

# Boletín Científico N° 13

## FUNDELA

REVISTA DE LA FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN  
EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)  
Número 13 – febrero 2006

### Edita

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

Suscripciones

- Correo electrónico: [fundela@fundela.info](mailto:fundela@fundela.info)
- Teléfono: 91 315 37 50

### Consejo Editorial

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

### Redacción

#### Editorial

María Teresa Solas Alados.

#### Sesión Clínica

Alberto García Redondo  
Teresa Salas

#### Sesión Básica

Rosario Osta  
María Moreno Igoa

#### Artículos y Notas de Interés

Francisco Sánchez Madrid  
Elena Sánchez

### Colaboradores

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

### Índice de Contenidos

Contenido	Página
Editorial.....	2
Sesión Clínica (Resúmenes del 16th Symposium Internacional en ELA/EMN).....	2
Sesión Básica (Resúmenes del 16th Symposium Internacional en ELA/EMN).....	4
Artículos y Notas de Interés .....	6
Hoja de Colaboración con FUNDELA .....	11

## Editorial

---

Estimados suscriptores, a continuación les presentamos más resúmenes del 16th Symposium Internacional en ELA/EMN, escritos por profesionales españoles, a los cuales agradecemos inmensamente su colaboración voluntaria en la redacción de los artículos.

Esperamos que la lectura de estos trabajos sea de interés para todos ustedes y que os sirva de estímulo al comprobar que los avances continúan, y que indudablemente todo el esfuerzo de los científicos culminará en un futuro prometedor del hallazgo a nuevos tratamientos.

**Dra. María Teresa Solas, Bióloga**  
**Biología Celular**  
**Universidad Complutense de Madrid.**

## SESION CLÍNICA

### ENSAYOS CLÍNICOS

**Dr. Alberto García Redondo, Bioquímico**  
**Centro de Investigación Hospital U. 12 de Octubre**  
**MADRID**

En el symposium organizado en Dublín a principios de diciembre de 2005, los diferentes resultados obtenidos en dos ensayos clínicos se equilibraron con la esperanza de mejores resultados en dos ensayos actualmente en marcha, y una interesante discusión sobre la mejora en el diseño de los ensayos.

#### Decepciones e intrigas

Los resultados del ensayo de un fármaco conocido como [TCH346](#), desarrollado en 42 clínicas diferentes en Europa y Norteamérica, encontraron que no retrasaba el progreso de la enfermedad en gente con ELA/EMN.

En la descripción de los resultados de la molécula Creatina, el Dr. Rosenfeld (del Centro Médico de Carolina, EE.UU.) comentó que “los pacientes se sentían mejor al tomar creatina pero es muy complejo entender por qué”. Desafortunadamente tanto el Dr. Rosenfeld como sus colegas no hallaron diferencias significativas en la progresión de la enfermedad o en la fatiga muscular en el análisis preliminar de los resultados de este ensayo. Actualmente se encuentran investigando si la creatina puede ser beneficiosa en un subgrupo de pacientes con ELA.

#### Ensayos más esperanzadores

El Dr. Robert Miller (del Centro Médico del Pacífico en California) y el Dr. Paul Gordon (de la Universidad

de Columbia en Nueva York), presentaron resultados más positivos en dos ensayos preliminares de AEOL 10150 y Acetato de Glatiramer, respectivamente, que tienen una acción antiinflamatoria.

[AEOL 10150](#) se encontró que no era nocivo y se toleraba bien en el pequeño número de pacientes que reciben este novedoso fármaco. Los resultados permitirán a los investigadores calcular la concentración óptima del fármaco para ensayos más amplios en el futuro (en un ensayo en fase III).

La finalidad del estudio del Acetato de Glatiramer (GA) era determinar si el fármaco es o no nocivo, y con qué frecuencia se debe suministrar. El Dr. Gordon concluyó que GA no era nocivo y se toleraba bien, tanto en la administración diaria como en dos veces a la semana y que los resultados apoyaban los planes para un estudio más amplio.

#### Ensayos más inteligentes

Un problema al que se enfrentan los investigadores en la búsqueda de tratamientos más efectivos es el tiempo y número de pacientes necesario para su inclusión en los ensayos, dos cuestiones que son difícilmente salvables en el caso de la ELA. “Son necesarias medidas novedosas y más eficientes en la prueba de fármacos clínicos” comentó el Dr. Gordon en su segunda presentación de la sesión. Sugirió que este problema se podría abordar mediante la investigación

de los efectos de muchos fármacos de manera simultánea.

El siguiente orador, el Dr. Dan Moore, del Centro Médico del Pacífico en San Francisco, sugirió otra novedosa idea para solucionar este problema, variando de manera efectiva el diseño convencional de los fármacos desde su inicio. A pesar de buscar nuevos fármacos, que sean mejores que los tratamientos actuales, este diseño para ensayos elimina nuevos fármacos que sean peores que los tratamientos ya existentes, conocidos como 'ensayos en inferioridad'. Analizando los datos de un ensayo previo y utilizando este método concluyó que "Los ensayos en inferioridad dan lugar a ahorrar un elevado número de pacientes necesarios para el ensayo". En este sentido, los estudios más largos y más grandes se pueden centrar en fármacos que no se eliminan de este modo.

## **NUEVOS ENFOQUES SOBRE EL CUIDADO PALIATIVO EN LA ELA/EMN**

**Teresa Salas**

**Psicóloga, Hospital Carlos III**

**Madrid**

Los Cuidados Paliativos constituyen una intervención terapéutica centrada en el enfermo que padece una enfermedad progresiva e incurable con un desenlace fatal, incluyendo a la familia como elemento de nuestro apoyo. Mediante una serie de procedimientos mayoritariamente paliativos se pretende como objetivo esencial conseguir la mejor calidad de vida hasta la muerte del paciente, a través de una atención a los problemas físicos, psicosociales y espirituales por parte de un equipo interdisciplinar.

Los pacientes con ELA viven una "larga etapa" preterminal. Durante este período van apareciendo todos los síntomas: labilidad emocional, ansiedad, depresión, insomnio, discapacidad motriz, debilidad, espasticidad, calambres, fasciculaciones, dolor / incomodidad, edemas, sialorrea, disfagia, nutrición, estreñimiento, respiración, comunicación, disartria. Los objetivos de la asistencia están dirigidos a una serie de aspectos concretos como son: el tratamiento farmacológico de base, tratamiento sintomático de los problemas concomitantes, indicación en su debido momento de la necesidad de procedimientos alternativos para la nutrición y la respiración, sugerencia de las oportunas ayudas técnicas en cuanto a comunicación, movilidad, y detección de problemas psicológicos, orientando las terapias correspondientes.

Muchas prácticas de los cuidados paliativos se apoyan en conocimientos anecdóticos o históricos, y en muchos casos no se basan en pruebas o en un método científico. Sin subestimar el valor de la creatividad o el uso de métodos no convencionales de tratamiento se precisa

todavía mucha investigación para separar lo útil de lo que no lo es. La investigación del Cuidado Paliativo en la ELA suele ser escasa. Las investigaciones sobre contenidos, aplicación y la evidencia de su efectividad es limitado. Los conceptos principales del cuidado paliativo en esta patología no están definidos, se necesitan más estudios sobre la etiología y los tratamientos, cuidados, aspectos sociales, psicológicos y espirituales y el desarrollo de los instrumentos de evaluación. Un reto continuo para los investigadores es como estudiar y determinar las necesidades de manera sensible, y sintetizar los puntos de vista de los pacientes y los familiares con otra experiencia para encontrar las soluciones efectivas.

Es importante una clara visión y compromiso de los profesionales implicados en esta área. Existen programas de formación para especialistas en cuidados paliativos, que se desarrollan en los países de Europa donde la medicina paliativa es reconocida como especialidad independiente.

También es necesario mejorar la utilización de los datos existentes sobre cuidados paliativos, y a través de las medidas desarrolladas regularmente controlar las nuevas necesidades y la calidad de vida. Las áreas adecuadas para comparar incluyen variaciones en los modelos y costes de los cuidados y la financiación para los cuidados paliativos y la investigación entre países

Una vez la investigación ha establecido la evidencia de las necesidades y de las intervenciones eficaces, el resto del trabajo importante se traslada a la práctica cotidiana dentro de los servicios sanitarios. Se deben financiar las intervenciones potencialmente curativas, las iniciativas para la educación de los profesionales sanitarios en las diferentes fases de sus carreras, mejorar sus capacidades en el asesoramiento de las necesidades y cambiar las prácticas. Los métodos para la coordinación de los cuidados paliativos entre profesionales que trabajan en los diferentes ámbitos necesitan ser examinados en proyectos demostrables.

Aunque el pronóstico relativamente incierto de esta enfermedad hace más difícil programar los servicios de cuidados paliativos, la investigación y formación en los cuidados paliativos tienen que ser consideradas una prioridad. Las investigaciones han ayudado a asesorar el costo-efectividad y a diferenciar las herramientas erróneas utilizadas. Es mucho más productivo enfocarse en la ayuda del contenido del diseño del cuidado paliativo que asesorar su efectividad total.

La relativa falta de investigación científica en cuidados paliativos puede ser explicada, entre otros, por factores que limitan el trabajo de investigación. El reclutamiento de los pacientes para un estudio dado, es difícil y con limitaciones de tiempo. Los pacientes inicialmente considerados suficientemente estables para formar parte

de un estudio no siempre permanecen igual, tienen muchos síntomas concurrentes, padecen un conjunto de deficiencias físicas que afectan a diferentes áreas, la enfermedad es progresiva, y sus síntomas pueden cambiar muy rápidamente sabiendo que el tiempo de supervivencia es limitado.

Resumiendo todos los estudios sobre los nuevos enfoques en cuidados paliativos en ELA, presentados en el congreso de Dublín, diremos que la investigación es parte integral del desarrollo de la medicina paliativa y de los cuidados paliativos, y debe ser considerada como una prioridad

La calidad de los cuidados paliativos mejorará si es que se ha planificado anticipadamente. Los planes de cuidados tratan los síntomas importantes, los síntomas esperables, los problemas psicológicos y espirituales presentes o futuros. Si esta planificación se hace de manera sistemática y continua, pueden evitarse crisis innecesarias.

Otro aspecto importante, y a menudo descuidado, es el trabajo en equipo. Los equipos deben ser creados y mantenidos. Se considera que los equipos, especialmente en cuidados paliativos, tienen un ciclo de vida comparable al de los individuos; una primera fase de entusiasmo idealista, caracterizada por la cooperación y la autoridad carismática; una segunda fase de refuerzo de la dimensión administrativa, durante la cual los iniciadores del equipo pueden tener mayores dificultades de identificación en el equipo, y una tercera fase de combinación de idealismo y pragmatismo.

## SESION BÁSICA

### ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

**Dra. Rosario Osta**

**Universidad de Zaragoza**

**Facultad de Veterinaria**

En la primera de las intervenciones el equipo del Dr. Phren propone la utilización de la angiogenina para intentar frenar la degeneración en cultivos celulares de motoneuronas. Tras la adicción de dicha sustancia a los cultivos, los investigadores observan un incremento en las vías bioquímicas de supervivencia neuronal, tras estos resultados el próximo paso será el estudio de la misma en animales transgénicos modelos para la enfermedad. El equipo del Dr. Greensmith del Institute of Neurology de Londres y el equipo del Dr. Kaspar expusieron sus resultados basados en la utilización de factores tróficos. El primero de ellos propone la utilización del factor MGF, del que proviene tras una modificación genética el factor IGF-1, que inyectan en forma de DNA desnudo en el músculo de los animales modelos al comienzo de la enfermedad y estudian su efecto en estadios terminales. Tras el tratamiento observan un aumento en la fuerza

muscular y la existencia de más unidades funcionales de motoneuronas en los animales tratados frente a los controles. El equipo del Dr. Kaspar que en trabajos previos había demostrado que los animales que expresan IGF-1 en el músculo presentan una mayor supervivencia, estudio el efecto del ejercicio combinado con la inyección intramuscular de factores tróficos en el desarrollo de la enfermedad. El vector utilizado son adenovirus que expresan GDNF e IGF-1 sometiendo a los animales a un ejercicio intenso, medio y bajo. Los mejores resultados son obtenidos mediante la inyección de IGF-1 y la realización de un ejercicio moderado.

Otra estrategia presentada fue la utilización de células madre adultas como posible tratamiento de la enfermedad. El Dr. Silani presentó un trabajo realizado por distintos grupos de investigación italianos que estudiaban la transdiferenciación de células mesenquimales derivadas de la médula ósea de 32 pacientes. Tras someter a dichas células a distintas condiciones de cultivo estudian la expresión de marcadores de transdiferenciación: GFAP y receptores de neurotróficos. Los mejores resultados obtenidos corresponden al cocultivo de dichas células con astrositos. Posteriormente dichas células son transplantadas en Cortex de ratones neonatos desnudos. Los marcadores en dichos animales siguen observándose hasta 45 días después del trasplante. Los autores concluyen que las células MSC tienen un potencial de transformación en neuroglia, proponen el estudio de estas células en modelos animales para la enfermedad y por tanto sugieren una nueva vía de neuroprotección.

La última de las estrategias presentadas se basa en la utilización de RNA antisentido como propuesta para el tratamiento de las formas familiares debido a las mutaciones en la enzima Superóxido Dismutasa. El equipo del Dr. Cleveland demostró en ratas transgénicas que la administración del RNA antisentido (Isis oligo 333611) inyectado por vía intracraneal o intratecal disminuía los niveles de proteína y aumentaba la supervivencia de los animales. En el trabajo presentado en Dublín realizaban la inyección en primates, tanto por vía intraventricular como intratecal. Observan posteriormente la distribución de dicho RNA en el Sistema Nervioso Central concluyendo que a pesar de que con ambos métodos se detecta el RNA en la médula espinal, los niveles son mayores tras la inyección intratecal.

### Modelos Animales.

Se comenzó la sesión explicando la importancia y limitaciones de los modelos animales para el estudio de la enfermedad. Se resaltó la importancia de estudiar muy bien el modelo animal para que sea un reflejo de la enfermedad humana. Por último se valoró muy positivamente la existencia de los modelos SOD. Por otra parte, el equipo del Dr. Van Den Berg intenta encontrar genes modificadores mediante experiencias de mapeo genético y expresión génica, que pudieran explicar la

variabilidad en la edad de muerte de los animales transgénicos SOD1-G93A. Por el momento, se encuentran analizando los marcadores obtenidos, esperando en un futuro poder encontrar otros genes relacionados con la enfermedad. Las tres presentaciones siguientes como objetivo tenían la creación de un animal knock-out para el gen *Alsina 2*. En la primera de las comunicaciones en lugar de dicho gen que permitió localizar la expresión del gen en el organismo, observándola en la mayoría de los casos en neuronas del sistema nervioso central. Ellos observan muy pocos cambios en la neuropatología y comportamiento de estos animales. El equipo del Dr. Siddique además de la realización del animal Knock-out para *ALS2*, realiza el cruce con los transgénicos para la enzima SOD1-G93A. No observan en el cruce con estos últimos que la ausencia de *ALS2* incremente los efectos de la enfermedad. El último grupo de investigación tras realizar varias pruebas de coordinación motora y comportamiento en animales de más de 20 meses observan anomalías en la coordinación motora y el aprendizaje. Sin embargo, concluyen que las mutaciones en este gen estarían relacionadas con enfermedades neurodegenerativas de la motoneurona superior y no con las enfermedades de motoneurona inferior. La última de las ponentes, la Dra. Beattie, nos mostró las posibilidades que pueden dar otros animales como modelo para la enfermedad de las motoneuronas. Estos animales pueden ser muy útiles para conocer los mecanismos básicos en la patogénesis de la enfermedad. Por último, nos presentó la realización de un modelo para la Atrofia Músculo Espinal en Zebrafish.

## TRANSPORTE CELULAR Y TRÁFICO MOLECULAR

**María Moreno Igoa**  
**Universidad de Zaragoza**

Existe un gran interés por el estudio del transporte axonal desde que ya hace unos años se encontraron evidencias de que el defecto en el transporte de moléculas a lo largo del axón puede actuar como mecanismo desencadenante de la enfermedad de ELA, así como de otras enfermedades neurodegenerativas.

Se ha demostrado que la desregulación del transporte axonal, bien por mutaciones de proteínas motoras, o bien por acumulación de proteínas en el axón, contribuye al comienzo, progresión o incluso a la patogénesis de la ELA. De ahí la importancia, según el Dr. Grierson de la Universidad de Sheffield, del estudio de los procesos biológicos que controlan las proteínas motoras, el transporte de sus moléculas y el citoesqueleto.

El equipo del Dr. Grierson presentó un estudio sobre el papel del transporte axonal de mitocondrias en ELA, mediante la medida de la actividad de dicho transporte en modelos animales de ELA con SOD1 mutada. Sus resultados indican que la enzima SOD1 mutada está

implicada en un aumento del transporte retrógrado de mitocondrias en neuronas corticales.

Por otro lado, el Dr. Miller y sus colegas, del Instituto de Psiquiatría de Londres, tratan de encontrar un mecanismo por el cual la molécula SOD1 mutada daña el transporte axonal, estudiando proteínas que se mueven en compartimentos diferentes: transporte axonal rápido y lento. Sus resultados sugieren que la enzima SOD1 mutada actúa disminuyendo la velocidad de movimiento molecular en ambos compartimentos, tanto en dirección anterógrada como retrógrada, y que el daño de esta función motora podría tratarse de un aspecto de toxicidad. El grupo de investigadores japoneses dirigidos por el Dr. Ikeda presentaron sus estudios sobre la posible relación funcional entre dos proteínas que intervienen en la dinámica endosomal en las células. Una de ellas es la *ALS2/alsina*, que juega un importante papel en el mantenimiento y/o supervivencia neuronal. Mutaciones de pérdida de función de esta proteína dan lugar a varias enfermedades recesivas de la motoneurona, incluyendo algunas formas de ELA. La otra proteína, identificada recientemente, es homóloga a la anterior; se trata de “ALS2 C-terminal like” o *ALS2CL*, de cuya funcionalidad todavía se conoce poco. Tras realizar estudios de expresión, actividad bioquímica e interacción molecular concluyeron que *ALS2CL* es una proteína que une *ALS2*, y que puede jugar un papel importante en el tráfico de membrana/endosoma mediada por *ALS2* en las células. Estudios más profundos sobre estas interacciones podrían clarificar algo más las condiciones patológicas en las que no hay expresión de *ALS/alsin*.

Finalmente, el Dr. Wong desde la Universidad de John Hopkins de Baltimore expuso los mecanismos moleculares por los cuales la dinactina mutada causa la pérdida selectiva de motoneuronas. Recientemente se ha asociado una mutación del gen que codifica para la dinactina (*p150<sup>Glued</sup>*), proteína implicada en el transporte axonal retrógrado, con una enfermedad autosómica dominante lentamente progresiva que involucra a motoneuronas inferiores. Basándose en las comparaciones entre ratones transgénicos para la dinactina mutada *p150<sup>Glued</sup>*, generados por su equipo, y los ratones controles que presentan la proteína normal, describió las diferencias en el fenotipo clínico, la neuropatología y los análisis de electromiografía. La conclusión fue que la expresión de la dinactina mutada *p150<sup>Glued</sup>* es suficiente para causar una enfermedad de la motoneurona y que puede estar implicado un mecanismo tóxico de ganancia de función.

## INFLAMACIÓN

Estudios recientes sobre ELA apuntan a la posibilidad de que la muerte de la motoneurona se produzca por la interacción con células no neuronales, tales como la microglía. Se ha visto que la microglía activada es capaz de liberar radicales libres provocando daño neuronal por un efecto mediado por glutamato. Sin embargo, la

microglía también puede liberar factores neurotróficos, como el IGF-1. El Dr. Appel y su equipo, del Instituto Neurológico Metodista de Houston, apuestan por una inducción *in vitro* de la capacidad neuroprotectora de la microglía frente a su poder dañino de la motoneurona. Aplicando citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) sobre cultivos primarios de motoneuronas y microglía, seguido de la activación de microglía con LPS (lipopolisacárido bacteriano), observaron que la neuroprotección era debida más a la disminución de radicales libres que a la liberación de neurotróficos.

El grupo de investigadores de Cleveland Clinic Foundation dirigido por el Dr. Ransohoff estudia el efecto de la ausencia del receptor CX3CR1 localizado en la microglía, que interviene en la supresión de la activación de la microglía mediado por su ligando fractalina, en ratones modelo de ELA SOD1<sup>G93A</sup>. Sus resultados demuestran un aumento de la reacción microglial, mayor pérdida de motoneuronas y menor supervivencia de los ratones sin receptor CX3CR1 frente al grupo control.

El Dr. Lorenzl, de la Universidad de Munich, presentó un estudio sobre la expresión, en médula espinal de pacientes con ELA y ratones modelo de la enfermedad, de varias moléculas implicadas en la regulación de procesos inflamatorios. Refuerza, así, la idea de que los mecanismos inflamatorios pueden contribuir a la muerte de la motoneurona en esta enfermedad.

La sesión sobre inflamación fue clausurada por el Dr. Hadlock, cuya investigación se centra en la observación de una característica común en diversas enfermedades neurodegenerativas severas, como ELA, enfermedad de Alzheimer, degeneración macular y demencia asociada a VIH; se trata del aumento de niveles de macrófagos (CD14/16++) activados en sangre periférica. Tras estudiar patrones de expresión génica en células de sangre periférica de individuos con esta característica, concluyó que los individuos infectados con VIH, pacientes de ELA y pacientes de Alzheimer presentan un patrón de expresión génica común que no lo presentan los individuos controles ni los pacientes de degeneración macular. Asimismo, concluye resaltando que, aunque era de esperar la detección de una importante respuesta antiviral mediada por interferón  $\alpha/\beta$  en individuos infectados con VIH, es sorprendente su presencia en individuos con ELA o enfermedad de Alzheimer, sugiriendo que una característica de la inflamación crónica observada en estas enfermedades sea una respuesta antiviral no regulada o inapropiada.

## Artículos de interés

### INVESTIGADORES DESCUBREN UN NUEVO MECANISMO DE LA TOXICIDAD EN ELA/ENM.

"...Exactamente cómo se dañan las neuronas motoras en la ELA/ENM. sigue siendo un misterio para la ciencia médica. Un estudio nuevo de un equipo de investigación canadiense en colaboración con un grupo de japoneses y con la ayuda del Centro Packard para la investigación de la ENM en Johns Hopkins, consolida teorías anteriores en el sentido que lo que induce en última instancia el daño neuronal viene de fuera de la propia célula. El trabajo describe un mecanismo según el cual una molécula tóxica es secretada fuera de la célula y después la daña. El trabajo se basa en modelos de ratón con SOD1 mutante.

Los investigadores descubrieron con gran sorpresa que aunque las neuronas motoras llevaban genes mutantes no morían cuando las células vecinas eran normales. Por el contrario, cuando había células vecinas con el mutante SOD1 se producía la muerte neuronal aunque éstas estuviesen sin SOD1 mutante. Otros científicos del Packard han confirmado estos resultados inusuales de que el medio ambiente circundante de las neuronas motoras es muy importante como inductor de la enfermedad. Es lo que llaman "teoría de la mala vecindad".

Los investigadores descubrieron que el SOD1 mutante, secretado por las neuronas motoras y otras células del sistema nervioso, circula por los alrededores de dichas células. Una vez allí, los investigadores demuestran que el mutante es tóxico para las neuronas cuando contacta con ellas. Las células microgliales también intervienen en el daño neuronal.

Los estudios de este equipo comenzaron con una nueva técnica de doble híbrido de levadura que utiliza una proteína celular como "cebo" para ver qué moléculas se asocian con ella. SOD1 se unía consistentemente con cromograninas. Tanto en los cultivos de células nerviosas como en células espinales de los ratones modelo, el equipo observó que SOD1 mutante se unía a las cromograninas pero no lo hacía SOD1 normal. Además, el equipo observó que las uniones se llevaban a cabo a través de la maquinaria de secreción celular "Golgi-transportador". Cuanto más viejos eran los ratones más unión molecular existía. "Creemos que las cromograninas actúan de chaperonas de SOD1 mutante, lo cual favorece su paso a través de las vías de secreción celular". Los investigadores descubrieron que la producción de cromograninas, y la consiguiente secreción de SOD1 mutante, está muy intensificada en las células adyacentes a las neuronas motoras de manera que se bañaban en esta molécula deformada.

En una neurona que está en "estado de sitio" eliminar las moléculas tóxicas, es un reto para la capacidad funcional de la célula.

Nuestros hallazgos forman parte de la patología de la ELA/ENM que aún no está suficientemente explorado..."

### DAÑO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO EN ELA/ENM.

Publicado: 12/9/2005.

Revista: Current Op. Neurology.

Autores. Baltadzhieva Rositsa. Et al.

Centro: Departamento de Neurología. Centro Médico de Tel-Aviv. Tel-Aviv U. Israel.

Resumen. "Nuestro propósito es revisar la literatura para determinar la implicación del SNA con especial énfasis en la ELA.

Existe una evidencia muy amplia de que existe disfunción subclínica en la regulación cardiovascular, de las glándulas sudoríparas, gastrointestinal, salivar y lacrimal, ya desde etapas tempranas de la ELA/ENM. Distintos estudios sugieren que existe una hiperactividad simpática en la ELA/ENM.

Concluimos que el amplio rango de implicación autónoma en esta enfermedad sugieren una implicación del sistema extrapiramidal y apoya la hipótesis de que la ELA es una enfermedad degenerativa multisistémica."

**Traducción: Francisco Sánchez Madrid**

**Del BOLETIN de Diciembre 2005 del MDA/ALS Research Center ELEANOR and L.G. de la U. de Columbia. NY.**

**Escrito de Hiroshi Mitsumoto, haciendo un balance del año.**

"...Hemos acabado el estudio sufragado por los NIH sobre los **marcadores** objetivos de ELA/ENM y enfermedades relacionadas...Sabemos que este estudio proporcionará un conocimiento definitivo sobre marcadores objetivos, y que actualmente estamos analizando.

Somos el Centro que coordina dos EC multicéntrico apoyados por los NIH. El Dr. P Kaufmann está a cargo del estudio sobre **CoQ10**, y nuestros colegas estadísticos dirigidos por el Dr. J.L.P. Thomson, están trabajando en un modelo de base de datos. El Dr. Paul Gordon dirige el EC sobre **minociclina**.

También estamos investigando con un potente antioxidante, **manganoporphirina (Aeolus 10150)**. Participamos en la primera etapa del estudio con una sola dosis y ahora ensayamos con dos dosis por semana.

Ensayamos con un número variado de medicamentos incluyendo uno que modifique los **agregados** proteicos en las neuronas motoras; una droga que disminuya la cantidad tóxica del **glutamato**, y también estudiamos otro

**antioxidante.** Estas medicaciones tienen un fundamento teórico consistente y han actuado bien en los modelos ELA/ENM de ratón.

Continuaremos probando todas las medicaciones potenciales.

Otro proyecto es una estudio **genético-ambiental** en relación con la enfermedad de NM. Confiamos en que este estudio nos acerque a la causa de la enfermedad ya que es altamente probable que se deba a una combinación entre factores genéticos, ambientales y de comportamiento habitual.

El Dr DeVivo, que está en la vanguardia mundial de la investigación sobre la atrofia muscular espinal (SMA),

también trabaja en nuestro Centro. La SMA es el equivalente en los niños de la ELA/ENM de los adultos y creemos fuertemente que ambas enfermedades tienen procesos en común. Si llegamos a comprender los mecanismos de una, seguro que nos ayudarán a comprender la otra. "

**Traducción: Elena Sánchez Martín.**

**Bióloga y Bioquímica.**

## Notas de interés

---

### Ejercicios respiratorios (I)

1. Cuerpo tumbado, boca arriba, con las piernas flexionadas. Inspirar por la nariz y Expirar por la boca. *3 series de 10*



2. Cuerpo tumbado, boca arriba, con las piernas flexionadas, colocando las manos sobre los laterales de los abdominales para ayudar a expulsar todo el aire inspirado. Inspirar por la nariz y Expirar por la boca. *3 series de 10*

### Ejercicios de Pies y Piernas

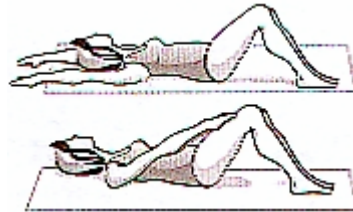
3. Cuerpo tumbado, estirado boca arriba:
  - Movimiento hacia adelante y hacia atrás (como acelerar y desacelerar). *2 series de 10*
  - Hacia un lado y hacia otro (con la ayuda de alguien sujetando ligeramente la pierna por el tobillo). *2 series de 10*
  - Rotación del pie haciendo círculos (con la ayuda de alguien sujetando ligeramente la pierna por el tobillo). *2 series de 10*
4. Cuerpo tumbado, estirado boca arriba, una pierna en alto, doblar y estirar la pierna sujetándola por la planta del pie. *1 serie de 10 con cada pierna.*
5. Cuerpo tumbado, estirado boca arriba, una pierna en alto, separarla hacia el exterior y volver hacia el interior. *1 serie de 10 con cada pierna.*





**Ejercicios de Brazos**

- 6. Cuerpo tumbado, estirado boca arriba, mover brazos arriba (Inspirar), y hacia abajo (Expirar). *1 serie de 10*



**Ejercicios Codos y Dedos**

Cuerpo tumbado, estirado boca arriba, con los codos tocando la superficie de descanso:

- 7. Flexionar y extender los brazos. *1 serie de 10*
- 8. Muñeca (rotación hacia dentro y hacia fuera). *1 serie de 10*
- 9. Puños (abrir y cerrar). *1 serie de 10*
- 10. Dedos (abrir y cerrar, separándolos). *1 serie de 10*
- 11. Contar. *1 serie de 10*

**En todos ellos es importante Inspirar y Expirar mientras se realiza el ejercicio.**

**Ejercicios Abdominales**

- 12. Cuerpo tumbado, estirado boca arriba, con las piernas flexionadas, hacer abdominales con los brazos detrás de la nuca. (Es recomendable que alguien sujete los pies). *1 serie de 10*

**Ejercicios respiratorios (II)**

- 13. Cuerpo tumbado de lado, brazos apoyados en almohadón, pierna de abajo doblada, la de encima estirada. Hacer respiraciones. *1 serie de 10*

**Ejercicios Sentado**

Sentado en una silla:

- 14. Levantar una pierna, estirla y aguantarla durante 10 segundos. Se ejercita el cuádriceps. *1 serie de 10*

15. Manos en la nuca, abrir codos (Inspirar lo máximo posible) y plegarse hasta las rodillas cerrando codos expirando lentamente. *1 serie de 10*
16. Extender brazos inspirar, retener aire y expirar lentamente dejando caer los brazos. *1 serie de 10*
17. Extender brazos y hacerlos girar en círculos. *1 serie de 10*
18. Brazos en cruz, abrir y cerrar los codos. *1 serie de 10*
19. Rotaciones de la cabeza, ojos cerrados, cabeza a un lado y a otro, delante y detrás. *1 serie de 10*

**Importante las respiraciones.**

### **Ejercicios respiratorios (III)**

Sentado en una silla:

20. Expirar, utilizar válvula con resistencia. Threshold PEP ref.HS735EU (comenzar utilización durante 3 minutos).
21. Inspirar, utilizar válvula con resistencia. Threshold IMT ref.HS730EU Inspirar hinchando abdomen y luego tórax, retener el aire unos segundos y expirar poco a poco (comenzar utilización durante 3 minutos).

**NOTA: Esta información está enviada por un Paciente con ELA, que quiere compartir su experiencia y que le ha resultado muy positiva para su mantenimiento físico.**

## Hoja de Colaboración con FUNDELA

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

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

Este proyecto de Investigación coordinado tiene como objetivos principales:

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

**Equipo del Dr. Mora (Hospital Carlos III de Madrid) y Equipo del Dr. Esteban (Hospital 12 de Octubre). 2004-2006  
Financiado parcialmente por Caja Madrid, IBM y Fundación Maphre.**

**1. Proyecto Coordinado Europeo. Implementación de un Registro Europeo de Pacientes con ELA.**

**Equipo del Dr. Esteban (Hospital 12 de Octubre).**

**Proyecto carente de subvenciones y para el cual se necesita ayuda económica. 2004.....**

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

**Comité Asesor Científico de FUNDELA. 2002.....**

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

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

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

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

Nombre: .....NIF:.....

Dirección:.....

CP/Ciudad/Provincia:.....

Teléfono/s:..... E-mail:.....

**Firma:**

**Fecha:**

*FUNDELA CONSIDERARÁ PUBLICAMENTE A PERSONAS O ENTIDADES COMO:*

*Amigo/a: En donaciones hasta 1.000 Euros*

*Benefactor/a: En donaciones hasta 3.000 Euros*

*Benefactor/a Mayor: En donaciones hasta 10.000 Euros*

*Protector/a: En donaciones hasta 30.000 Euros*

*Protector/a Mayor: Donaciones hasta 100.000 Euros*

*Mecenas: En donaciones superiores*

**Recorte esta hoja y envíela a: FUNDELA, Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid**