los organofosforados tóxicos contribuyan a la MND en personas genéticamente vulnerables, comentó. En su opinión, los resultados sugieren que la alteración de la actividad del gen encontrado en los pacientes estudiados, puede contribuir también a otras MND como es la ELA.

¿Por qué unos miembros de la familia tienen la enfermedad y otros no?:

### Reconstruyendo un puzzle

Aunque los científicos no conocen con exactitud la forma en la que una exposición prolongada a los organofosforados produce el progresivo y permanente daño nervioso, han comprendido que este proceso implica una alteración en la actividad enzimática de la NTE nerviosa.

Examinaron a los miembros de dos familias que tenían debilidad progresiva y espasticidad en piernas, atrofia muscular en manos, región pretibial y pies. El estudio genético confirmó que el gen causante estaba en el cromosoma 19. Entre los muchos genes de esa región del cromosoma 19, uno destacaba como particularmente probable: el gen que codifica para NTE. Debido a que se conoce su implicación en enfermedades neurológicas inducidas por organofosforados, se le consideró un candidato importante y fue estudiado a continuación.

Los análisis demostraron que las personas afectadas de cada familia tenían mutado ese gen. Esas mutaciones afectan a una zona crítica de la TNE denominada "dominio esterasa". Fink ha denominado a esa

enfermedad hereditaria la Enfermedad de Motoneurona por TNE".

El equipo trabaja en la actualidad con moscas de la fruta como modelos, para averiguar si las mutaciones en el gen TNE ocurren también en otras enfermedades de motoneurona como es la ELA, y si hacen más vulnerables a las personas que las portan a las enfermedades neurológicas por exposición a los organofosforados.

---

## ENFERMEDAD DE MOTONEURONA DE MADRAS: DESCRIPCION CLINICA PATRON DE SUPERVIVENCIA DE 116 PACIENTES DEL SUR DE LA INDIA VISTOS EN 36 AÑOS (1971-2007).

Nalini A, et al.

Dpto. de Neurología, Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias, Bangalore, India.

J Neurol Sci. 2008, Feb, 6.

PubMed.

La enfermedad de motoneurona de Madras en su forma esporádica (MMND), forma variante de MMND (MMNDV) y la forma familiar de MMND (FMMND), tienen una distribución geográfica restringida al sur de la India. Las características más destacadas son su comienzo en la edad juvenil, debilidad y afectación de los miembros, parálisis de pares craneales inferiores y pérdida de audición.

Describimos las características clínicas y el patrón de supervivencia de 116 pacientes con MMND esporádica, forma variante de MMND y de la forma familiar. Hemos realizado una revisión retrospectiva de los datos clínicos, EMG, de imagen, auditivos e histopatológicos. Durante 36 años se estudiaron 116 pacientes (59 hombres y 57 mujeres). La edad media de comienzo fue de 15,8 +/- 7.9 años. Las manifestaciones iniciales predominantes fueron el daño de la audición, debilidad de miembros a nivel distal y disfunción piramidal. Todos los pacientes tenían evidencia clínica o audiológica de daño auditivo. Los pacientes con la forma variante tenía además atrofia óptica. La supervivencia media fue de 334.9 +/- 27.9 meses. Por tanto, la MMND es una enfermedad con entidad clínica de ELA pero de comienzo en edad joven y con presencia de neuropatía auditiva. Son necesarios estudios genéticos y medioambientales para conocer las causas de este raro desorden neurológico.

---

## PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES DE SOD1 EN UNA POBLACION ITALIANA CON ELA.

Neurology 2008 Feb 12;70(7):533-7

Chio A, Traynor BJ, et al.

Centro de ELA. Dpto. de Neurociencia, Universidad de Torino. Italia. PubMed.

**Justificación.** Entre el 5-10% de casos de ELA son familiares y las mutaciones en la SOD1 suponen

el 20% de esos casos. Sin embargo, la prevalencia de la SOD1 mutante se ha basado exclusivamente en series de casos y en cohortes clínicas.

**Objetivo.** Evaluar la frecuencia de mutaciones de SOD1 en una amplia población de pacientes italianos diagnosticados en un período de seis años.

**Método.** Todos los casos que tuvieron lugar en Piamonte y valle de Aosta fueron registrados a través de un registro epidemiológico prospectivo. Casi todos los pacientes residentes en la gran provincia de Piamonte (Turín) se les estudio las mutaciones en SOD1 en el período 2000-2005.

**Resultados.** Durante el período del estudio, se diagnosticaron 386 pacientes, (incidencia media de 2,9/100.000/año). Veintidós pacientes (5,7%) tenían una historia familiar de ELA. Los análisis para SOD1 se realizaron en 325 pacientes (84,2%), incluyendo todos los casos de ELA familiar. Cinco pacientes tenían una mutación codificante de SOD1; tres con historia familiar (13,6% de todos los casos familiares) y dos eran esporádicos, (07% de los casos de ELA esporádica).

**Conclusiones.** En esta serie basada en poblaciones, la frecuencia de ELA familiar es menor que la que aporta en las series de centros de ELA. Mientras que la frecuencia de mutaciones de SOD1 en la FALS es similar a los datos aportados en la literatura, **sólo el 0.7% de casos de ELA esporádica tienen mutada la SOD1.**

Nuestros datos indican que los estudios procedentes de centros de Ela están sobreestimados respecto a la frecuencia de FALS y respecto a la mutación de SOD1 en los casos de ELA esporádica.

---

## DOS PROTEINAS PROTEGEN A LAS NEURONAS

29/02/2008

Sociedad Americana de Biología Molecular, (AS-BMB).

JBC - Mark Ozog, Christian Naus et al.

www.newswise.com

Desde su descubrimiento como proteína de respuesta a la lesión cerebral, el factor neurotrófico ciliar (CNTF), ha despertado gran interés como agente terapéutico.

Sin embargo, los experimentos realizados hasta la fecha habían tenido un efecto limitado.

Los autores demuestran que la administración conjunta del CNTF y su receptor, promueve el crecimiento y la supervivencia neuronales.

Los receptores de membrana del CNTF, en caso de trauma o lesión neuronal se desprenden de la célula lo que llevó a los autores a pensar que el factor puede formar un complejo con su receptor liberado.

Neuronas de ratón fueron tratadas con el CNTF sólo, con el receptor sólo o con ambos; y a continuación se expusieron a grandes cantidades de Glu, suficientes como para matar a las neuronas por excitotoxicidad. Ni el factor ni su receptor por sí solos protegían a las neuronas;

sin embargo cuando se administraban conjuntamente aumentaba el crecimiento y la supervivencia.

Posteriormente realizaron un análisis mediante microarray de los complejos factor-receptor encontrando que había una alteración en la expresión de 47 genes que se asocian con el crecimiento y la supervivencia neuronal, lo que sugiere que el mecanismo protector es múltiple, directo e indirecto, y por tanto, es un candidato terapéutico importante.

---

## LA ENFERMEDAD DE MOTONEURONA QUE TIENE LUGAR EN UN MODELO DE RATON POR MUTACION DE LA DYNACTINA SE CARACTERIZA POR DEFECTOS DEL TRANSPORTE VESICULAR.

27/03/2008

The Journal of Neuros.

Fiona M. Laird, Mohamed . F, et al.

Dpto. de Patología, Neurociencias y Neurología, y División de Neuropatología, Escuela de Medicina de la U. de Johns Hopkins, Baltimore, Maryland.

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por debilidad, atrofia muscular y espasticidad, y es la enfermedad de motoneurona más frecuente de comienzo en la edad adulta. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, entre el 5-10% son familiares incluyendo los relacionados con SOD1 mutante.

Mutaciones sin sentido en el gen de dinactina (DCTN1) codificante de la subunidad

P150Glued de la dinactina se han vinculado con la forma esporádica y familiar de ELA.

Con el fin de aclarar el mecanismo molecular a través del cual esta mutación produce la degeneración de moto neuronas, hemos producido y caracterizado ratones que expresan tanto la forma mutante como la normal. La expresión neuronal de la dinactina en la forma mutante pero no len la salvaje causa enfermedad de motoneurona caracterizada por trastornos en el transporte vesicular en los cuerpos neuronales y tumefacción axonal. Es de destacar que nuestro estudio aporta la convicción de que la muerte celular autofágica está implicada en la patogénesis de la p150Glued mutante.

**Nuestro modelo de ratón puede ser un útil no sólo para clarificar el mecanismo de la ELA sino también para tratar de aliviar esta enfermedad.**

La dinactina forma un complejo con la dineina que interviene en el transporte vesicular intracelular.

Los ratones mutantes dinactin + desarrollan muchos síntomas de la ELA : debilidad, temblores, parálisis, gliosis astrocítica acúmulo de neurofilamentos en los axones , pérdida de motoneuronas y atrofia muscular.

Antes del desarrollo de los síntomas, aparecieron en las neuronas motoras numerosas inclusiones citoplasmáticas de vesículas y autofagosomas. En las inclusiones había ubiquitina , marcador de degradación proteolítica. Estos datos están relacionados con la

interrupción del transporte vesicular intracelular que es un factor de neurodegeneración en enfermedades similares a la ELA.

Una hipótesis atractiva es que se cree que la SOD1 mutante también interrumpe dicho transporte.

[www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com) del 27/02/2008. NT

---

### UN NUEVO GEN RELACIONADO CON UNA FORMA HEREDADA DE ELA PUEDE QUE TAMBIEN ESTE IMPLICADO EN UNA FORMA DE DEMENCIA.

20/02/2008

Universidad De Washington en S. Luis. USA.

<http://mednews.wustl.edu/news/page/normal/11102.html>

#### ANNALS OF NEUROLOGY

Científicos de la Escuela de Medicina de la U de S.L., han vinculado una mutación en un gen denominado **TDP43** con una forma de ELA heredada.

Los investigadores han encontrado la conexión entre las anomalías de la TDP43 y la ELA esporádica y otra forma hereditaria, así como de otros desórdenes neurodegenerativos.

La posible implicación con la ELA Esporádica es particularmente interesante.

Si podemos confirmar la asociación de TDP43 con la forma heredada de ELA,

mutando este gen podemos aportar una manera de hacer un modelo animal para la ELA Esporádica, como primer pasado. Dice Nigel Cairns, autor principal del artículo. Lo que puede aportarnos una herramienta poderosa para comprender mejor la ELA esporádica, su desarrollo y nuevas terapias.

Desde el hallazgo, en 1993, de la mutación en la SOD1, muchos pensaban que la alteración de la función génica de la superóxidodismutasa era la manera más prometedora como modelo para comprender la ELA esporádica.

**Esta teoría ha cambiado totalmente en los dos últimos años, según el autor. En este lapso de tiempo, depósitos de TDP43 anómala se han identificado en casos de ELA esporádica y en algunos casos de una forma de ELA hereditaria que no tiene nada que ver con la mutación de SOD1.**

La proteína TDP43 es un regulador del splicing del mRNA. (Proceso de corte y empalme o edición. NT)

Las anomalías de la TDP43 en pacientes con ELA incluyen el mal plegamiento y un cambio químico conocido como fosforilación por el que se puede alterar de manera sustancial su función.

Como resultado de ello, varios grupos de investigación han estado estudiando un caso en el que una mutación en el gen TDP43 se relacionaba con una forma de ELA hereditaria. Este estudio es el primero en establecer ese vínculo al hallar que cada uno de los miembros de una familia afectada de esa forma de la

enfermedad tenían una mutación de la TDP43. Posteriormente buscaron en 1.505 personas no familiares ni pacientes de ELA, no hallándose muestras con esa mutación en ninguno de ellos

Debido a que la familia estudiada es pequeña, los científicos necesitan más pruebas para confirmar que es esa mutación la que causa la ELA.

**Actualmente trabajan en la introducción del gen mutado humano de TDP43 identificado en la familia para realizar un modelo de ratón transgénico. La esperanza es que el ratón transgénico pueda generar la patología propia de la ELA esporádica.**

Si se confirma ese vínculo, se puede comenzar el rastreo de la mutación en los genes cuyo splicing es regulado por la TDP43 tratando de identificar los eslabones más importantes en la reacción en cadena que conduce a la muerte de las motoneuronas.

**Estos pasos pueden convertirse en nuevos objetivos de tratamiento.**

Los resultados también pueden servir para otras enfermedades neurodegenerativas como la demencia frontotemporal en la que también hay una anomalía de la TDP43.

A medida que avanza nuestro conocimiento de estas enfermedades, estamos comenzando a ver los elementos comunes.

---

### OPINION DE LA MND ASSOCIATION SOBRE EL ENSAYO CLINICO CON LITIO DEL GRUPO ITALIANO.

20/02/2008

[www.mndassociatio.org](http://www.mndassociatio.org)

#### Considerarlo con prudencia

Aunque los resultados de este ensayo pueden ser esperanzadores, se han de considerar con mucha prudencia y no deben ser vistos como una prueba definitiva de que el litio es un tratamiento efectivo para la enfermedad de motoneurona.

Dieciséis personas es un número insuficiente para establecer con seguridad que un medicamento es beneficioso.

Los métodos usados en el estudio también tienen otros puntos débiles que hacen que los resultados sean poco fiables:

- Los participantes en el ensayo conocían si estaban tomando la medicación o pertenecían al grupo comparativo. Ello puede producir una predisposición sobre cómo los participantes refieren sus sensaciones y el efecto placebo puede ejercer cierta influencia.
- Una proporción importante de pacientes tenían unas características de la enfermedad que tienden a asociarse con una lenta progresión de la misma, (p.ELA edad y el sitio de comienzo)
- Los participantes no fueron elegidos para el

tratamiento y para el grupo comparativo al azar, sino que fueron elegidos para ambos grupos por los investigadores.

Además, no se describen efectos secundarios, lo que es extraordinariamente inusual en un ensayo clínico.

**Son necesarios más ensayos.**

Estudios de laboratorio han demostrado que el LITIO puede tener efectos protectores en moto neuronas y así se ha visto en modelos de ratón de MND.

Los datos de esta investigación pueden justificar que se realicen ensayos a gran escala con el carbonato de litio en los pacientes con ELA.

La MND Association pretende discutir este tema con investigadores expertos en este campo. Tales ensayos, si se realizan con rigor, pueden proporcionar la prueba que se necesita para probar que éste medicamento es efectivo.

Mientras tales ensayos no se realicen, no se puede considerar al litio como un tratamiento probado. También es importante tener en cuenta que el carbonato de litio tiene efectos secundarios.

Si usted tiene ELA y está pensando tomar litio, ésta Asociación le recomienda que antes lo consulte con su Neurólogo.

---

**EL DESEQUILIBRIO OXIDANTES-ANTIOXIDANTES EN LOS ERITROCITOS DE PACIENTES CON ELA ESPORADICA SE CORRELACIONA CON LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD.**

**Neurochem. Int. Mayo 2008; 52 (69.1284-9.**

**Babu GN et al. Depart de Neurología. Instituto de Ciencias Médicas Sanjay Gandhi. Lucknow. India. PubMed.**

Los radicales libres están implicados en numerosos procesos patológicos incluidos los de neurona motora. Las enzimas antioxidantes: SOD, CAT, GSHPx (glutathion peroxidasa), GR, (glutathion reductasa) y la G-6-PDH, tienen la capacidad de destoxificar las ROS endógenas y exógenas de los eritrocitos.

En el estudio que presentamos, hemos evaluado la amplitud de la oxidación lipídica y la protección antioxidante en los eritrocitos de 20 pacientes con ELA esporádica y 20 controles. Hemos observado que la peroxidación de los lípidos se halla incrementada de manera considerable en los eritrocitos de los pacientes respecto a los controles, ( $p < 0.001$ ). La actividad de la CAT era significativamente más baja, ( $p < 0.001$ ). La actividad de la G-6-PDH, GR y los niveles del Glutathión, se encontraban significativamente reducidos en los pacientes respecto a los controles sanos, ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ , y  $p < 0.01$ , respectivamente).

Además observamos que la peroxidación lipídica comenzó a incrementarse y la actividad de las enzimas CAT, GR, G-6-PDH y los niveles de glutathion comenzaron a disminuir cuando la ELA progresó de los 6 a los 24 meses, lo que indica una correlación entre estos parámetros y la duración de la enfermedad.

Estos datos confirman la implicación del estrés oxidativo durante la progresión de la enfermedad y la necesidad de desarrollar marcadores periféricos específicos.

---

### **ALTAS DOSIS DE Q10 NO DEMUESTRAN NINGUN BENEFICIO EN LA ELA**

**23/04/2008**

#### **Asociación Americana de Distrofia Muscular y ELA.**

**[www.als-mda.org](http://www.als-mda.org)**

Petra Kaufmann de la Universidad de Columbia en NY, principal investigadora y sus compañeros, manifestaron el 16 de Abril en la 60ª Reunión Anual de la Sociedad Americana de Neurología celebrada en Chicago, USA, que los resultados con hasta 2.700mg de Q10 no aportaban ningún beneficio a los 185 pacientes que participaban en un ensayo clínico en fase II, por lo que no prolongarían más el ensayo.

---

### **TEVA FARMACEUTICA APORTA LOS ULTIMOS DATOS SOBRE EL ENSAYO C. QUE LLEVA A CABO CON GLATIRAMER ACETATO.**

**13/3/2008**

**[www.biospace.com](http://www.biospace.com); Jerusalem, Síntesis.**

La biotecnológica informa que su estudio en fase II diseñado para valorar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Glatiramer 40mg dos veces al día en inyección subcutánea para el tratamiento de la ELA, no ha tenido ningún resultado positivo.

El estudio se ha realizado con 366 pacientes de Francia, Bélgica, Israel, Alemania, Italia y Reino Unido. No había ningún español.

---

### **ESTUDIOS PRECLÍNICOS DE CSC**

**02/03/2008**

**[www.veanline.com/news](http://www.veanline.com/news)**

CSC In., (California Stem Cell), empresa biotecnológica, está desarrollando en la actualidad estudios preclínicos para el tratamiento de enfermedades tales como la Atrofia Muscular Espinal, la ELA y otras enfermedades.

Este hito es el mayor paso hacia un eventual tratamiento con células madre para pacientes con enfermedad de motoneurona. Nuestros primeros resultados muestran que las motoneuronas trasplantadas sobreviven y se integran en el SNC, dice el Dr Hans K. director de CSC.

---

### **AUTORIZACIÓN PARA EL AX200 COMO MEDICAMENTO HUÉRFANO**

**14/02/2008**

**[www.checkbiotech.org](http://www.checkbiotech.org)**

SYGNIS PHARMA AG (Alemania), anuncia que ha recibido autorización de la EMEA para que su producto AX200 (estimulador de la neurogénesis) para el tratamiento de la ELA sea incluido como medicamento huérfano.