

# FUNDELA

# Boletín Científico 28

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 Asociación ELA Principado, 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>

# Sumario

## Resúmenes de artículos científicos y noticias

03

Dos mellizas alemanas con ela familiar por mutaciones en el gen *tardbp*.

Un nuevo estudio añade un poco de intriga al puzzle *ela*-mitocondrias

Autofagia y *ela*: las funciones múltiples del litio.

04

Las células *td4+* mantienen la neuroprotección glial, ralentizan la progresión de la enfermedad y modifican la morfología glial en un modelo de *ela* hereditaria.

05

Un tratamiento que prolonga la vida de ratas con *ela*

Levetiracetam protege las neuronas motoras de médula espinal de la neurotoxicidad mediada por el glutamato.

Un modelo de *drosophila* para la enfermedad de neurona motora utilizando una mutación en *p150* de la *dynactina*

Células madre mesenquimales humanas como vehículo para aportar factores neurotróficos de crecimiento en el tratamiento de la *ela*.

06

Los niveles séricos del factor de crecimiento vascular endotelial en la *ela*. Relación con el incremento de su expresión en la *ela*.

Una forma nueva de *ela* autosómica recesiva juvenil. Mapa de dos loci autosómicos.

Las células madre de médula ósea llegan a sus dianas pero no consiguen detener la progresión de la enfermedad.

Mutaciones en el gen *ang* en pacientes franceses con *ela* esporádica.

07

Desarrollo de un sistema de resecuenciación basado en microarrays de alto rendimiento para el estudio de enfermedades neurológicas y su aplicación en la *ela*.

La sustitución de células enfermas por sanas ayuda a mantener la respiración en modelos animales de *ela*.

08

Los circuitos neuronales neonatales muestran hiperexcitabilidad en modelos de ratón de *ela* en adultos.

Las neuronas derivadas de células madre embrionarias restauran la función muscular después de ser dañadas.

9

Tratamiento de la *ela* con trasplante autólogo de células madre de médula ósea. Seguimiento de un año.

Nuevos datos sobre la causa y posible tratamiento de la enfermedad de motoneurona.

Un modelo sistemático para dilucidar el origen del mal plegamiento de las proteínas en las enfermedades neurodegenerativas.

Comprobada la neuroprotección de la ciclosporina humana por científicos del laboratorio americano *mass biolab*.

10

Toxicidad por cisteína, sulfato y glutamato: una causa de *ela*?

Un estudio por imagen de resonancia (*rm*) de médula espinal y cerebro en pacientes con *ela*.

Neuronas motoras derivadas de cel. Madre embr. Humanas ofrecen mayor claridad sobre la *ela*

11

Una modificación genética incrementa la supervivencia en ratones. Posible diana terapéutica para la *ela*.

12

Noticias

### DOS MELLIZAS ALEMANAS CON ELA FAMILIAR POR MUTACIONES EN EL GEN TARDBP.

Archiv. Neurology. Vol.65, nº9. Septiembre 2008.

Peter Kuhnlein, MD; et al.

Antecedentes. Inclusiones anómalas compuestas de TDP-43 son lesiones neuropatológicas características de la ELA esporádica y familiar.

Esto hace que el gen TARDBP, gen que codifica la TDP-43, sea un candidato a tener en cuenta en la ELA.

Diseño. Estudio genético.

Objetivos. Investigar la presencia y frecuencia de mutaciones en este gen en la ELA.

Participantes. Ciento treinta y cuatro pacientes con ELA esporádica, 31 con ELA familiar no SOD1 y cuatrocientos controles sanos.

Principales resultados. Hemos encontrado dos mutaciones (G348C y una nueva, N352S) en el gen TARDBP en dos mellizas con una forma de ELA hereditaria con comienzo espinal y con insuficiencia respiratoria fatal sin clínica bulbar relevante ni signos de daño cognitivo.

Resultados. Las mutaciones estaban en C-terminal de TDP-43 y no se encontraron en ninguno de los 400 controles.

La nueva mutación hallada, N352S, incrementa la fosforilación de TDP-43, mientras que la G348C puede interferir con la función normal de la TDP-43 formando enlaces disulfuro intermoleculares.

Conclusiones. Las mutaciones de TARDBP son una causa rara de ELA familiar no SOD1. La identificación de mutaciones en el gen TARDBP proporciona una prueba concluyente de la relación entre la disfunción de la TDP y la neurodegeneración en la ELA.

### UN NUEVO ESTUDIO AÑADE UN POCO DE INTRIGA AL PUZZLE ELA-MITOCONDRIAS.

Journal of Biological Chemistry. Septiembre 2008.

Fuente: [www.alscenter.org/news/briefs/080903.cfm](http://www.alscenter.org/news/briefs/080903.cfm)

**En la ELA el problema está en las mitocondrias y su interacción con el resto de la célula puede tener grandes consecuencias.**

Está ahí la clave para entender el proceso de la ELA? Se pregunta G Manfredi, becario del Robert Packard Center.

Esta investigación abre un camino prometedor para conocer más esta enfermedad y enfocar su terapia. Desde hace años, Manfredi y otros saben que los síntomas de la ELA comienzan, en modelos de ratón

y en humanos, al tiempo que las mitocondrias se deforman y comienzan a funcionar separadamente del resto de la célula.

Los autores han intentado establecer la conexión entre la SOD1 mutada y las mitocondrias en el mayor esfuerzo para comprender cómo la mutación de este enzima puede causar la enfermedad.

La SOD1 normal puede entrar en la mitocondria donde realiza su función antioxidante. Pero no todas las moléculas pueden entrar sino sólo las que son compatibles con los sistemas mitocondriales.

En el estudio presente Manfredi y cols. se han centrado en el enzima KARS que entra fácilmente en la mitocondria y juega un papel importante en la construcción de moléculas. Descubrieron que la forma mutada de SOD1, pero no la natural, interactúa físicamente con el enzima KARS provocando un cambio estructural que evita que KARS sea importada por las mitocondrias. Esto sucede en la superficie mitocondrial. En esencia, explica el autor, es como si KARS fuese abducida por SOD1 mutante dando lugar a su mal plegamiento. No solamente eso sino que se sospecha que el agregado KARS-SOD1 se pega a la superficie impidiendo la entrada de otras proteínas necesarias. Y las neuronas probablemente sean más sensibles que otras células a esos cambios.

Nuestro trabajo sugiere que es el mal funcionamiento del sistema de importación mitocondrial el que está implicado en enfermedades como la ELA.

### AUTOFAGIA Y ELA: LAS FUNCIONES MULTIPLES DEL LITIO.

Autophagy, 2008 Jul-Agosto;4(4):527-30.

Fornai F, Longote P et al

Dpto. de Morfología y Biología Aplicada, F. de Medicina, U. de Pisa. Italia.

En un estudio clínico piloto publicado se encontró que el litio detiene la progresión de la ELA en pacientes humanos. Este estudio clínico se publicó añadiendo datos básicos (in vitro) y preclínicos (in vivo) demostrando que un defecto en la autofagia es la vía final común en la génesis de la ELA. De hecho, el litio se administró como un inductor de la autofagia.

Encontramos por vez primera que el litio estimula la biogénesis de las mitocondrias en el SNC y (únicamente en la médula espinal) induce la neurogénesis y la diferenciación neuronal.

En concreto, los efectos inducidos por el litio se pueden resumir en los siguientes:

- 1) La eliminación de mitocondrias dañadas y de agregados proteicos.
- 2) La biogénesis de mitocondrias bien estructuradas.
- 3) La supresión de la proliferación glial.
- 4) La diferenciación de nuevas neuronas en la médula espinal en un fenotipo específico.

En ese adendum nos centramos en la alteración de la autofagia como el punto clave en la ELA y en viejas y nuevas propiedades del litio que unen la activación de la autofagia con otros efectos concomitantes que pueden ser útiles para tratar una mayor variedad de enfermedades neurodegenerativas. Particularmente, la biogénesis de mitocondrias y el aumento de neuronas calbindina D28K positivas, que son probablemente un gran soporte de la neuroprotección en el fallo de la autofagia, en la mitocondriopatía y pérdida neuronal en la médula espinal.

---

### **LAS CELULAS T CD4+ MANTIENEN LA NEUROPROTECCION GLIAL, RALENTIZAN LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD Y MODIFICAN LA MORFOLOGIA GLIAL EN UN MODELO DE ELA HEREDITARIA.**

**Proceeding N.A.S.USA, 2008 Sep 22.**

**Beers DR, Henkel JS et al.**

**Dpto. de Neurology, Methodist Neur. Inst. Houston, TX.**

La neuroinflamación, presente por gliosis y la infiltración de células T, es una característica destacada patológica en distintos modelos de enfermedades neurodegenerativas hereditarias. Una prueba reciente obtenida de ratones transgénicos que expresan SOD1 mutante, (mSOD1), modelo de ELA, indica que la glia con ausencia o reducción de la expresión de mSOD1 incrementa la neuroprotección neuronal y ralentiza la progresión de la enfermedad. Pero la contribución de las células T que se encuentran en el sitio donde las motoneuronas están dañadas en los ratones con mSOD1, no se conoce bien.

Ahora demostramos que cuando ratones transgénicos mSOD1 se engendraron de ratones con ausencia de células T funcionales o CD4+T, se incrementaba el número de motoneuronas dañadas, acompañadas de un descenso inesperado de marcadores morfológicos de gliosis, un incremento de los niveles de mRNA de citoquinas proinflamatorias y NOX2, y descenso en los niveles de factores tróficos y de transportadores gliales de Glu.

El trasplante de médula ósea recuperaba las células T, prolongaba la supervivencia, suprimía la citotoxicidad y restauraba la activación glial.

Nuestros resultados demuestran por vez primera en un modelo de neurodegeneración crónica que la activación morfológica de la microglia y astrogliosis no predice la función glial y que la presencia de CD4+ T proporciona soporte neuroprotector al modular el balance trófico/citotóxico de la glia. Esta interacción glia-células T establece un nuevo objetivo terapéutico en la ELA.

---

### **UN TRATAMIENTO QUE PROLONGA LA VIDA DE RATAS CON ELA.**

**Madison, Wisconsin. (Reuters), 23 de Sept. 2008.**

El tratamiento con células madre modificadas genéticamente prolonga la vida de ratas con ELA de manera muy notable.

Ratas con ELA tratadas con células madre modificadas genéticamente, vivieron 28 días más que las que no fueron tratadas.

Más que reemplazar las neuronas, los investigadores utilizaron las células madre adultas para transportar el factor de crecimiento neurotrófico derivado de células gliales, (GDNF), para que mantuviese con vida a esas neuronas.

Es como una fertilización de las neuronas que mueren en la ELA., dice el profesor C. Svendsen de la Universidad de Wisconsin-Madison en un poster presentado en la Reunión Mundial de Células Madre en Madison.

Es la primera vez que se ve una recuperación funcional en este modelo. No hay curación pero sí una supervivencia muy significativamente mayor respecto a las ratas no tratadas.

Estudios previos en ratas mostraron que la inyección de células madre nerviosas con GDNF en la médula espinal ayudaban a reponer algunas neuronas motoras pero sin prolongar la vida de las ratas.

Los investigadores sospecharon que podía deberse a que las neuronas fueran incapaces de reconectarse con el músculo en la unión neuromuscular.

Algunos estudios habían indicado que la pérdida de conexiones se producía tempranamente en la enfermedad. El grupo de Wisconsin se centró en la unión neuromuscular para restaurar la conexión. Transformaron en células madre musculares células de la médula ósea. Las modificaron genéticamente

para que expresaran o produjeran GDNF y una proteína fluorescente para distinguir las células.

No sólo vivieron más tiempo las ratas tratadas sino que recuperaron la función muscular y sobrevivieron a las no tratadas.

---

### LEVETIRACETAN PROTEGE LAS NEURONAS MOTORAS DE MEDULA ESPINAL DE LA NEUROTOXICIDAD MEDIADA POR EL GLUTAMATO.

**Yasuo Iwasaki, et al. Dpto. de Neurología, Centro Médico, Universidad de Toho, Tokio, Japón.**

El levetiracetan se usa ampliamente para tratar los ataques epilépticos. En un modelo de isquemia cerebral en ratas producida por oclusión de la carótida interna, la administración previa de levetiracetan reducía el tamaño del infarto por los efectos neuroprotectores de este compuesto. Hemos analizado el levetiracetan en cultivos de células de médula espinal expuestas al Glu durante dos semanas. Los cultivos tratados solamente con Glu tenían una reducción importante de neuronas motoras. Los tratados con Glu y levetiracetan tenían una morfología organotípica. Nuestros resultados indican que este compuesto tiene una función importante en la supervivencia de neuronas motoras de médula espinal por su protección frente a la neurotoxicidad del Glu.

El uso de levetiracetan es un potencial tratamiento para las enfermedades que destruyen las neuronas motoras de médula espinal, como son las neuropatías motoras y la ELA.

---

### UN MODELO DE DROSOPHILA PARA LA ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA UTILIZANDO UNA MUTACION EN P150 DE LA DYNACTINA.

**Thomas E Lloyd, et al. Escuela de Medicina de JH en Baltimore. USA.**

Modelos de animales invertebrados para enfermedades neurodegenerativas se usan para intentar comprender la patogénesis de esas enfermedades e identificar objetivos terapéuticos. Una mutación G59S en la subunidad p150 de la dynactina da lugar a una enfermedad autonómica dominante de neurona motora inferior con patología similar a la ELA. Un alelo de p150, dominante negativo, en *Drosophila*, causa un daño progresivo en la actividad motora y una rápida letalidad.

La sobre-expresión de G59S en p150 en neuronas motoras da lugar a agregados citoplasmáticos similares a los que se ven en los pacientes con ELA. La visión directa del transporte mitocondrial en axones motores de las larvas, indica que el transporte retrógrado está dañado en animales con mutación de la p150

de la dynactina.

Recientemente hemos generado moscas con una versión de G59S, y un análisis preliminar del fenotipo nos indica que esta mutación produce tanto una pérdida parcial de función como un incremento de toxicidad. A destacar que la cadena pesada de la dyneína está descolocada en los botones terminales en la unión neuromuscular, sugiriendo que el microtúbulo que une P150 es necesario para dirigir la dyneína hasta el final de los microtúbulos.

Estamos modificando los fenotipos mutantes de P150 con la esperanza de encontrar un nuevo camino para tratar la ELA.

---

### CELULAS MADRE MESENQUIMALES HUMANAS COMO VEHICULO PARA APORTAR FACTORES NEUROTROFICOS DE CRECIMIENTO EN EL TRATAMIENTO DE LA ELA.

**Anthony J. Windebank, et al , Colegio de Medicina de la Clínica Mayo, Rochester, MN; et al.**

Hemos generado células madre mesenquimales humanas, (h-SMC), como un sistema para el aporte de factores terapéuticos de la ELA. Las MSC solamente han demostrado ser beneficiosas en casos de modelos animales. Es probable que el efecto terapéutico pueda ser mejorable si las células segregan factores neuronales específicos. Las h-MSCs se han aislado de adipocitos de pacientes con ELA y se han expandido in vivo utilizando procedimientos habituales. Las células llevaban en su membrana superficial marcadores de las h-MSCs y pueden diferenciarse en linajes de adipocitos, células óseas y cartilaginosa. También son inmunomoduladoras. Sobreviven en LCR artificial y no producen reacciones adversas cuando se las inyecta en el espacio subaracnoideo de las ratas. Las células fueron modificadas genéticamente para que secretasen el factor neurotrófico derivado de la glía como una prueba de principio y vectoras del factor neurotrófico ciliar y factor neurotrófico derivado del cerebro. El estudio inicial de seguridad conlleva la inyección autóloga de células de paciente no modificadas. Los factores producidos en el LCR han de medirse fácilmente de manera que estudios farmacocinéticos sean posibles en pacientes con ELA u otras enfermedades neurodegenerativas.

---

### LOS NIVELES SERICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL EN LA ELA. RELACIÓN CON EL INCREMENTO DE SUS EXPRESION EN LA PIEL.

**Seiitsu Ono, Makoto Nombra, et al. Dpto. de Neurología, Centro Médico de la U de Teikyo Chiba, Ichihara, Chiba, Japón.**

**Antecedentes.** Distintos estudios de la piel de pacientes con ELA han mostrado alteraciones neurológicas y morfológicas propias. Estudios recientes han demostrado que una disminución en la expresión del VEGF que favorece la supervivencia neuronal, causa degeneración de neuronas motoras en ratones e incrementa el riesgo de la enfermedad en humanos.

**Métodos.** Hemos realizado un estudio cuantitativo inmunoreactivo de VEGF en piel, (mediante ELISA), y hemos medido los niveles séricos en 20 pacientes y 20 controles.

**Resultados.** Los niveles séricos de VEGF eran significativamente más altos en los pacientes con ELA, ( $p < 0.02$ ), ( $365.4 \pm 140 \text{ ng/l}$ ), que en controles, ( $203.6 \pm 125.9 \text{ ng/l}$ ).

Existe una relación moderadamente positiva entre la duración de la enfermedad y los niveles séricos, ( $r = 0.51$ ). La inmunoreactividad de VEGF era muy positiva en la epidermis en todos los pacientes con ELA. Existió una relación positiva significativa, ( $p < 0.02$ ), entre las concentraciones séricas de VEGF y la densidad óptica de VEGF en los pacientes de ELA.

**Conclusiones.** El incremento del VEGF sérico puede reflejar en parte el incremento de la inmunoreactividad del VEGF en la piel de los pacientes y puede estar implicado en la patogénesis de la ELA.

---

### UNA FORMA NUEVA DE ELA AUTOSOMICA RECESIVA JUVENIL. MAPA DE DOS LOCI AUTOSOMICOS.

**Russel J., et al. U de Utah. SALT Lake City, UT. USA.**

**Objetivo.** Hemos identificado una nueva forma de ELA juvenil autonómica recesiva, (JRALS), con signos tempranos y predominantes de motoneurona superior y llamativa atrofia de miembros superiores e inferiores. Estaban afectados cuatro de seis descendientes de un matrimonio entre consanguíneos, (primos hermanos). Hemos mapeado el locus responsable de esta nueva forma de ELA.

**Métodos.** Hemos utilizado un mapa de homocigotos estudiando todo el genoma.

**Resultados.** Identificamos dos loci autonómicos con la misma probabilidad de causar la enfermedad (LOD puntuación = 3.1 el máximo posible dada la estructura familiar). El análisis de las mutaciones en siete genes candidatos que estaban expresados en el

SNC o tenían alguna función en neuronas no revelaba mutaciones patogénicas.

**Conclusiones.** Clínicamente este síndrome revela un nuevo tipo de JALS con características de espasticidad, denervación de miembros, amiotrofia e implicación bulbar. La identificación de más familiares puede ayudar a distinguir cual de los dos loci autonómicos contiene el gen causante de la enfermedad.

La caracterización del defecto genético puede aclarar los mecanismos de la muerte de las neuronas motoras especialmente cuando ocurre en las formas más comunes de la enfermedad.

---

### LAS CELULAS MADRE DE MEDULA OSEA LLEGAN A SUS DIANAS PERO NO CONSIGUEN DETENER LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD.

**Asociación Americana de Distrofias y ELA. 15/10/08. [www.als-mda.org](http://www.als-mda.org).**

Seis hombres con ELA que recibieron vía i.v. transfusiones de células madre de médula ósea, no experimentaron beneficio en la progresión de su enfermedad aunque el estudio demuestra que esas células pueden penetrar hasta el SNC a través de la sangre.

La capacidad de las células donadas de salvar la barrera que rodea al cerebro y a la médula espinal supone que son potencialmente útiles como transportadoras de sustancias terapéuticas.

El estudio fue patrocinado por la MDA y lo dirigió el Dr. Stanley Appel del Instituto Neurológico Metodista de Houston y se publicó en el nº del 14 de Oct. En la revista *Neurology*.

---

### MUTACIONES EN EL GEN ANG EN PACIENTES FRANCESES CON ELA ESPORADICA.

**Arch Neurol. Vol 65, nº 10, Octubre 2008.**

**Agathe Paubel, et al. GRUPO FRANCES DE ESTUDIO DE LA ELA.**

**Antecedentes.** Mutaciones en el gen de la angiogenina, ANG, se han asociado recientemente con formas familiares y esporádicas de ELA. Sin embargo, los mecanismos celulares y moleculares que implican a la ANG en la ELA, una proteína multidominio, no están aclarados.

**Objetivo.** Evaluar la frecuencia de mutaciones en el gen ANG en 855 pacientes franceses con ELA esporádica.

**Diseño.** Hemos analizado mediante secuenciación directa de toda la región del gen de ANG en una cohorte de pacientes franceses con ELA esporádica.

**Lugar.** GRUPO FRANCES DE ESTUDIO DE LA ELA.

**Medidas de resultados.** Resultados de los análisis genéticos.

Resultados. Hemos observado una mutación previamente identificada, (pI46V) en dos pacientes sin lazos familiares conocidos y una mutación nueva (pR121H) en un paciente que desarrolló una ELA de progresión rápida. No hemos encontrado relación entre ELA y el polimorfismo rs11701, como se había indicado en ciertos pacientes de otros orígenes étnicos.

Conclusión. Nuestros hallazgos, globalmente, fundamentan la implicación de las mutaciones del gen ANG como una rara pero extendida causa de ELA.

---

### DESARROLLO DE UN SISTEMA DE RESECUENCIACION BASADO EN MICROARRAYS DE ALTO RENDIMIENTO PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES NEUROLOGICAS Y SU APLICACION EN LA ELA.

**Arch Neurol. Vol 65 nº 10 Oct 2008.**

**Yuji Takahash et al.**

La resecuenciación comprensiva de los genes alterados causantes de enfermedades neurodegenerativas, se espera que permitan, 1) un análisis de las mutaciones de casos familiares, 2) la identificación de casos esporádicos con mutaciones de novo o poco penetrantes, 3) la identificación de variantes raras que confieran susceptibilidad de tener la enfermedad y, finalmente, 4) una mejor comprensión de la base molecular de esas enfermedades.

Objetivo. Desarrollo de un sistema de resecuenciación basado en un microarray de alto rendimiento para el estudio de genes alterados y causales de ELA y otros desórdenes neurodegenerativos.

Diseño. La validación del sistema se llevó a cabo teniendo en cuenta la relación "señal-ruido", la precisión y el rendimiento. El análisis genético se aplicó a pacientes con ELA.

Sujetos. Veinte pacientes con ELA familiar, 35 con ELA esporádica y 238 controles.

Resultados. El sistema detectó mutaciones puntuales con el 100% de precisión y completó la resecuenciación de 270 pares de kilobases durante tres días de trabajo con más del 99,9% de exactitud en el nombre de las bases o la indicación de cada base en su posición.

El análisis de pacientes con ELA familiar reveló dos mutaciones en SOD1.

El análisis de los 35 pacientes con ELA esporádica reveló una mutación ya conocida de SOD1, S134N, una posible nueva mutación patogénica de DCTN1, R997W, y nueve variantes nuevas incluyendo cuatro variantes heterocigóticas consistentes en 2 en ALS2, 1 en ANG y 1 en VEGF, que no se encontraron en los controles.

Conclusiones. El sistema de resecuenciación basado en microarrays es una poderosa herramienta para un análisis comprensivo con alto rendimiento de

genes relacionados y causantes de enfermedad. Se le puede utilizar para la detección de mutaciones en casos familiares y esporádicos y en la identificación de numerosas y nuevas variaciones relacionadas potencialmente con riesgos genéticos.

---

### LA SUSTITUCION DE CELULAS ENFERMAS POR SANAS AYUDA A MANTENER LA RESPIRACION EN MODELOS ANIMALES DE ELA.

**Newswise.com, 20/11/08.**

Investigadores de John Hopkins informan de que el trasplante de una nueva línea de células madre en modelos de rata modifica los signos clave de la enfermedad neurodegenerativa y en particular de la ELA disminuyendo la pérdida de neuronas y aumentando la supervivencia.

Este nuevo trabajo confirma la hipótesis de que mezclando células enfermas de fuera con otras sanas propias en determinadas partes de la médula espinal, se evita la pérdida de fuerza en los miembros y en los músculos respiratorios prolongando la supervivencia.

Dos partes del estudio tienen especial interés. Una es que la parte elegida para dirigir las células, (área de la médula espinal cervical que controla el diafragma, muy importante para mantener la respiración), aporta un beneficio muy significativo porque evita el fracaso respiratorio que afecta a los pacientes.

Sobrevivieron en esa zona un 47% más de motoneuronas que en los ratones no trasplantados. Aunque a largo plazo no todos los nervios diafragmáticos se mantuvieron activos y funcionales, funcionó un número suficiente para controlar el diafragma y evitar la muerte durante un período significativamente más prolongado.

Otra parte de interés es que las células trasplantadas, denominadas GRPs, ("glial restricted precursors"), atacan un fallo bien conocido en las personas con ELA y en los modelos de animales. En ambos casos se pierde la capacidad de eliminar el Glu. Un exceso de Glu estimula en de manera incontrolada a las motoneuronas y provoca la contracción muscular persistente y la muerte neuronal. Este evento denominado excitotoxicidad es propio también de otras enfermedades neurológicas.

El equipo trasplantó unas 900.000 GRPs en los animales en etapas tempranas de la enfermedad. Esas células comenzaron su vida como células progenitoras de astrocitos procedentes de médula espinal de ratas sanas. Después del trasplante se transformaron en astrocitos maduros y sanos.

Los astrocitos son las células más abundantes del SNC. Han demostrado su importancia en el mantenimiento funcional del sistema nervioso. No sólo limpian el exceso de Glu sino que también mantienen los niveles adecuados de iones y nutrientes de las neuronas.

El estudio demostró que al menos un tercio de las células GRPs enraizaron después del trasplante. Con el tiempo, casi el 90% se había diferenciado en astrocitos. A diferencia de los astrocitos propios de los animales, los nuevos astrocitos continuaron estando sanos.

Ninguna célula trasplantada dañó a la médula espinal o se transformó en células tumorales, (una preocupación con las células madre).

El trasplante de células distintas a las GRPs, a las que se les retiró el transportador de Glu, no presentaban ningún efecto neuroprotector.

Este estudio demuestra que la sustitución de astrocitos mediante trasplante, es posible y eficaz. Esta estrategia de entrega de células en la médula espinal cervical es prometedora para detener la pérdida de neuronas motoras en la ELA. Los autores esperan que estos estudios sean trasladados a la clínica.

Se piensa que aunque los astrocitos detienen la progresión de la enfermedad, no son los causantes primarios de la misma. Los estudios demuestran que los astrocitos dañados dan lugar a que las motoneuronas sean más susceptibles a morir por excitotoxicidad.

---

### LOS CIRCUITOS NEURONALES NEONATALES MUESTRAN HIPEREXCITABILIDAD EN MODELOS DE RATON DE ELA EN ADULTOS.

**J. Neuroscience. 22 de Oct. 2008; 28(43): 10864-74. Van Zundert B, et al. McGovern Instituto para el estudio del Cerebro, MIT, Cambridge, Massachusetts, USA.**

La diferenciación de los efectos primarios de los secundarios y de los mecanismos compensatorios es crucial para comprender los las enfermedades neurodegenerativas de comienzo en la edad adulta como la ELA. Ratones transgénicos que expresan la mutación G93A de la SOD1 humana (hSOD1(G93A) mice), se usan frecuentemente como modelos. Se realizaron registros en preparaciones de neuronas de ratones sin mutación y con hSOD1 (G93A) para caracterizar los cambios funcionales en la actividad neuronal. Las moto neuronas del hipogloso en el cuarto día posnatal de ratones SOD1 mutantes mostraban hiperexcitabilidad, flujo persistente de Na e incremento de la frecuencia de la transmisión excitatoria e inhibitoria espontaneas en comparación con los ratones naturales. Estos cambios funcionales en la actividad neuronal están presentes de 2 a 3 meses antes de que aparezcan la degeneración de las motoneuronas y los síntomas clínicos.

Los cambios en la actividad de las motoneuronas no se limitan a ellas; las interneuronas del colículo superior también mostraban hiperexcitabilidad y cambios sinápticos.

Además, la sobreexpresión en ratones de la GFP (proteína fluorescente verde) a través de virus en motoneuronas del hipogloso revelaba un remodelado

precoz de dendritas y un déficit neuromotor neonatal transitorio comparado con controles.

Nuestros hallazgos demuestran que subyace una actividad neuronal anómala amplia y de comienzo temprano en estos ratones modelo de ELA en adultos. Y nos indican que la supresión del flujo de Na<sup>+</sup> y la hiperexcitabilidad en edad temprana puede ser una vía para mitigar o evitar la muerte neuronal en el SNC de adultos.

---

### LAS NEURONAS DERIVADAS DE CELULAS MADRE EMBRIONARIAS RESTAURAN LA FUNCION MUSCULAR DESPUES DE SER DAÑADAS.

**Journal of Neuroscience**

**Fuente: Medicalnewstoday. 20/11/08.**

Investigadores de la Escuela Médica de la Universidad de Dalhousie, Canadá, han visto que las células madre embrionarias pueden tener una función importante en la ayuda para recuperar la fuerza muscular en pacientes con daño en los nervios y en las motoneuronas, como ocurre en los casos de ELA.

Este estudio se basa en una serie de estudios en los que se ha demostrado que las neuronas motoras pueden ser generadas de células madre embrionarias de ratón.

Es estimulante ver que esas neuronas pueden ser implantadas para evitar la degeneración del músculo, dice el Dr. V.Rafuse.

El equipo de investigadores utilizaron las células madre embrionarias de ratones para hacer crecer las neuronas en el laboratorio. Después trasplantaron las neuronas en los nervios de los ratones tomados de médula espinal. Tras la separación esperaban que los nervios y los músculos que controlan muriesen. Sin embargo, este grupo es el primero en el mundo que ha visto que no sólo se preservaba el músculo sino que recuperaba cerca de la mitad de su fuerza normal.

Hemos aprendido que los músculos se pueden conservar con células madre. Ahora hemos de ver cómo podemos aplicar este método a humanos. Además, estamos buscando una combinación de tratamiento con células madre e implantes de estimulación eléctrica, dice el Dr. Rob B.

---

### TRATAMIENTO DE LA ELA CON TRANSPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS MADRE DE MEDULA OSEA. SEGUIMIENTO DE UN AÑO.

**Deda H. M Inci, et al. De de Neurología y Neurocirugía. Hospital de Akay, Ankara, Turquía.**

Antecedentes.- En los últimos años la investigación con cel madre se ha ampliado siendo consideradas como herramienta potencial para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de las enferme-



dades neurodegenerativas.

**Métodos.** Se incluyeron en el estudio a trece pacientes con ELA esporádica y se utilizaron sus células madre procedentes de progenitoras de médula ósea. Se seleccionaron pacientes con afectación bulbar grave e inmovilidad. Se implantaron células al final del tronco cerebral y al principio de médula espinal debido a que la barrera HE está intacta y esa región era la más afectada en esos pacientes. Se realizó laminectomía C1-C2 bajo anestesia general y se implantaron las células madre en la parte anterior de la médula.

**Resultados.** Tras un año de seguimiento, nueve pacientes mejoraron considerablemente en comparación con su estado previo, confirmado por ENMG. Un paciente se mantuvo estable sin mejora un empeoramiento. Tres pacientes fallecieron a los 1.5, 2 y 9 meses, por una infección pulmonar y por un infarto de Miocardio.

**Discusión.** *Nuestros resultados demuestran que la terapia con células madre es una técnica segura, eficaz y prometedora para el tratamiento de la ELA.*

---

### NUEVOS DATOS SOBRE LA CAUSA Y POSIBLE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MOTONEURONA.

**Fuente:** ALS TDI Fórum. 28/11/08.

Científicos de la UCL, USA, en colaboración con la Universidad KC de Londres, han demostrado que la proteína Wnt3 desempeña un papel clave en las conexiones entre las neuronas motoras y el músculo, en un trabajo que se publica en la revista Actas de la Academia Nacional de Ciencias. Este descubrimiento abre nuevas posibilidades para el tratamiento de la ELA.

Conducido por la Dra. Patricia Salinas, ésta dice: "durante décadas hemos estado estudiando cómo se comunican los nervios con sus músculos diana y hemos sabido que en las enfermedades de motoneurona los sitios de contacto están alterados. Sin embargo, muchos misterios permanecen aún para entender cómo se forman estos contactos en circunstancias normales y, consecuentemente, ha sido difícil comprender qué estaba fallando en las NMD. El trabajo que publicamos hoy es una pieza del rompecabezas y ofrece nuevas posibilidades para desarrollar tratamientos de la ELA y otras enfermedades neurodegenerativas".

Encontraron que Wnt3 desempeña un papel clave en el establecimiento de las sinapsis entre los nervios y los músculos por ellos controlados. Wnt3 actúa, a su vez, sobre la proteína Agrin que coordina la construcción de la sinapsis y organiza los elementos que forman parte en la conexión. Sin las sinapsis adecuadas el músculo no puede recibir las señales neuronales y se produce la debilidad muscular que tiene lugar en las MND. Si somos capaces de aumentar

el conocimiento de cómo se forman normalmente las sinapsis, podemos comenzar a ver los elementos que fallan en las enfermedades de Motoneurona, dice la Prof. Salinas.

En estudios con animales vieron que la Wnt3 incrementa la respuesta de Agrin. Los pollos que no recibían la señalización por parte de Wnt3 tenían el tejido muscular en sus alas como se podía esperar pero no tenían las conexiones normales entre el nervio y el músculo. Por lo que es claro que la WNT3, y no otras causas, estaba afectando la formación de las sinapsis.

---

### UN MODELO SISTEMÁTICO PARA DILUCIDAR EL ORIGEN DEL MAL PLEGAMIENTO DE LAS PROTEÍNAS EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

**Fuente:** [www.hfsp-publishing.org](http://www.hfsp-publishing.org), 28/11/08.

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con el mal plegamiento y la agregación del dímero de SOD1, en algunos casos.

Otros tipos de enfermedades asociadas con el mal plegamiento y la agregación de proteínas son la Enfermedad de Parkinson, la Enfermedad de Alzheimer y la Creutzfeld-Jacob.

Anna N y otros, del Dpto. de Bioquímica de la Universidad de Stockholm, Suecia, han estudiado el plegamiento y el ensamblaje del dímero de SOD1 y cómo puede afectar esto a la formación de las mutaciones en la ELA.

En una Perspectiva, publicada en el diario HFSP, arguyen que la relativa facilidad con la que se pueden obtener los datos sobre SOD1 da lugar a un modelo prometedor para dilucidar el origen de otras enfermedades neurodegenerativas en las que las proteínas sean estructuralmente más complejas.

---

### COMPROBADA LA NEUROPROTECCIÓN DE LA CICLOSPORINA HUMANA POR CIENTÍFICOS DEL LABORATORIO AMERICANO MASS BIOLAB.

**Fuente:** Reunión Anual de la S A de Neurociencias, Washington, 15/11/08.

Por vez primera han demostrado que la permeabilidad mitocondrial de transición, (mPT), o "megaporos", tiene lugar en las mitocondrias de neuronas viables humanas y que la Ciclosporina A tiene la capacidad de bloquear su formación. Tales efectos neuroprotectores se habían demostrado previamente en estudios con animales.

La Ciclosporina A es neuroprotectora por su acción en las mitocondrias. El daño mitocondrial normalmente conduce a un descenso en la producción de ATP y a la liberación de factores tóxicos que activan los genes de las caspasas y la apoptosis destruyendo las neuronas motoras. Esa muerte celular es causada por la formación

de los megaporos (mPT). Los megaporos sólo se forman si hay suficientes ciclofilina-D y la Ciclosporina A neutraliza a los ciclofilina-D dentro de cada mitocondria. Se ha comprobado que las mitocondrias continúan funcionando normalmente si se las trata con Ciclosporina-A incluso si son atacadas como ocurre en la ELA. Esto se ha confirmado ahora en cerebros humanos reforzando las expectativas sobre la eficacia de la C-A en el tratamiento de las enfermedades neurológicas.

La ciclosporina-A es el ingrediente activo de la fórmula intratecal MITOGARD desarrollada por este laboratorio para tratar la ELA.

---

### TOXICIDAD POR CISTEINA, SULFATO Y GLUTAMATO: UNA CAUSA DE ELA?

**J. Alt. Compl. Med. 30/10/08**

**Woolsey PB. Los Altos, Canadá.**

Antecedentes. La ELA tipo no SOD mutada puede ser causada por la toxicidad de los precursores de Glutatión reducida, (GSH) Glu y Cys, y sulfito (un metabolito de la cys) que se acumulan cuando uno o más de los enzimas necesarios para la síntesis de GSH son deficientes.

Objetivos. Se examina el caso de un paciente que tenía un alto nivel de sulfuro en un análisis capilar de minerales, elevada la cys en sangre, sulfitos + en orina, elevación del Glu en orina y pequeña cantidad de GSH en sangre. Durante el tiempo en el que, con estrictas medidas dietéticas y de suplementos, el paciente normalizó el nivel de GSH en sangre, el nivel de cys en sangre y sulfitos en orina, el paciente no experimentó mayor deterioro físico. Las posibles causas de las anomalías detectadas así como las medidas nutricionales usadas para normalizarle, se discuten en relación con la función y la importancia de la cys, sulfito y glu en el metabolismo del glutatión en la ELA.

Conclusiones. Ya que el elevado nivel de cys en plasma se ha relacionado con la ELA en otros pacientes, la toxicidad por sulfito y cys pueden estar implicados en otros casos de ELA. Los pacientes con ELA no SOD1 mutante deben ser examinados de la toxicidad de sulfito y de los niveles de cys, glu y GSH y ver si tienen bajos niveles de enzimas del metabolismo del GSH. Ya que el metabolismo del glu parece ser inhibido por sulfito, la búsqueda de los efectos del sulfito sobre los niveles de glu en los pacientes de ELA debe tenerse muy en cuenta.

La vida de los pacientes con toxicidad por sulfito se puede prolongar monitorizando la cys en sangre, los niveles en orina de sulfito y minimizando la toda en la dieta así como mediante la toma de GSH sublingual.

Una solución a largo plazo puede ser encontrar un método que incremente la síntesis de GSH sin uti-

lizar suplementos que contengan sulfuro que pueden conducir a toxicidad por sulfito y cys.

---

### UN ESTUDIO POR IMAGEN DE RESONANCIA (RM) DE MÉDULA ESPINAL Y CEREBRO EN PACIENTES CON ELA.

**Agosta F, Rocca MA et al.**

**Unidad de Neuroimagen Instituto científico y Universidad de O S Rafale. Milán, Italia.**

LoObjetivo. Definir la evolución temporal del daño intrínseco de tejidos y la atrofia en médula espinal y en la porción cerebral del tracto corticoespinal, (CST), de pacientes con ELA.

Método. Mediante RM convencional y por tensor de difusión, (DT), obtenidas de médula espinal cervical y cerebro de 17 pacientes y 20 controles con un seguimiento medio de 9 meses.

Resultados. Durante el seguimiento los pacientes mostraron un descenso significativo del área medular, ( $p=0.003$ ), un porcentaje FA (anisotropía fraccional), medular ( $p=0.01$ ), y un incremento significativo en el porcentaje medular MD, (difusividad media), ( $p=0.01$ ). En los pacientes, los cambios longitudinales de la difusividad no se asociaban con los cambios de área medular. El porcentaje de MD en los tractos corticoespinales cerebrales era significativamente más alta en pacientes que controles. La difusividad permaneció estable y no se correlacionaba con el daño medular.

Conclusiones. En este estudio se demuestra que existe pérdida progresiva de tejido y daño medular y que estas dos características relacionadas con la patología de la ELA no están estrechamente relacionadas.

La patología medular en pacientes con ELA es, probablemente, independiente del daño cerebral, lo que nos sugiere que el estudio por imagen de médula puede ser una herramienta útil para comprobar la progresión de la enfermedad.

---

### NEURONAS MOTORAS DERIVADAS DE CEL. MADRE EMBR. HUMANAS OFRECEN MAYOR CLARIDAD SOBRE LA ELA.

**Fuente: [www.eurekalert.org](http://www.eurekalert.org) 4/12/08.**

Dos nuevos estudios que utilizan neuronas motoras derivadas de células madre embrionarias, (hES, inglés), demuestran que hay distintas vías tóxicas que contribuyen a la enfermedad y que la acción protectora necesita varios frentes de enfoque terapéutico.

Las moléculas que han tenido éxito en la protección neuronal en los modelos de ratón no lo han confirmado en los ensayos en humanos. Por lo que existe una necesidad urgente de nuevos modelos que tengan la posibilidad de ser trasladados a ensayos clínicos y puedan, al menos, ser utilizados junto con los modelos actuales para

verificar los compuestos a utilizar, dice el Dr. F.H.Gage, del Instituto Salk. Para investigar la contribución de los astrocitos a la degeneración de las neuronas motoras humanas, cultivaron conjuntamente neuronas motoras derivadas de hES con astrocitos que expresaban SOD1 mutante. Vieron que esa situación dañaba de manera selectiva a las neuronas motoras sanas. La toxicidad estaba relacionada con una respuesta inflamatoria iniciada por los astrocitos SOD1 mutantes, (G37R). Curiosamente, hemos comprobado que los astrocitos pueden activar NOX2 para producir superóxidos y que esos efectos pueden ser revertidos por antioxidantes. El bloqueo farmacológico de NOX2 por su inhibidor APOCININ, evitaba la pérdida de neuronas motoras causada por los astrocitos SOD1 mutantes.

En un estudio distinto liderado por el Dr. Kevin C.Eggan del Inst. de Células Madre de Harvard también utilizan neuronas motoras derivadas de hES para examinar los efectos tóxicos de los astrocitos que expresan SOD1 mutante. Examinan la utilidad de distintos subtipos de neuronas motoras incluyendo las espinales derivadas de hES para ver los mecanismos que conducen a la ELA y la identificación de moléculas pequeñas que pueden interrumpir sus efectos. Utilizando una técnica refinada estudio genético identifican genes específicos que se expresan en los astrocitos mutados. Una molécula, Prostaglandina D2, puede por sí misma inducir una pérdida de neuronas similar a la vista en los cocultivos con astrocitos SOD1 mutantes. Los investigadores quieren demostrar que el bloqueo del receptor de prostaglandina D2 recupera a las neuronas motoras de la toxicidad de los astrocitos que expresan SOD1 mutante.

Los hallazgos de ambos estudios confirman que la interacción tóxica entre los astrocitos que expresan SOD1 mutante y las neuronas motoras es un objetivo para el desarrollo y la comprobación de compuestos terapéuticos frente a la ELA. Además, la investigación demuestra que los sistemas basados en las hES son una herramienta inestimable para modelos de tipos específicos de células.

---

### UNA MODIFICACION GENETICA INCREMENTA LA SUPERVIVENCIA EN RATONES. POSIBLE DIANA TERAPEUTICA PARA LA ELA.

**Fuente: Universidad de Wisconsin Madison. 9/12/08. Publicado en Journal of Neuroscience.**

En una serie de experimentos que se publican en J. of Neurociencia, un investigador de Farmacia de la Universidad de West Madison fue capaz de prolongar la vida y detener el deterioro neurológico de un ratón modelo de ELA hereditaria.

Se ha comprobado que los ratones que llevan un gen extra en los astrocitos producen gran cantidad de antioxidante Glutación.

El gen en cuestión es el Nrf2.

Aunque la oxidación es la causa principal de la muerte celular en la EP, la EA y la ELA, los tratamientos antioxidantes han fallado como terapia para detener esas enfermedades. Pero si los ratones tienen doble copia del gen Nrf2 para producir glutación cerca de las neuronas vulnerables no sucede lo mismo.

Aunque es difícil producir el glutación en el SNC, en estos ratones modificados genéticamente para expresar un gen extra Nrf2 en los astrocitos se incrementó la cantidad en médula espinal en un 25%.

Este modelo de ELA aumentó su vida 21 días, equivalente a diez años en humanos.

El gen insertado era solamente activo en los astrocitos.

Hemos revertido completamente la toxicidad de los astrocitos enfermos. La proteína mutante (SOD1) aún permanecía pero era bloqueada completamente por el gen Nrf2 al producir más glutación antioxidante.

Aunque los ratones que los autores han utilizado son un modelo de ELA familiar y la mayoría son casos esporádicos, los autores dicen que ese modelo de ratón aún es útil como banco de pruebas para el tratamiento de la ELA. Los objetivos que nosotros estamos actuando, incluyendo la muerte neuronal y las alteraciones en la unión neuromuscular, se ven en todas las formas de la enfermedad, dicen los autores. No se trata de actuar sobre la proteína mutada causante de la enfermedad, (SOD1) sino sobre los astrocitos para que preserven a las neuronas.

La activación del sistema Nrf2 o su vía, es muy interesante también en los casos de EP, EA y de Huntington.

Los resultados son prometedores al encontrar la vía por la que se pueden mantener sanas las neuronas motoras, pero la terapia génica ha tenido poco éxito hasta la fecha, por lo que los investigadores tratan de encontrar un compuesto que pase la barrera hematoencefálica y estimule el sistema Nrf2. Esta búsqueda ya está en marcha en un proceso de búsqueda selectiva automatizada de la UW-Madison donde se analizan más de 50.000 moléculas para comprobar su capacidad de estimular ese sistema.

---

**LA EMPRESA BIOFARMACEUTICA ACCELERON PHARMA DE USA, INICIA LA FASE I DE ENSAYO CLINICO CON SU PRODUCTO ACE-031 PARA EL TRATAMIENTO DE LA PERDIDA DE FUERZA MUSCULAR.**

**WWW.MEDICALNEWTODAY.COM, 21/10/02.**

Este Ensayo Clínico es el primero en humanos con el compuesto ACE-031 y se llevará a cabo en Canadá. ACE-131 es una molécula soluble que inhibe la señalización a través de los receptores AcR11B. Al bloquear estos receptores se incrementa la masa y la fuerza muscular. Ha demostrado su eficacia en modelos animales de distintas enfermedades, entre otras, la ELA.

---

**EL TERCER ENSAYO CLINICO CON IGF-1, (Myotrofin), PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA, HA RESULTADO NEGATIVO.**

**Fuente: [www.alsa.org](http://www.alsa.org). 25/11/08.**

---

**A FINALES DE ESTE AÑO COMIENZA UN ENSAYO CLINICO EN BELGICA Y SUECIA CON EL COMPUESTO VEGF EN PACIENTES CON ELA.**

**[medicalnewstoday.com](http://medicalnewstoday.com) 2/12/08.**

---

**NEURALSTEM INC, BIOTECNOLÓGICA DE USA, ANUNCIA QUE HA ESTABLECIDO UNA COLABORACIÓN CON LA UNIVERSIDAD DE TAIWÁN PARA DESARROLLAR UN ESTUDIO CLÍNICO EN HUMANOS CON SUS CÉLULAS MADRE DE MÉDULA ESPINAL CGMP PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA.**

**A CONTINUACIÓN ESPERA PODER REALIZAR OTROS ENSAYOS CLÍNICOS EN USA Y EUROPA.**

---

**PENFIGOIDE AMPOLLOSO Y ELA.**

**Revista Neurológica. Noviembre, 2008, 16-30; 47(10):525-6.**

**García-Estevez DA, et al.**

**Hospital Comarcal Monforte de Lemos. España.**

El Penfigoide Ampollosa es una enfermedad que se asocia a varias enfermedades neurológicas incluyendo la ELA.

Caso clínico. Paciente de 63 años diagnosticado de ELA bulbar que presenta clínica e histología de PA.

Conclusión. Esta asociación no parece casual y sugerimos un mecanismo autoinmune que consistiría en una reacción cruzada entre el Ag-1 del PA, (BPAG1), y la proteína Distonina que participa en la integridad del citoesqueleto neuronal.