

# FUNDELA

# Boletín Científico 26

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.es](http://www.fundela.es). 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.es/colabora.asp>

# Nuevo tratamiento para la Esclerosis Lateral Amiotrófica en España

Por Jesús Mora Pardina

**D**urante el mes de septiembre de 2008 se inicia simultáneamente en varios países de Europa y Norteamérica un ensayo clínico con un nuevo fármaco llamado Talampanel en el que participarán 540 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, E.L.A., de España, Alemania, Francia, Italia, Holanda, Bélgica, Israel, Estados Unidos y Canadá. En España, el único centro participante es el Hospital Carlos III de Madrid.

Se calcula que en España hay alrededor de unos 3.000 afectados y que unas 30.000 personas actualmente sanas padecerán la enfermedad en algún momento de su vida. La E.L.A. afecta a ambos sexos, y aunque habitualmente es una enfermedad de la edad adulta, los datos indican que la aparición en personas jóvenes es cada vez más frecuente. No se conoce con precisión su causa, aunque se considera que puede ser multifactorial, combinación de factores externos y predisponentes genéticos individuales. Aproximadamente un 5% de los casos son hereditarios.

El Talampanel es un fármaco con acción antagonista de receptores neuronales de glutamato y por lo tanto se considera que puede interferir el proceso degenerativo neuronal producido por excitotoxicidad del glutamato, mecanismo tóxico celular que se sabe presente en la E.L.A. De hecho, el riluzol, que es el único fármaco autorizado para la E.L.A. después de demostrar su efecto beneficioso en ensayos clínicos, es también un fármaco antiglutamato.

Los investigadores confían en que el efecto del talampanel supere el del riluzol. El alto número de pacientes participantes permitirá detectar retrasos en la progresión de la enfermedad de al menos un 20% o mayor. Los resultados del estudio se conocerán en dos años.

En España, el ensayo se llevará a cabo en la Unidad de E.L.A. del Hospital Carlos III de Madrid. Esta Unidad es la pionera y la de más larga experiencia en el tratamiento especializado multidisciplinar y la única que hasta ahora ha llevado a cabo ensayos clínicos en esta enfermedad en España, entre ellos el del riluzol. Como miembro del comité europeo del ensayo del Talampanel y director de la unidad de ELA del hospital Carlos III insisto: *“Un tratamiento significativamente efectivo para la enfermedad llegará, más pronto que tarde, pero mientras llega, se deben poner los medios necesarios para ayudar al paciente a mantener en las mejores condiciones posibles su estado físico y su calidad de vida a lo largo de la enfermedad, con todos los recursos sanitarios hoy posibles a partir de una verdadera atención multidisciplinar integrada, coordinada y ágil”*.

### VASOS SANGUÍNEOS PERMEABLES- POSIBLE NUEVA DIANA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA.

<http://www.alscenter.org/news/press/>

Don Cleveland y cols. *Nature Neuroscience*.

Recientemente, se ha desvelado una inesperada alteración patológica en las primeras etapas de la ELA, involucrando a los vasos sanguíneos. Aparentemente dichas modificaciones se desencadenan antes de que los primeros síntomas de la enfermedad se manifiesten. El hecho de que los vasos sanguíneos comiencen a degradarse en una etapa temprana de la ELA y la accesibilidad de la diana, ha abierto una nueva pista para el desarrollo de una terapia efectiva.

En un intento de identificar nuevas dianas terapéuticas, los autores han estudiado dos tipos de modelos experimentales animales de ELA, cada uno presentando una versión mutada diferente del gen humano SOD1, que está al origen de la variante familiar de la ELA en humanos. Estos modelos animales de ELA fueron comparados con animales control sanos, con una copia no mutada del gen SOD1.

Antes de manifestar síntomas clínicos de la ELA, los investigadores detectaron que los ratones con la copia mutada de SOD1, habían perdido la integridad de la barrera hematoencefálica (auténtico escudo de protección de la médula espinal, y que en condiciones habituales está constituida por células endoteliales que mantienen un contacto estrecho las unas con las otras, formando una barrera prácticamente estanca para prevenir la entrada a la médula de toxinas, células inmunes no deseadas...).

La "porosidad" de la barrera hematoencefálica se detectaba desde una temprana edad, por el paso de sustancias de gran tamaño que no son capaces de franquearla normalmente como ciertos anticuerpos. A medida que la enfermedad avanzaba, la barrera era todavía más permeable, y una mayor cantidad de anticuerpos la atravesaban sin dificultad.

Así mismo la presencia de hemosiderina, un producto derivado del metabolismo de la hemoglobina de la sangre, en el interior y alrededor de las motoneuronas de la médula espinal alertaron a los científicos de la presencia de cientos de minifugas en los vasos sanguíneos de la barrera hematoencefálica.

La desaparición temprana de la integridad de la barrera hematoencefálica, ocurre antes de que la inflamación que afecta a las motoneuronas y está bien documentada tanto en pacientes humanos de ELA como en los modelos experimentales animales. Esto sugeriría que es la presencia de la proteína mutada SOD1 en las células de los vasos sanguíneos y no la inflamación que sería responsable de la alteración de la barrera protectora (el hecho de que ciertos vasos sanguíneos se vean alterados va a afectar de manera significativa la salud de la médula espinal).

La demostración de esta hipótesis vino al examinar los capilares que conforman la barrera, y descubrir que en los modelos experimentales de ELA con el gen SOD1 mutado, tres proteínas clave que juegan un papel de "grapas" moleculares que mantienen las células en íntimo contacto, mostraban niveles significativamente inferiores que en los ratones control sanos. La disponibilidad de las proteínas que constituyen los nexos de unión disminuye y la barrera hematoencefálica deja de ser hermética en los mutantes SOD1.

La longitud total de los capilares en la médula espinal dorsal también aparecía reducida. Una medida directa del flujo sanguíneo arrojó datos de 45% de disminución en el área de la médula espinal cervical y lumbar al llegar los ratones a los dos meses de edad. El caudal disminuía en particular en las zonas que bañan a las motoneuronas.

El daño de las motoneuronas podría venir del aporte reducido de oxígeno, o de la presencia de moléculas tóxicas procedentes de la degradación de las células sanguíneas.

Este estudio muestra que el daño a los capilares sanguíneos es una de las primeras agresiones en la cascada tóxica que desencadena la presencia de la proteína mutante SOD1. Las "fugas" en la barrera dejan penetrar productos tóxicos, e impiden el aporte normal de sangre.

Así, una nueva vía de investigación se abre, con el fin de conseguir mantener la integridad de la barrera hematoencefálica a través de fármacos o incluso de terapia genética, atacando a la enfermedad en sus primeros pasos. Nada más y nada menos.

### LA OXIDACION DEL RNA MENSAJERO TIENE LUGAR INICIALMENTE EN LA PATOGENESIS DE LA ELA Y ESTIMULA LA DEGENERACION NEURONAL.

Doi:10.1371/journal.pone.0002849.

Yueming Chang, Quingma Kong, et al.

Dpto. de Neurociencias, Univ. Estatal de Ohio, Columbia, Ohio, USA, et al.

La acumulación de pruebas demuestra que la oxidación del RNA está implicado en una amplia variedad de enfermedades neurológicas y que puede asociarse con el deterioro neuronal durante el proceso de la neurodegeneración. Sin embargo, los estudios publicados se realizaron en tejidos postmortem. Nosotros hemos utilizado ratones transgénicos para estudiar el papel de la oxidación del RNA en la neurodegeneración.

Metodología y Principales hallazgos. Demostramos que la oxidación del mRNA es una característica común en los pacientes con ELA y en muchos ratones que expresan la forma familiar de ELA por SOD1 mutante. En estos ratones la oxidación del mRNA sucede primeramente en las motoneuronas y en los oligodendrocitos

de la médula espinal y en una etapa presintomática. La identificación de las especies oxidadas de mRNA demuestran que esas especies son más vulnerables al daño oxidativo y, lo más importante, es que muchas de esas especies oxidadas se han implicado en la patogénesis de la ELA. La oxidación del mRNA da lugar a una disminución de la expresión de proteínas. La reducción de la oxidación con Vit E restaura la expresión proteica y protege parcialmente a las neuronas motoras.

**Conclusión/Significancia.** Estos datos sugieren que la oxidación del mRNA es un evento temprano asociado con el deterioro de las moto neuronas en la ELA. Y puede ser también un evento común que precede a otras enfermedades neurodegenerativas.

---

### ASOCIACION DE DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES CLUSTER DE PARAOXONASE EN LOS PACIENTES DE ELA DE FRANCIA, QUEBEC Y SUECIA.

**Neurology 2008;71:514-520.**

**P.N. Valdmanis, BSe E, et al.**

**Centro de Excelencia en Neurociencias, Universidad de Montreal, Canadá. Et al.**

**Planteamiento.** El grupo de genes de *paraoxonase* del cromosoma 7 comprende los genes PON1-3, es un candidato atractivo asociado a la ELA, teniendo en cuenta el papel de los genes del *paraoxonase* en su respuesta al estrés oxidativo y su contribución enzimática a bajar la toxicidad neuronal. El estrés oxidativo es un mecanismo implicado en la patogénesis de la ELA. Prueba de ello es la mutación de SOD1 implicada en el 20% de casos familiares. Además, las variantes de PON se han encontrado asociadas con una mayor susceptibilidad en personas de América del Norte y Europa.

**Métodos.** Hemos analizado 20 SNPs en el grupo de genes PON en pacientes de Francia, (480 pacientes; 475 controles), Québec, (159,95), Suecia, (558,505).

**Resultados.** Un haplotipo de SNPs en el C-terminal de PON2 que incluye el cambio del aminoácido C311S, tenía valor significativo en los pacientes franceses y de Québec y en una población combinada. La estratificación de muestras demostró que esta variación se relacionaba claramente con la susceptibilidad a la ELA y no sólo en los pacientes examinados.

**Conclusión.** Nuestros resultados contribuyen a aumentar las pruebas de evidencia de que las variantes en los genes de *paraoxonase* se asocian con la ELA.

---

### PROEZA CIENTÍFICA ELA CÉLULAS MADRE

**Science, online el 31/7/08.**

**Jhon T Dimos et al.**

**Instituto de C. Madre de Harvard, USA, et al.**

Un grupo de científicos en Estados Unidos, acaba de anunciar la conversión de células de la piel de una paciente de ELA de 82 años, en células madre que originaron moto neuronas con el mismo patrimonio genético que el resto de células de la paciente. Esta proeza científica abre la posibilidad de modelizar la patología específica de un paciente fuera de su propio cuerpo, para la mejora de la investigación y selección de nuevos fármacos e incluso con la finalidad de desarrollar nuevas neuronas que tomen el relevo de aquellas que están dañadas

El Dr. Eggan y colaboradores crearon células madre inducidas (Ips) a partir de fibroblastos (células epiteliales que actúan como almacén y posibilitan el ensamblaje y la unidad de otros tipos celulares) extraídos de la piel de una paciente de 82 años que padece la forma familiar de la ELA. Las células madre específicas de la paciente (Ips), se comportaron como células madre embrionarias y fueron capaces de diferenciarse con éxito en moto neuronas, el tipo celular destruido por la ELA. Estudios recientes indican que es posible reprogramar fibroblastos humanos y devolverlos a un estado pluripotencial, que les conduce a comportarse como células madre que pueden ser “guiadas” para especializarse en un abanico amplio de tipos celulares. Pero este artículo muestra por primera vez que es posible dar marcha atrás en el tiempo y devolver al estado de pluripotencialidad a células de la piel de un paciente en edad avanzada y sufriendo de una patología crónica.

Existen un gran número de enfermedades en las que sería muy útil realizar estudios fuera del paciente, esperando un día ser capaces de crear versiones sanas de las células defectuosas sin restricción de número, e reintroducirlas en las personas afectadas. Al ser originarias del mismo paciente y compartir el patrimonio genético y el mismo perfil inmunológico, no existe posibilidad de rechazo, un sueño en el caso de la medicina regenerativa.

Hasta no hace mucho, se creía que la única forma de llevar esto a cabo, era a través del controvertido clonaje terapéutico, mediante la sustitución del ADN de un óvulo por el ADN del paciente, y se extraerían las células madre pluripotenciales a partir del embrión en sus primeras fases, células madre que compartirían el mismo ADN con el resto de células del paciente. El método no ha sido nunca aplicado sobre seres humanos debido a las restricciones éticas existentes.

Por el contrario, la utilización de células madre pluripotenciales inducidas (iPS) supera las consideraciones éticas que surgen con el uso de los embriones. Se hace uso de células adultas que son reprogramadas para comportarse como células madre embrionarias. Hace dos años, científicos insertaron cuatro genes en células de la piel de ratas y ratones para crear células iPS, y el año pasado, se realizó la misma maniobra con células epiteliales humanas. El estudio que nos ocupa, va un paso más allá, transformando células de un paciente afectado por una enfermedad crónica en copias sanas de



las células que son destruidas a causa de la enfermedad.

Para este estudio, el Dr Eggan y colaboradores han introducido estos mismos cuatro genes en unas 30.000 células extraídas de la piel de la paciente. Aunque cientos de colonias fueron cultivadas, el número de colonias con marcadores de pluripotencialidad era mucho más reducido. Estas células que presentaban los marcadores apropiados fueron tratadas por moléculas que son conocidas por su capacidad para guiar la diferenciación las células madre de mamíferos en células nerviosas. Las pruebas efectuadas muestran que una proporción significativa, presentaba marcadores característicos de las motoneuronas, pero siguen existiendo una serie de desafíos a resolver antes de poder aplicar la tecnología iPS en clínica.

Algunos de ellos estarían relacionados con la seguridad de transplantar células reprogramadas, el proceso utilizado hoy en día podrían ser originarios de defectos genéticos.

Reemplazar las motoneuronas dañadas representa el desafío adicional de asegurarse que las células alcanzan la región adecuada a nivel del cerebro o de la médula espinal y que se conectan correctamente a las fibras musculares y otras células nerviosas.

Para evitar estos obstáculos, algunos expertos proponen la creación a través de la técnica de generación de células iPS de las células de soporte del sistema nervioso (células de la glía), en lugar de motoneuronas. El interés reside en que las células de la glía no deben localizarse en un punto específico y en estudios sobre modelos animales de ELA se ha demostrado que una glía sana mitiga la gravedad de la enfermedad. Los autores del estudio avanzan que también han conseguido reprogramar fibroblastos para transformarse en lo que creen que son células de la glía.

La paciente utilizada en este estudio padece la forma familiar de la ELA, que representa solamente alrededor de 2% de los casos. Esta variante familiar está relacionada con la mutación de un gen llamado superóxido dismutasa 1 (SOD1). En un 95% de los casos la variante se denomina esporádica y no ha sido por el momento relacionada con alteraciones genéticas heredadas, posiblemente porque el cambio genético se produce a lo largo de la vida de los pacientes, a medida que estos interactúan con el ambiente.

Sin embargo, el equipo del Harvard Stem Cell Institute no se muestra desanimado por este hecho, y declaran que el enfoque puede asimismo aplicarse al estudio de otras variantes de ELA, puesto que los síntomas de la variante familiar y esporádica son semejantes y probablemente comparten suficientes mecanismos, lo que justificaría la validez de este método en todo tipo de pacientes de la ELA.

---

## LA AGREGACION Y LA INESTABILIDAD PROTEICA CONTROLAN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES EN LA ELA FAMILIAR.

28707/2008

Qi Wang et al.

Dpto. de Química, B.U. Waltham, Massa. USA et al.

Plos B. 6(7)/e 170.

“... El 90% de casos de Ela son esporádicos y no se conoce su causa. Mutaciones en el gen que codifica la Cu/ZnSOD1 causa al menos el 2% de la enfermedad y se han descubierto en distintos paciente al menos 119 mutaciones en ese gen. También se ha visto que las distintas mutaciones tienen distinto pronóstico. P.e., los pacientes con la mutación **A4V** sobreviven una media de un año tras el diagnóstico mientras los pacientes con la mutación **H46R** sobreviven una media de 18 años.

Las distintas mutaciones tienen distintas propiedades físicas. P.e., en la estabilidad de la SOD1.

En este artículo hemos aplicado un algoritmo que predice la rapidez de agregación de la SOD1 y cómo esa rapidez de agregación se correlaciona con la menor supervivencia de los pacientes afectados. También demostramos que la pérdida de estabilidad de la SOD1 se correlaciona así mismo con una menor supervivencia.

Nuestros resultados demuestran que la **agregación de SOD1** desplegada es tóxica para los pacientes de ELA y que existe una variación en la supervivencia de pacientes con SOD1 mutante del 69%, (según qué mutación).

---

## CELULAS MADRE ADULTAS ACTIVADAS EN EL CEREBRO DE MAMIFEROS.

25/7/08

Neuroscience. Julio de 2008.

[www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)

Resumen:

Las células madre adultas se originan en un lugar del cerebro diferente al que se ha creído hasta ahora, y con su estimulación adecuada se pueden producir nuevas células cerebrales que sustituyan a las dañadas por traumatismo o enfermedad, según un equipo de investigadores de la UC de Irvine.

El lugar de las verdaderas células madre en el cerebro son las células de la capa EPENDIMARIA, que recubre los ventrículos y el conducto medular, más bien que la zona subventricular como han creído los biólogos hasta hoy.

Un uso de las células madre es el trasplante, que implica la inyección en el cuerpo de células sanas que pueden ser genéticamente compatibles con las del donante, o pueden no serlo. El trasplante de células madre no compatibles requiere el uso de medicamentos para evitar el rechazo.

Pero si se actúa con células madre propias, se evita

el trasplante y la inmunosupresión. Esta es una alternativa mejor ya que existe compatibilidad genética y lo que tenemos que hacer es ayudar al propio cuerpo a que reproduzca sus propias células nerviosas para reparar las dañadas. La activación de las células de la capa endimaria se puede realizar con compuestos que atraviesen la barrera hematoencefálica.

En este estudio, Gleason y Peter Bryant utilizaron ratas modificadas para que produjesen un cuadro clínico similar a la enfermedad de Parkinson. A este tipo de ratas la aplicación de una pequeña proteína provocaba una rápida y masiva producción y migración nuevas células. En primer lugar, los investigadores trataron de localizar la verdadera ubicación de las células madre en las ratas mediante la búsqueda de células polarizadas, las cuales tienen diferentes grupos de proteínas en lados opuestos de manera que cuando se divide una se producen dos productos diferentes. La polarización origina una división celular asimétrica que produce una copia patrón y una segunda célula que es programada para convertirse en otro tipo de célula. La división asimétrica celular es la característica definitoria de una célula madre.

Usaron anticuerpos para identificar las proteínas implicadas en la división asimétrica y encontraron que estaban en las células endimales. “No podía haber una señal más concluyente. Pudimos ver que las únicas células con división celular asimétrica eran las endimales”, decía Gleason.

A continuación usaron un compuesto para inducir la división celular en las ratas y examinaron sus cerebros a intervalos de uno a 28 días tras el tratamiento. En cada intervalo contaron el número de células que se dividen en la capa endimaria. En el primer intervalo estaba en división una cuarta parte de las células endimarias.

Como conclusión establecen que existen células madre dispersas en la capa endimaria pero que es difícil localizarlas. Pero creen que todas esas células endimarias son células madre con capacidad para ser activadas.

---

## **LAS ESTATINAS TIENEN UN EFECTO INESPERADO EN UN GRUPO IMPORTANTE DE CELULAS CEREBRALES.**

**03/07/2008**

**Centro Médico de la Universidad de Rochester, USA.  
[www.eurekalert.org](http://www.eurekalert.org)**

Los medicamentos usados para disminuir el colesterol, estatinas, tienen un efecto profundo en células del cerebro, según investigadores del CM de la U de R, USA. Estos nuevos datos aportan luz en el debate sobre la posibilidad de que las estatinas jueguen un papel importante en las demencias.

Los investigadores buscaban los efectos de las estatinas en las células progenitoras gliales, que son un reservorio crucial de células que el cerebro puede

utilizar en función de sus necesidades. Algunos compuestos estimulan estas células, que son muy parecidas a las células madre, a perder su plasticidad y convertirse en un tipo concreto.

Actualmente existe un debate sobre si las estatinas pueden aumentar el riesgo de demencias; aunque también hay quien opina lo contrario pero sin datos concluyentes.

Este nuevo estudio se publica en la revista *GLIA* del mes de Julio por los autores Fraser Sim, Steven Goldman, et al.

Este estudio se hizo experimentalmente en cultivos celulares cerebrales humanos exponiéndolas a dosis de estatinas, pero no se ha realizado con personas, por lo que es necesario investigar más antes de tomar decisiones sobre el uso de las estatinas.

Goldman es un experto mundial en identificar y dirigir señales moleculares que regulan el desarrollo de las células madre y sus hijas las células progenitoras. En este estudio estudiaron genes de estas células y los compararon con los de otras células cerebrales para ver cuáles eran más activos. Encontraron varios genes que se relacionan con el colesterol, incluido el enzima HMG-CoA reductasa, necesario para la síntesis del colesterol y diana de las estatinas.

Lo sorprendente fue que la vía de señalización del colesterol estuviese tan activa en estas células, dicen los autores.

Los autores midieron los efectos de dos estatinas, simvastatina y pravastatina, sobre las células gliales, que se pueden diferenciar en oligodendrocitos o astrocitos.

Buscaron células progenitoras de diez pacientes a los que se les extrajo tejido cerebral debido a operaciones quirúrgicas. Hallaron que con ambos compuestos, a dosis similares a las que se toman habitualmente, estimulan el desarrollo de oligodendrocitos. En algunos cultivos con pravastatina, se desarrollaron hasta cinco veces más oligodendrocitos que en los cultivos sin pravastatina. De manera similar, encontraron que con simvastatina el número de células progenitoras era un sexto en cultivos expuestos que en los cultivos no expuestos.

Las estatinas esencialmente empujan la diferenciación en una sola dirección.

El cerebro mantiene un pool de progenitores gliales para cuando necesite reparar un daño. Nadie sabe las consecuencias cuando tales células no están disponibles cuando se necesitan. El incremento en el daño cognitivo puede ser una posibilidad. Ha de investigarse detenidamente qué sucede si estas células faltan prematuramente.

Las células gliales progenitoras están muy distribuidas en el cerebro y suponen un 3% de todas las células cerebrales. Mientras que las células madre que se pueden diferenciar en cualquier tipo son raras en el cerebro, las progenitoras gliales son más abundantes. Son algo más especializadas que las madre pero aún se pueden diferenciar en diferentes tipos celulares.

El trabajo también es importante porque el equipo encontró que el compuesto usado para la diabetes, la molécula de señalización PPAR  $\gamma$ , es esencial para que se produzca el efecto de las estatinas sobre las progenitoras gliales. Cuando el PPAR se bloquea, las estatinas no actúan. EL PPAR es la diana de medicamentos antidiabéticos como Avandia o Actos a la que activan; y es probable que estos compuestos tengan el mismo efecto en las células progenitoras. Si se toman estatinas y estos antidiabéticos, los efectos se aumentarán.

Los resultados ponen de manifiesto la necesidad de controlar a largo plazo los efectos de las estatinas para controlar una depleción prematura de células progenitoras de oligodendrocitos en el cerebro adulto.

---

### ANÁLISIS DEL GEN COMPLETO DE LA SOD1 EN ELA ESPORÁDICA.

28/05/2008

**Neuromuscular Disord.**

**Luquin N., Yu B. et al. Depart. de Patología. Universidad de Sydney. Australia.**

**PubMed.**

Las mutaciones en el gen de la SOD1 se relacionan con la ELA familiar; pero el papel de SOD1 en ELA esporádica no está claro.

Hemos secuenciado el gen completo de la SOD1 en 23 pacientes con ELA esporádica.

Se secuenciaron los cinco exones, cuatro intrones y 1kb aguas arriba y abajo. El ADN se obtuvo de congelados de corteza prefrontal y de la sangre.

Se encontraron nuevas variantes genéticas en 7 de los 23 cerebros, (30%), y las variantes ya conocidas se encontraron en 21 de los 23 pacientes con SALS, (91%). Dos variantes encontradas en pacientes SALS y no en controles se encontraban en el promotor de SOD1 y en el intron 1, teniendo la variante del promotor posibles implicaciones funcionales. Una variante silenciosa previamente descubierta en el exon 5 de un paciente de SALS parece suprimir un potenciador exónico de corte y empalme.

Todos los cambios encontrados en tejido cortical se encontraron en la sangre.

Concluimos que la secuenciación de todo el gen de SOD1 reveló tres variantes en SALS que no se encontraron en controles.

Algunas de estas variantes tienen posibles consecuencias en la patogénesis de la ELA.

---

### EL TRANSPLANTE DE CELULAS SANGUINEAS DE CORDON UMBILICAL PUEDE AYUDAR A LOS PACIENTES CON ELA.

**Fuente: [www.sciencedaily.com/releases/2008/06/080625073758.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2008/06/080625073758.htm)**

Un estudio de la Universidad Sur de Florida ha demostrado que el trasplante de células sanguíneas mononucleares de cordón, (MNChUCB), puede servir para ayudar a los pacientes con ELA.

En este estudio, los investigadores de la USF transplantaron células de cordón umbilical en modelos de ratón de ELA, en tres dosis diferentes para determinar qué dosis (baja, moderada o alta) podía detener la progresión de la enfermedad y aumentar la esperanza de vida. En los resultados recientemente publicados en PLoS One, los investigadores determinan que una dosis moderada era la más efectiva para aumentar la vida y reducir la enfermedad.

“Nuestros resultados demuestran que el tratamiento de la ELA con una dosis adecuada de células MNC hUCB puede proporcionar una protección efectiva a las motoneuronas a través de la modulación de la respuesta del sistema inmune frente a la inflamación”, dice S. Garbuzova-Davis.

El grupo había demostrado previamente que este tratamiento disminuía la inflamación y aumentaba la neuroprotección en pacientes con Alzheimer y ACV.

Este estudio preclínico demuestra que las células MNC hUCB protegen a las neuronas motoras al inhibir la respuesta inmune inflamatoria disminuyendo las citoquinas proinflamatorias, proteínas de señalización que tienen una función clave en la respuesta inmune en el cerebro y la médula espinal. Estas citoquinas proinflamatorias pueden ser mediadores indirecto de la contribución de las células gliales en la muerte neuronal, y su descenso puede deberse a la reducción de la activación microglial.

No obstante, los autores dicen que el mecanismo exacto subyacente de ese efecto neuroprotector en la ELA, requiere mayor clarificación.

Estudios posteriores buscarán si múltiples dosis pequeñas son eficaces para comenzar estudios en humanos.

---

### CELULAS MADRE ADULTAS PARA TRATAR LA ELA.

30706/2008

**(Estudio piloto).**

**Publicado en Muscle Nerve.**

**Fuente : <http://www.freerepublic.com/focus/chat/2038399/posts>.**

Investigadores de la UCB Vancouver son los primeros en utilizar una vía segura para detener la ELA mediante el uso de células madre.

Un solo estudio piloto ha establecido la seguridad de la vía para el uso de células madre de médula ósea para detener y potencialmente tratar la ELA.

El estudio, publicado en Muscle-Nerve por el Dr N Cashman, ha comprobado el uso de un factor de crecimiento en pacientes de ELA encontrando que las células de médula ósea son activadas sin efectos adversos para los pacientes.



“Nuestra idea es que el uso de un factor de crecimiento que estimule e incremente el número de células madre circulantes de la médula ósea puede tener la posibilidad de viajar al lugar de la lesión y comenzar la reparación, deteniendo la progresión de la enfermedad”, dice el autor. Este sistema puede tener éxito y elimina el problema de las células madre embrionarias. Este proyecto es complejo porque los FC tienen la posibilidad de activar las células incorrectas del cerebro y médula espinal, lo que no sería bueno para los pacientes.

Los investigadores encontraron que el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF), muy posiblemente es un factor seguro para utilizarlo.

Realizaron un estudio piloto para establecer la seguridad y movilización de las células madre. “Encontramos un efecto sobresaliente en su capacidad de movilizar las células madre de la médula ósea y no se presentaron efectos adversos en los pacientes”, dice el autor. Este es un primer paso muy importante para proporcionar un nuevo tratamiento para la ELA”, dice el autor.

El equipo de investigadores trabaja actualmente en la elaboración de un ensayo clínico amplio multicéntrico para comprobar la eficacia terapéutica.

---

## BALANCE ENERGETICO Y NEURODEGENERACION.

17/06/2008

J. of Neuroscience.

Milos R et al.

Debido a que las neuronas consumen gran cantidad de energía para mantener su potencial de membrana y producir sus potenciales de acción, el balance energético es crítico en el SN.

Norga et al han demostrado la importancia del suministro bien regulado de ATP mediante la mutación en drosophila de la AMPK, (proteína quinasa activada por AMP), que regula la homeostasis energética activando la producción y conservación del ATP.

Limitaron la expresión de la AMPK mutante a los ojos, las antenas y el lóbulo óptico. Aunque las neuronas se desarrollaron normalmente en esas regiones, las que expresaban la forma mutante de la proteína comenzaban a degenerar inmediatamente después de la maduración. Como consecuencia, las moscas no mostraban ni gravitaxis ni fototaxis. La degeneración de los fotorreceptores estaba retrasada por un aumento de moscas ciegas y fueron casi eliminadas bloqueando la fototransducción por mutación de una fosfolipasa C indicando que la actividad neuronal es un factor crítico en la neurodegeneración. Los inhibidores de la apoptosis no bloquean la degeneración lo que indica que hay otros mecanismos responsables de la muerte neuronal.

---

## ENSAYO CLINICO CON DOSIS ULTRA ALTAS DE METILCOBALAMINA EN LA ELA.

Brain Nerve. Oct,2007; 59(10):1141-7.

Izumi Y, Kaki R.

Dpto. de Neurociencias Clínicas, Instituto de Biociencias de la Salud, Universidad de Tokushima, Japón. PubMed.

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a motoneurona superior e inferior. La debilidad puede comenzar en piernas, manos, zona proximal de brazos o faringe. El curso es continuo y progresivo sin remisiones, recaídas o mesetas estables.

No existe tratamiento efectivo.

Un análogo de la B12, METILCOBALAMINA, (1) tiene un efecto protector en cultivos de neuronas corticales frente a la excitotoxicidad por Glu. Hemos demostrado que una ultra-dosis de metilcobalamina (25 mg/día, i.m.) disminuye la velocidad en la reducción progresiva del CMAP (compound muscle action potencial) en la ELA al poco tiempo, (cuatro semanas). Las latencias de SSR (sympathetic-skin response) eran más cortas después del tratamiento (50mg/día iv/2 semanas). Como efecto a largo plazo, ( con 50mg/día/ im/2 veces por semana), el tiempo de supervivencia (o el período después de la aplicación del respirador) estaba prolongado de manera significativa en el grupo tratado respecto al no tratado. Un ensayo clínico a gran escala, doble ciego, se está comenzando en Japón para evaluar la eficiencia a largo plazo y la seguridad de estas ultra dosis de metilcobalamina para el tratamiento de la ELA esporádica y familiar.

---

## LA PROTEINA VAPB DE LA ELA8 (1) ES PARTIDA, SECRETADA Y ACTUA COMO LIGANDO DE LOS RECEPTORES DE EPH (2).

13/06/2008.

Cell. Vol 133, 963-977.

Hiroshi Tsuda, et al. Depart de Genetica Humana, Colegio Baylor de Medicina. Houston. USA, et al.

Las proteínas VAP (VAPB/ALS8 humana, VAP33 Drosophila y VPR1 en C. elegans) son proteínas homólogas con un dominio principal aminoterminal de proteína espermática (MSP) y un dominio transmembrana.

El dominio MSP se denomina así por su semejanza con la proteína MSP del C. elegans, una hormona derivada del esperma que se une a los receptores del Eph e induce la maduración del ovocito. La mutación puntual (P56S) en el dominio de MSP de las VAPB humanas se asocia con la ELA, pero el mecanismo subyacente en su patogénesis no se conoce bien. Nosotros demostramos que los dominios MSP de las proteínas VAP se encuentran patidos y se segregan como ligandos de los receptores de Eph. La mutación P58S de la VAP33 lleva a un fallo

en la secreción del dominio MSP y a su ubiquitinación, acumulación de inclusiones en el RE.

Proponemos que el dominio MSP de las VAP son secretados y actúan como hormonas para los receptores de Eph. Este estudio proporciona una clarificación en los mecanismos que pueden tener lugar en la ELA.

---

### LA APLICACIÓN DE MEDIOS INTELIGENTES EN LA ELA ESPORADICA IDENTIFICAN UN FONDO GENETICO ESPECIFICO

**Silvana Penco et al.**  
**BMC Bioinform. 2008, 9:254.**  
**Publicado:30 Mayo 2008.**

Se han identificado pocos factores genéticos que predispongan a la ELA esporádica pero la enfermedad parece ser multifactorial; en la cual tiene lugar un complejo de interacciones entre la susceptibilidad genética y el medio ambiente.

El propósito de nuestro estudio es una búsqueda de datos genéticos con un método estadístico nuevo, como una red neural artificial, para identificar un posible fondo genético predisponente a la enfermedad. Se aplicó un panel multiarray de ADN para genotipar a más de 60 polimorfismos dentro de 35 genes seleccionados de vías del metabolismo de lípidos y homocisteína, de la regulación de la presión sanguínea, coagulación, inflamación, adhesión celular e integridad de la matriz, en 54 pacientes con ELA esporádica y 208 controles. Se ha aplicado un sistema inteligente avanzado basado en un mapeo de redes neurales artificiales y algoritmos evolutivos. Los resultados se han comparado con los obtenidos con métodos estándar.

Resultados. Se ha encontrado un inesperado de un fuerte fondo genético en la ELA esporádica usando el nuevo método. La previsible exactitud obtenida con la Linear Discriminant Análisis y la Stándar Artificial Neural Networks, tenían un rango de 70% a 75% (73,31%) y de 69,1 a 86,2% (76,6%), respectivamente. El correspondiente valor obtenido con sistema inteligente alcanzaba un porcentaje del 96,0% (rango de 94,4 a 97,6). Este último enfoque permite la identificación de siete variantes genéticas esenciales para diferenciar los casos de los controles: apoE arg158cys; lipasa hepática-480C/T; óxido nítrico sintetasa endotelial 690 C/T y glu298asp; factor VII de coagulación dependiente de la vit K arg553glu, glicoproteína Ia/IIa 873 G/A y E-selectina ser128arg.

Conclusiones. Este estudio proporciona un método alternativo y verificable para un enfoque de enfermedades complejas. Además, la aplicación de este método ofrece una nueva visión de los marcadores genéticos en la ELA esporádica que muestran la existencia de un marcado fondo genético.

---

### GENETICA DE LA PROGRESION DE LA ELA.

**31/05/2008**  
**Cold Spring Harbor Laboratory.**  
**De [www.eurekaalert.org](http://www.eurekaalert.org).**

Una próxima publicación de los Drs Hidenori Ichijo y Hideki Nishitoh, de la U de Tokio, aclara algunas cosas sobre la genética de la ELA por SOD1 mutante.

Diferentes estudios han demostrado que la toxicidad de SOD1 mutante no es debida a un descenso en la actividad Antioxidante sino más bien a un aumento de la función tóxica no bien conocido.

En este estudio, los autores delimitan cómo las mutaciones en la SOD1 conducen a la muerte neuronal y a la progresión de la ELA.

Los autores caracterizan una vía molecular por la que, el enzima mutado, contribuye a la acumulación de proteínas mal plegadas dentro del retículo endoplasmático. Más allá de ciertos límites, este RE induce la muerte de las células.

El grupo del estudio, encuentra que la inactivación de algunos factores que intervienen en estas ruta, pueden mitigar la neurodegeneración y prolongar la supervivencia en ratones modelo.

Aunque son pocos los casos de ELA por SOD1 mutante, ellos piensan que el mecanismo descubierto puede ser útil para un tratamiento efectivo de la enfermedad.

---

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

**18/04/2008**  
**Publicado online en el nº de esta semana de 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.

### CIENTIFICOS DESCUBREN UN GEN CLAVE EN LA FORMACION DE NEURONAS MOTORAS.

El investigador del Howard Hughes Medical Ins., Thomas M Jessell, he descubierto que el gen FoxP1 regula la actividad de una serie de genes de la familia Hox y, por tanto, coordina la identidad y la conexión de las neuronas motoras.

Al menos 21 de los 39 genes Hox programan el desarrollo y la conexión de las neuronas motoras. Ahora han descubierto que el gen FoxP1 es un cofactor clave en esta tarea.

Compañeros del autor de la Universidad de Columbia, trabajan desde hace tiempo utilizando los genes Hox-Fox para crear vías en la comprobación de nuevos medicamentos para tratar la ELA. La expresión de esas proteínas ha permitido a los autores Hynek W y Mirza P, convertir células madre embrionarias en neuronas motoras altamente especializadas. Es un trabajo financiado por PROJECT ALS, (Proyecto ELA).

### EL INSTITUTO PARA EL DESARROLLO DE LA TERAPIA DE LA ELA, (ALS TDI, USA), Y LA BIOTEC. CALIFORNIA STEM CELL, (CSC), ANUNCIAN UN ACUERDO DE COLABORACION CON EL OBJETIVO DE ESTUDIAR LA APLICACIÓN DE CELULAS MADRE EN LA TERAPIA DE LA ELA.

20/7/2008

[www.als.net](http://www.als.net)

El comienzo del estudio, con un presupuesto de \$18 millones, comenzará en Agosto y continuará durante 2009.

### TRES NUEVOS ESTUDIOS DE LA U-M BUSCAN MEJORAR LOS SINTOMAS DE LOS PACIENTE CON ELA.

27/07/2008

[www.wevwire.com](http://www.wevwire.com)

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

Resumen: Los tres estudios, actualmente en selección de participantes, se realizan en el Centro de Enfermedades de Motoneurona de la Universidad de Michigan, USA. Son:

1º) Pretende establecer si la aplicación del BiPAP de manera más precoz que en la actualidad, supone una mejora en el bienestar de los pacientes y si prolonga su supervivencia.

2º) Pretende ayudar a los paciente con problemas de tolerabilidad del BiPAP. En este estudio, los pacientes reciben un “ventilador informatizado portátil” que utiliza la misma mascarilla que el BiPAP pero que produce presión aérea solamente en la inspiración.

3º) Utilizando imágenes cerebrales por resonancia magnética funcional (fMRI), pretenden examinar el cerebro de pacientes con ELA mientras realizan alguna actividad física. Permitirá mapear durante varios años las áreas cerebrales que se activan. Teniendo el mapa de estas áreas se podría aplicar un sistema computacional que permitiera a los pacientes comunicarse.

### AMORFIX PROPORCIONA DATOS SOBRE SU PROGRAMA DE TRATAMIENTO PARA LA ELA.

[www.newswire.ca/en/releases/archive/July2008/08/c2592.html](http://www.newswire.ca/en/releases/archive/July2008/08/c2592.html)

[www.newswire.ca/en/releases/archive/July2008/08/c2592.html](http://www.newswire.ca/en/releases/archive/July2008/08/c2592.html)

Amorfix Life Sc., biotecnológica centrada en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como la ELA, dice que su estudio con dos anticuerpos en ratones modelo de ELA estará completo en Septiembre y los resultados finales estarán en último cuarto del año 2008.

### EL PRIMER ENSAYO AUTORIZADO POR LA FDA CON CELULAS MADRE EMBRIONARIAS SE LLEVARA A CABO EL AÑO PROXIMO.

27/6/2008

[www.ocregister.com](http://www.ocregister.com)

La empresa biotecnológica, California Stem Cell Inc., espera comenzar un ensayo clínico con células madre embrionarias el año próximo en colaboración con el Dpto. de Anatomía y Neurología de la UCI, con el Centro de investigación Reeve-Irvina y con el Centro Gross de investigación en CM.

### LA BIOTECNOLÓGICA QT COLABORA CON LA UNIVERSIDAD JOHNS HOPKINS EN EL ESTUDIO DEL USO DE CELULAS MADRE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA.

12/6/2008

[www.als.net](http://www.als.net)

QT Inc. anunció hoy que ha recibido notificación de una beca de 800.000 dólares la Fundación Maryland Stem Cell Research (MSCRF), para iniciar estudios preclínicos con su producto Q-Cells en pacientes con ELA.

### MYOGANE, NUEVO COMPUESTO ADMITIDO POR UE COMO MEDICAMENTO HUERFANO PARA LA ELA.

En Julio de 2007, Fhitopharm realizó un estudio de fase Ib con Myogane en UK en personas sanas demostrando una buena seguridad, tolerabilidad y perfil farmacocinético.

Myogane es un nuevo péptido neurotrófico por vía oral que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. En estudios preclínicos, estimula la liberación de factores de crecimiento neuronal, aumenta las neuronas y protege contra la oxidación por Glu.