

FUNDELA

Boletín Científico 34

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

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

Todos los boletines pueden descargarse en nuestra web www.fundela.es

FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene este boletín.

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

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

● **VALORACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR ISOMÉTRICA**

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

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

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

● **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de Asociación ELA Principado, La Caixa, Caja Navarra, Larios y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA. Su donativo le dará derecho a practicar una deducción en la cuota del impuesto sobre la renta. La deducción será del 25% como persona física y del 35% como empresa.

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

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

COMIDA ANIVERSARIO 2010

Sábado 25 de Septiembre de 2010

Para conmemorar nuestro 8º aniversario, celebraremos una comida en Madrid. Los fondos recaudados serán utilizados para llevar a cabo los objetivos de la fundación.

Precio: 45 Euros

Hora: 14:00 horas

Lugar: Restaurante SANTA CRUZ:

www.restaurantesantacruz.com

Parque de los castillos, s/n

Alcorcón, Madrid

Teléfono: 916 108 759

Esperamos contar con tu asistencia!

**Existe la mesa "0", para aquellos que no puedan asistir y quieran colaborar, vuestra donación es fundamental para que la investigación en la ELA, no quede en el olvido.

Más información: fundela@fundela.es



Colaboradores voluntarios de este número:

D. Adrián G. Rodríguez Barbero

Dr. Alberto García Redondo

Dra. Teresa Salas

Dña. Almudena Cordón

Dr. Javier Mascias

Dra. María Teresa Solas

Dr. Jesús S. Mora Pardina,

Sumario

03

ENSAYOS CLÍNICOS EN ELA: REPASO DEL 2009 Y PREVISIONES PARA EL 2010

06

EL EJERCICIO PODRÍA FRENAR EL AVANCE DE LA ELA

SITUACIÓN CUIDADOS PALIATIVOS EN ESPAÑA

08

LA IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN ALTERNATIVA Y AUMENTATIVA CUANDO EL LENGUAJE ORAL NO ES POSIBLE.

10

DIAGNÓSTICO DE LA ELA: DESDE EL CRITERIO DE EL ESCORIAL HASTA LA NUEVA PRUEBA DE AWAJI-SHIMA

11

CÉLULAS MADRE DE ENDOMETRIO ADULTO PROMUEVEN LA CURACIÓN DE TEJIDO MUSCULAR DAÑADO

12

GLUTAMATO Y EL DAÑO EN LA NEURONA MOTORA

13

NOGO-A: UN FACTOR DE PROTECCIÓN FRENTE A LA ELA

MICROARN MUSCULAR Y LA REPARACIÓN DE LAS CONEXIONES NEUROMUSCULARES.

14

EL ADN MITOCONDRIAL SE DESINTEGRA EN LAS NEURONAS MOTORAS DE PACIENTES CON ELA

15

TDP-43 ENLAZA LA ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA CON ENFERMEDADES MUSCULARES, ÓSEAS Y CEREBRALES.

FUS y la ELA ESPORADICA

17

LA TOXINA DE GUAM ENCONTRADA TAMBIÉN EN EL MAR BÁLTICO

18

NOTICIAS

ENSAYOS CLÍNICOS EN ELA: REPASO DEL 2009 Y PREVISIONES PARA EL 2010

Este es un momento apasionante en la investigación en ELA. El año pasado estuvo lleno de noticias sobre ensayos clínicos en esta enfermedad. Muchos grupos están probando fármacos que esperan aumentar el número de medicamentos disponibles para el paciente. En la actualidad sólo hay uno, riluzol, que prolonga la vida por unos pocos meses pero no alivia los síntomas. Los nuevos candidatos (pequeñas moléculas, proteínas, ácidos nucleicos y células madre) amplían el rango de dianas contra la enfermedad, incluyendo proteínas mal plegadas, excitotoxicidad y mitocondria, todos ellos con el objetivo de salvar las neuronas motoras de la degeneración y muerte. A continuación se presenta una selección de las noticias sobre algunos de los ensayos más relevantes realizados en 2009 y su previsión para el 2010:

Terapia con litio

¿HA VUELTO EL GENIO DEL LITIO PARA ELA DE NUEVO A LA LÁMPARA?TODAVÍA NO

Carmel Armon, MD, MHS

Baystate Medical Center, S4648,

Publicado en Internet antes que en papel el 11 de agosto de 2010, en www.neurology.org.

Tufts University School of Medicine/Baystate Medical Center, Springfield, MA.

La controversia crece en todo lo relacionado con el uso del litio en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El anuncio en noviembre de 2007 de que ninguno de los 16 pacientes con ELA (PALS) tratados con carbonato de litio había muerto durante los 15 meses de tratamiento en comparación con 8 de 28 pacientes no tratados¹ provocó una presión sin precedentes de los pacientes por recibir este tratamiento, a pesar de las dudas expresadas respecto a la aplicabilidad del hallazgo². Los PALS y sus médicos expresaron varias respuestas a este respecto (tabla e-1 sobre el sitio web de Neurology® en www.neurology.org). PatientsLikeMe, una importante base de datos generada por pacientes y con base en Internet, puso la nota discordante en diciembre de 2008 cuando informó que después de 4-6 meses de observación de 162 pacientes, el litio no consiguió remitir el deterioro en los resultados manifestados por los sujetos mediante la escala ALSFRS-R (Escala de calificación funcional de ELA-Revisada). Esta escala es una medida compuesta de 12 elementos que reflejan las principales funciones motrices. Además, no se

detectó diferencia alguna en comparación con los controles recopilados por factores pronósticos. Algunos pacientes, sin embargo, abandonaron el tratamiento con litio después de aproximadamente 4 meses debido a los efectos secundarios o a la falta de eficacia percibida.³ El resultado se mantuvo igual en un análisis pormenorizado.⁴ Este hecho presentaba un dilema, ya que los PALS y los médicos no estaban seguros de renunciar a un tratamiento basado en datos observacionales aleatorios, utilizando una medida de resultados manifestados y evaluados por los propios pacientes, con controles seleccionados en función de un algoritmo del factor de riesgo. Como respuesta a ello, se emprendieron 5 estudios controlados; 3 ya han dado resultados⁵⁻⁷ y 2 están en progreso (comunicaciones personales: Leigh PN [LiCALS] y Van den Berg LH [LITRA]). El diseño de los estudios refleja un abanico de valores en torno a la magnitud del efecto terapéutico, a qué rapidez es importante para saber si un tratamiento funciona y a cómo asegurar el reclutamiento para poder realizar un estudio controlado de una medicación inmediatamente disponible mediante receta. Es más fácil excluir un gran efecto terapéutico que probar uno pequeño, el primero requiere menos pacientes y menos tiempo. La mayoría de los estudios actuales han especificado previamente los intervalos de tiempo para realizar análisis provisionales de modo que el ensayo pueda detenerse si demuestra daños a los pacientes o si es improbable que muestre el beneficio de la magnitud prevista (futilidad).

El estudio fue diseñado para detectar una ralentización del 40% o más en el índice de deterioro de la ALSFRS-R.⁵ Se detuvo por futilidad cuando el primer análisis programado mostró que era improbable alcanzar un beneficio de la magnitud prevista (evidencia Clase I). La posibilidad de un pequeño efecto terapéutico beneficioso no se excluyó completamente, sin embargo. El reclutamiento se promovió garantizando a todos los pacientes un tratamiento activo en cuanto alcanzaran el punto final, de este ensayo ciego.

En esta edición de Neurology®, Chio et al.⁶ presenta un estudio que trataba PALS con litio, asignándoles de forma aleatoria 1:1 para obtener niveles terapéuticos y subterapéuticos, un compromiso para combatir la renuncia de los sujetos a recibir placebo al azar. El estudio fue suspendido por futilidad. Los PALS en ambos grupos murieron o perdieron autonomía al mismo ritmo (evidencia Clase II). Las curvas de tiempo hasta error no divergieron y tenían pocas

probabilidades de hacerlo de forma que produjeran una diferencia significativa. A posteriori, un análisis provisional basado en un número especificado previamente de eventos, más que en el tiempo, podría haber llevado el estudio a un final más prematuro. La ausencia de un verdadero grupo placebo dejó abierta la posibilidad de que los niveles terapéuticos y subterapéuticos de litio fueran igualmente ineficaces, o que los pacientes mejoraran o empeoraran por igual. La comparación con los datos de supervivencia de la población o con los controles históricos no puede resolver esta cuestión debido a diferencias en los criterios de inclusión. El diseño paralelo con enmascaramiento permitió la recopilación de datos de seguridad: el litio no fue tolerado bien, lo cual es congruente con el informe de PatientsLikeMe.³ No se detectaron problemas de seguridad en el estudio anterior.⁵

Otro estudio⁷ optó por asignar a todos los pacientes dosis terapéuticas de litio y comparó su curso con los controles históricos con placebo.⁸ En comparación con los controles, esta investigación mostró un deterioro un 20% más rápido en los PALS tratados con litio en un periodo de 12 meses ($p = 0,04$; evidencia Clase IV); con más efectos adversos de lo esperado en los pacientes tratados con litio.

¿Qué pueden mostrar, entonces, los dos estudios de LITRA y LiCALS en progreso? Estos estudios están diseñados para buscar un efecto menor que otros ensayos, digamos una diferencia del 15-17,5% en la supervivencia total; también están utilizando controles paralelos con placebo y variable principal del fallecimiento o fallo respiratorio agudo. Estos estudios esperan conseguir una respuesta definitiva sobre la eficacia del litio en ELA, o la ausencia del mismo (evidencia Clase I). LITRA está solicitando un paradigma de análisis secuencial⁹ para suspenderlo antes de que sea evidente que pueda o no demostrarse un efecto de la magnitud prevista. El Comité Independiente de Ética y Monitorización de Datos de LiCALS está considerando normas de suspensión prematura. Los resultados de estos estudios proporcionarán un referente para comparar con estudios anteriores. Persistir en los datos que lleguen de estudios que concluyen más rápidamente habla en favor de los investigadores y del altruismo de los participantes en el estudio. Existe una larga tradición de altruismo entre los PALS que desean enseñarnos no sólo los tratamientos que funcionan y los que no, sino también la forma de investigar mejor terapias efectivas. Por ello, les debemos nuestra gratitud.

Reconocimientos

El autor expresa su gratitud a los autores de los 2 estudios pendientes de revisión, Drs. P. Wicks^{3,4} y R.G. Miller⁷, por compartir información con esta editorial. El autor agradece al Dr. P.N. Leigh por proporcionar información sobre los métodos y el estado de un estudio de carbonato de litio en ELA (LiCALS) que se está realizando en 10 centros del Reino Unido y al Dr. L.H. van den Berg por la información aportada sobre un ensayo secuencial aleatorio del litio en ELA (LITRA) que se está realizando en 3 centros de los Países Bajos.

Declaración de divulgación

El Dr. Armon trabaja en la junta editorial de *Neurology*[®]; disfruta de derechos de autor de *emedicine.com* para actualizar los capítulos electrónicos y de *UpToDate*; ha recibido apoyo en la investigación de NIH (R01 NS 048125 [colaborador] y N01-NS-2-2349 [colaborador]); actúa como asesor del Departamento de Salud Pública de Massachusetts; ha aportado su testimonio experto en nombre de un grupo de fabricantes actuales y anteriores de consumibles relacionados con los factores de riesgo y causa de la ELA; y ha colaborado en servicios de revisión asesora/ de pares con CDC/ATSDR.

Referencias

1. Fornai F, Longone P, Cafaro L, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2052–2057.
2. Meininger V, Shefner J, Cudkovic M. Lithium therapy in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:122.
3. Wicks P, Massagli M, Frost J, Macedo H, Felzer K, Heywood J. A patient-led trial of lithium in ALS using the internet. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9(suppl 1):59.
4. Heywood J. TEDMED talk: filmed October 2009; posted February 2010. Available at: http://www.ted.com/talks/jamie_heywood_the_big_idea_my_brother_inspired.html. Accessed April 23, 2010.
5. Aggarwal SP, Zinman L, Simpson E, et al. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol Epub* 2010 Apr 6.

6. Chio A, Borghero G, Calvo A, et al. Lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis: lack of efficacy in a dose-finding trial. *Neurology* 2010;75:619–625.
7. Miller RG, Forshew D, Katz J, et al. Phase II controlled trial of lithium carbonate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2010;74(suppl 2):A200.
8. Gordon PH, Moore DH, Miller RG, et al. Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. *Lancet Neurol* 2007;6:1045–1053.
9. Piepers S, Veldink JH, de Jong SW, et al. Randomized sequential trial of valproic acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009;66:227–234.

Protección de la neurona

Para luchar contra las enfermedades neurodegenerativas, constantemente se están buscando compuestos neuroprotectores. En esta línea, los factores de crecimiento son buenos candidatos. SB-509 es un ácido nucleico que tiene un gen que codifica un activador transcripcional del factor de crecimiento del endotelio vascular A o VEGF-A, el cual mejora el pronóstico de la ELA en el modelo en ratón de la enfermedad. Los resultados de un ensayo clínico en fase 2 donde se inyectaba esta molécula de ADN en los pacientes, mostraron una mejora en la función muscular. Los investigadores contrastaron los resultados con individuos que no recibieron el tratamiento y con otros que recibieron placebo.

El fármaco Arimoclomol es una pequeña molécula que, se supone, induce la producción de chaperonas, proteínas que solucionan problemas de mal plegamiento, como en la SOD1, que se acumula en algunas formas de ELA. La molécula ayuda a la regeneración de los nervios dañados en los estudios realizados en animales. Además se ha visto que mejora la función muscular y la supervivencia de los modelos animales de enfermedad de neurona motora.

El Arimoclomol también podría ser útil contra enfermedades como el Alzheimer, Parkinson y Huntington, ya que están relacionadas entre sí por la formación de agregados proteicos. Actualmente está siendo estudiado en fase clínica combinada II/III en Estados Unidos, en 80 pacientes con ELA causada por mutaciones

en la SOD1. Por otro lado, se está estudiando la posibilidad de iniciar ensayos clínicos en pacientes que no portan dichas mutaciones, aunque por ahora, son necesarios más estudios preclínicos y toxicológicos ya que se prevé que la dosis administrada será necesariamente mayor que en los pacientes con la SOD1 mutada.

El instituto para el desarrollo de terapias para la ELA de Cambridge (Massachusetts) está trabajando con el anticuerpo monoclonal llamado ALSTDI-00846, como factor protector de neurona motora, derivado del sistema inmune. Los investigadores sugieren que las células del sistema inmune innato como las de la microglía y los macrófagos están implicados en la enfermedad, aunque no se sabe de qué manera aceleran o disminuyen el avance de la misma.

Mediante un análisis de expresión génica en pacientes con ELA, en busca de dianas biológicas en las que trabajar, encontraron variada la expresión del receptor de células T conocido como CD40L. El anticuerpo ALSTDI-00846 bloquea dicho receptor, suprimiendo la activación del linfocito. El resultado es que el tratamiento con este anticuerpo aumenta el peso corporal, hace más lenta la pérdida de función neurológica e incrementa la supervivencia del modelo en ratón de la ELA. Se espera el salto a la fase clínica II a finales de 2010 y se está negociando con las empresas farmacéuticas para su futura comercialización.

Modulación de la Mitocondria

La disfunción mitocondrial en ELA contribuye a la lesión de la neurona motora y se relaciona con la expresión del enzima SOD1 mutante. Por ello, estos orgánulos son potenciales dianas para fármacos. Uno de ellos, el KNS-760704, desarrollado en Estados Unidos, está en fase clínica II probándose en 102 individuos. Se administraron distintas dosis, mostrando un mayor rango de supervivencia en aquellos pacientes que tomaron las dosis más elevadas respecto a los que tomaron dosis menores o placebo. Se planea empezar la fase III del estudio este año.

Otro modulador mitocondrial es el llamado Ole-soxima, desarrollado en Francia, que ha sido seleccionado entre varias moléculas que favorecían la supervivencia de la neurona motora en cultivo. La molécula modula la permeabilidad de la mitocondria mediante la formación de poros, lo que posiblemente ayudaría a prevenir la apoptosis. En el ratón modelo de la ELA que sobreexpresa la SOD1 humana mutada, el compuesto retrasó el inicio de la enfermedad y aumentó su supervivencia. Se han obtenido resultados positivos en

cuanto a la seguridad del fármaco y se espera verificar su efectividad en un estudio con 500 personas en 2011.

Silenciamiento génico y células madre
ISIS 333611 es un fármaco antisentido (silenciador de genes), diseñado en Estados Unidos, para inhibir la producción de la SOD1. Es el primer fármaco que ataca una diana específica que se sabe que está realmente relacionada con la enfermedad. Este ensayo pretende llevarse a cabo en 32 individuos, y los resultados no llegarán hasta 2011.

Por último se está probando la seguridad de dos terapias con células madre en Estados Unidos. La primera consiste en inyectar células madre neurales directamente en la médula espinal de pacientes con enfermedad de neurona motora. En la segunda, se extraen células madre hematopoyéticas del paciente, se modifican y son devueltas vía punción lumbar. Sólo estamos en la fase clínica I de estas terapias y queda por tanto, mucho trabajo por delante en este novedoso campo.

EL EJERCICIO PODRÍA FRENAR EL AVANCE DE LA ELA

En un laboratorio de la universidad de Alberta han observado que en los ratones transgénicos que desarrollan ELA, el ejercicio tiene un impacto positivo en el animal haciendo más lento el avance de la enfermedad de manera significativa. Se ha estudiado la tasa de denervación de los músculos para ver la rapidez tanto del avance de la enfermedad como de la degeneración muscular. Las fibras musculares se clasifican, por su función, en fibras de contracción lenta y de contracción rápida. La mayoría de los músculos esqueléticos están formados por ambos tipos de fibras, aunque una de ellas predomine. Las fibras de contracción rápida, de color oscuro, se contraen con más velocidad y generan mucha potencia mientras que las fibras de contracción lenta, más pálidas, están dotadas de gran resistencia. Se sabe que los músculos de contracción lentos se convierten en más rápidos y los rápidos se transforman en más lentos si se produce una alteración del impulso nervioso. Esta transformación en los músculos es la que dio lugar al enlentecimiento de la progresión de la ELA en los ratones transgénicos.

Los músculos de contracción rápida son más vulnerables a la degeneración en los pacientes con ELA, así, en una persona con la enfermedad,

cuantas más fibras musculares de este tipo tenga y basándonos en los estudios en ratón, antes llegarán los síntomas. Lo que se plantea ahora es el tratar a los pacientes de forma que se desarrollen las fibras lentas para retrasar el avance de la ELA. Un aumento de ejercicios de resistencia conseguiría aumentar el número de fibras lentas. Estamos en el momento de iniciar ensayos clínicos con humanos y comprobar que, como en tantas otras enfermedades como las cardiovasculares y el cáncer, el ejercicio es beneficioso. Se espera que en pacientes con ELA el resultado sea un aumento de la calidad de vida, mitigando el impacto de la enfermedad y ayudando a alcanzar también una mayor esperanza de vida. Sin embargo, los resultados experimentales han sido vistos con escepticismo por parte de la comunidad clínica. Éstos creen que el ejercicio hace que la enfermedad empeore y que aumenten las probabilidades de muerte.

En cualquier caso, los datos experimentales son positivos, aunque todavía hay que determinar qué tipo de ejercicios y las características de los mismos (parámetros como duración, grupos musculares e intensidad, por ejemplo) son los más beneficiosos para el paciente.

Este trabajo fue llevado a cabo por el grupo del Dr. Kelvin Jones de la facultad de Educación Física de la Universidad de Alberta en Canadá.

SITUACIÓN CUIDADOS PALIATIVOS EN ESPAÑA

Según la Organización Mundial de la Salud en 1990 se definieron los Cuidados Paliativos como el "cuidado total activo de los pacientes, cuya enfermedad no responde a tratamiento curativo". Estos cuidados no deben limitarse a los últimos días de la vida, sino que deben aplicarse progresivamente a medida que avanza la enfermedad, en función de las necesidades del paciente y sus familias

A nivel mundial, en el estudio realizado para el libro blanco de Calidad de Muerte, España ocupa el puesto nº 26 de 40 países estudiados. En este estudio se entrevistó a varios expertos de todo el mundo (profesionales de la salud, economistas, sociólogos). Los resultados de este estudio muestran que del 100% de personas que necesitan o deberían beneficiarse anualmente de los cuidados paliativos, solo el 8% (pacientes, familiares y cuidadores), tienen acceso a estos servicios. Pocos países, incluidos las grandes potencias con

sistemas sanitarios de última generación incorporan estrategias paliativas de atención en sus políticas sanitarias.

Muchas personas podrían argumentar la necesidad de más fondos para la atención al final de la vida, sin embargo el dinero no es la única barrera a la accesibilidad y la calidad de dicha atención. Hay muchos factores que obstaculizan los avances en este terreno, como son los tabúes culturales, la falta de comprensión de los cuidados terminales de la vida, la dispersión geográfica de la población en algunos países y el uso inútil por salvar la vida en otros casos.

Por supuesto, la financiación es importante, especialmente en los países en desarrollo, donde escasean recursos económicos. El compromiso político también desempeña un papel fundamental. La legislación para mejorar el acceso a los opioides e instrucciones para los médicos en su administración, es crucial, evitando así que millones de personas alrededor del mundo mueran sufriendo. La mejora en la tecnología, también, puede ayudar a controlar las condiciones de los pacientes, permitiendo que más personas puedan quedarse en casa durante más tiempo. Por lo cual la atención domiciliaria, es un factor fundamental, deseable y razonable, con el fin de igualar la calidad de la asistencia prestada en un entorno hospitalario, para lo cual hace falta formación a los familiares, voluntarios y profesionales de la salud para atender a los pacientes especialmente aquellos que sufren una enfermedad crónica, los cuales se puedan beneficiar de una atención de calidad en casa. El cuidado de la vida es mucho más que tratamientos médicos y analgésicos, el final del cuidado de la vida debe ser un esfuerzo multi-disciplinario ya que complejos problemas psicológicos surgen cuando la muerte está a la vista, sobre todo cuando se trata de la muerte de los niños. Por lo cual es importantísimo el asesoramiento no sólo para los moribundos, sino también para sus familias, el cuidado personal se extiende más allá de la muerte, a través del proceso de duelo.

España ocupa la séptima posición, de los 27 países con mejores Cuidados Paliativos del Parlamento Europeo, superando a países del este como Polonia, pero por debajo de otros como Reino Unido.

Un gran número de evidencias indican que las personas con enfermedades crónicas o graves, sufren innecesariamente a causa de la infravaloración y tratamiento indebido de sus problemas y por la falta de acceso a los Cuidados Paliativos. Por ello, la política sanitaria de España considera desde el año 2005, que los pacientes que sufren

enfermedades graves distintas al cáncer tienen necesidades similares y deben beneficiarse igualmente de las mismas medidas que se utilizan para los procesos oncológicos.

Tras 15 años de actividad en programas específicos, los Cuidados Paliativos en España se han ido consolidando progresivamente en su actividad asistencial. A inicios del año 2009 existían en todo el territorio nacional 602 dispositivos o programas de Cuidados Paliativos.

Al día 31 de diciembre de 2009, los hospitales españoles cuentan con más del doble (un 62% más) de dispositivos de Cuidados Paliativos que hace cinco años, tras pasar de 257 dispositivos en 2004 a 417 en este año, según el último informe de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).

Sin embargo, como hace media década, persisten las desigualdades entre Comunidades Autónomas en estos servicios, continúan siendo insuficientes los profesionales formados y no existe una cobertura específica de tratamiento en cuidados paliativos para niños y otras patologías sensibles de atención paliativa. Además, faltan unidades de referencia en los grandes hospitales, ya que sólo hay 30 unidades en centros para atención de pacientes agudos.

En España la "inequidad" entre Comunidades Autónomas también supone un lastre, siendo Castilla-La Mancha, Castilla León, la Comunidad Valenciana, Ceuta y Melilla y Navarra las Autonomías con peor nota este servicio, ya que sus coberturas son "incompletas" y carecen de planes para organizar esta atención.

Por contra, es Cataluña "la Autonomía con mayor número absoluto y relativo de recursos", manteniéndose como "la Comunidad de referencia en Cuidados Paliativos en España".

Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco, Aragón, Madrid, Andalucía y Murcia se sitúan en la mitad de la tabla, por contar con planes o programas de Cuidados Paliativos con impacto "variable" sobre el aumento de recursos. Canarias, que cuenta con un sistema integrado de Cuidados Paliativos; La Rioja y Baleares, no cuentan con un plan oficial. En general, el aumento de recursos "es considerable", "excepto en el País Vasco".

Durante los últimos cinco años, las mejoras de dotación para estos servicios más significativas se han experimentado en Murcia, que ha multiplicado por cuatro sus dispositivos de Cuidados Paliativos en los últimos años; en Galicia, que los ha triplicado; y en Madrid que ha sido pionera, en incluir en septiembre de 2009, en su II Plan Regional (2009-2011) de Cuidados Paliativos un protocolo de derivación específica para los pa-

cientes con ELA de acuerdo a:

1.- Criterios médicos:

El paciente con ELA, susceptible de atención por un equipo de soporte de Cuidados Paliativos, es el paciente en fase avanzada, con limitación funcional severa, con síntomas intensos, complejos y cambiantes:

- ALSHSS grado 3 o 4
- Pacientes portadores de GEP/SNG
- Pacientes con VMNI, traqueostomía o insuficiencia ventilatoria sin ventilación mecánica por rechazo del paciente o mala adaptación
- Pacientes con importante comorbilidad: deterioro cognitivo, EPOC, cardiopatía, patología cerebrovascular, reumatológica, neoplasias...

2.- Criterios sociales:

Pacientes con escaso apoyo familiar (solteros, viudos, casados sin hijos...), familia poco implicada, cuidador habitual poco capacitado (p. ej. cónyuge mayor), escasos recursos económicos.

Estos criterios son recomendaciones para una derivación, no un protocolo de obligado seguimiento; cualquier criterio independiente puede ser suficiente para la derivación, tomando siempre en cuenta, el criterio de los profesionales de la Unidad de ELA de referencia del paciente.

La Dra. Teresa Salas, psicóloga del Hospital Carlos III, ha sido elegida como profesional de la Red de ELA de Madrid encargada de establecer el nexo con la Oficina Regional de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid.

Próximamente se incluirán dentro de este plan de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid, protocolos similares para los pacientes que sufren Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Otra buena noticia es que en Madrid el 16 de julio de 2010 se presentó el Plan Estratégico de Cuidados Paliativos de la Comunidad de Madrid 2010-2014. El Consejero de Sanidad, D. Javier Fernández-Lasquetty, comentó que el compromiso de la Consejería de Sanidad es contribuir a la humanización de la asistencia sanitaria, desde la responsabilidad, la consideración de la libertad del paciente y el respeto al valor más importante del ser humano: la vida. El Plan Estratégico de Cuidados Paliativos propone modelos innovadores de integración para asegurar la continuidad asistencial. Se quiere así superar la tradicional barrera entre el avance médico de nuestros hospitales y servicios de emergencia y el cuidado en los hogares de los pacientes, donde prefieren ser atendidos por sus médicos de Atención Primaria.

En el caso de enfermedades en estadio avanzado, esto sólo es posible con el apoyo de los servicios de Cuidados Paliativos prestados por profesionales expertos y accesibles 24 HORAS AL DIA

La Comunidad Andaluza, también ha sido pionera en España en aprobar el 17 de marzo de 2010, la ley de derechos y garantías de la Dignidad de las personas en el proceso de la muerte, conocida como la ley de muerte digna. Esta ley permitirá regular el ejercicio de los derechos de la persona a declarar las voluntades anticipadas, durante el proceso de su muerte y los deberes del personal sanitario.

El cuidado para el final de la vida debe ser incluido en la política nacional e internacional como un derecho humano.

LA IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN ALTERNATIVA Y AUMENTATIVA CUANDO EL LENGUAJE ORAL NO ES POSIBLE.

Barcelona ha acogido la 14ª Conferencia Bienal de ISAAC (Sociedad Internacional para la Comunicación Aumentativa y Alternativa), durante los días 24 al 29 de julio de 2010.

A este Congreso han acudido expertos en la materia con el fin de divulgar los avances y las ayudas existentes en este campo, así como las familias y personas con necesidades educativas especiales de comunicación con el objetivo de compartir y aprender todo lo referente de la Comunicación Aumentativa y Alternativa, tan importante cuando el lenguaje oral no es comprensible o está ausente.

Durante el Congreso se han expuesto los diferentes Sistemas Alternativos y Aumentativos de Comunicación con los que contamos en la actualidad que ayudan a la interacción comunicativa, potenciando la autonomía de las personas que carecen de lenguaje oral.

Uno de los Bloques de contenido de este Congreso ha estado dirigido a la Comunicación Aumentativa y Alternativa en los pacientes con ELA. Los trastornos en el habla son muy frecuentes en esta patología. Se calcula que en un 25% de los casos constituyen el síntoma inicial de la enfermedad y con la evolución, prácticamente el 90% de los pacientes los presentarán en mayor o menor grado.

La intervención inicial con el paciente de ELA cuando se detecta alguna alteración en el habla, va dirigida a estimular los procesos básicos para el lenguaje oral. El tratamiento de la

disartria es de tipo sintomático y compensador, dado que no se puede evitar la progresiva degeneración neuronal causante del trastorno, este tratamiento debe de ser continuado a lo largo de la evolución e individualizado para cada caso

Cuando el habla es inteligible, se cuenta con diferentes dispositivos, sistemas y recursos que facilitan la comunicación. El objetivo del congreso fue que a través de las tecnologías asistivas informativas y de comunicación las personas que padecen alguna discapacidad en el habla se puedan comunicar y participar activamente en su ambiente social, familiar y sanitario. Nuestros objetivos en el tratamiento de los problemas de comunicación de los pacientes con ELA son:

- Acercar la informática a los pacientes con ELA, ya que las tecnología asistivas informativas son actualmente una alternativa en expansión

- Ayudarles a ocupar parte de su tiempo libre de forma positiva y creativa

- Estimular el deseo y capacidad de comunicación de los pacientes con sus familiares, amigos, otros pacientes y profesionales sanitarios que les atienden

- Apoyarles en la mejora de su calidad de vida

- Que los profesionales puedan obtener información objetiva acerca de las capacidades de los enfermos en el uso de ayudas informáticas

- Formar un equipo multiprofesional, que maneje las posibles aplicaciones de los últimos avances tecnológicos de la industria informática en beneficio de personas que sufren ELA y que tienen dificultades para comunicarse

- Informar a la familia sobre los diferentes sistemas alternativos de comunicación, con el fin de que tengan una mayor sensación de control y seguridad, ayudando de forma adecuada al paciente

- Conseguir mayor autonomía en las personas con ELA para que puedan seguir manteniendo el contacto social.

A continuación mencionaremos algunas ayudas técnicas adaptativas, que se expusieron en talleres y stand del congreso dirigidas a mejorar las consecuencias sociales de la afectación del habla de los pacientes que sufren ELA:

- Comunicadores:** Son llamados así a los dispositivos que cuentan con un sistema de predicción de palabras, así como de memorias donde se pueden almacenar mensajes comple-

tos para su posterior utilización. Nos permite decir en voz alta nuestro mensaje. Estos dispositivos son muy funcionales para pacientes que puedan realizar la interacción comunicativa mediante la escritura a mano y no tengan grandes limitaciones de movilidad.

- Plafones o Tableros de Comunicación:** Son tableros transparentes en los que se centran los signos que se utilizan para establecer la comunicación entre dos interlocutores. El Plafón puede ser alfabético, silábico, frases de uso diario y puede diseñarlo la persona en función de sus necesidades.

- Programas Informáticos Específicos:** que ayudan a la persona a interactuar con el entorno a través de pictogramas, palabras, frases. En la actualidad disponemos de varios programas que facilitan que la persona pueda expresarse.

- Hermes:** Su principal función es la reproducción de mensajes con voz sintetizada que interpreta aquello que el usuario ha escrito en la pantalla. Este programa es muy sencillo de utilizar, pensado para personas que no están familiarizadas con la tecnología.

- Dasher:** Es un programa informático que permite escribir con leves movimientos de ratón o dispositivos de entrada similares, pueden ser pulsadores, punteros controlados por la cabeza o incluso con los ojos. En un principio su utilización puede ser complicada, pero con un poco de entrenamiento se consigue una velocidad de escritura superior a otros sistemas de estas características.

- Pred-Win:** Consiste en un editor de texto, que funciona mediante barrido y que contiene un sistema de predicción de palabras.

- Dragon Naturally:** Es un software de reconocimiento de la voz, capaz de identificar las palabras dictadas a un micrófono y convertirlas en texto escrito o en órdenes para el ordenador.

- Board-Maker:** Es básicamente un editor de tableros que facilita la comunicación alternativa. Permite utilizar diferentes tamaños de símbolos pictográficos.

- Plahooms:** Es un programa que facilita la construcción de paneles de comunicación, tanto en papel como para utilizar el ordenador. Emplea una serie de dibujos o plafones que representan acciones, deseos o sentimientos. La persona selecciona los dibujos para elaborar un mensaje.

- The Grid:** Es una herramienta de comunicación por símbolos. Con este programa podemos realizar frases y que el programa las pronuncie en voz alta mediante la selección de símbolos.

Estos programas son fáciles de aprender para el usuario, requieren solamente familiarizarse con las herramientas de manejo del sistema.

Para poder utilizar estos programas específicos, necesitamos además dispositivos de acceso, es decir herramientas con las que puede utilizarse el ordenador cuando la movilidad es escasa.

En la actualidad contamos con una gran variedad de dispositivos de acceso para manejar un comunicador o programa informático. Lo más importante es valorar cual es el mejor dispositivo que se adapta a esa persona. Estos son algunos de los dispositivos de acceso:

Teclados Virtuales: Son programas informáticos que presentan un teclado en la pantalla del ordenador. De esta manera se puede acceder a cualquier aplicación informática sin necesidad de utilizar el teclado convencional (Click-N-Type y Twon Screen Power).

Pulsadores: Son instrumentos que conectados al ordenador o ratón, permiten activar programas de barrido, mediante la acción de cualquier parte del cuerpo en la que exista un control voluntario del movimiento.

Ratones: Hay gran variedad de alternativas de acceso al ratón estándar.

Ratón Virtual: Programas informáticos cuyas opciones de movimiento y funciones de Clic aparecen en la pantalla del ordenador (Point-N-Clic).

Ratón de Cabeza: Los movimientos de la cabeza realizados por la persona, se transforman en movimiento en el puntero, (Smart-Nav).

Control del ratón por el Iris: Permite a las personas con graves dificultades de movimiento controlar el puntero del ratón con la mirada.

Desde el Congreso se ha mandado un claro mensaje de optimismo y esperanza por los progresivos avances que se han producido en este campo en los últimos años con la finalidad de facilitar la vida a las personas que necesitan de estas técnicas.

En la actualidad se sigue trabajando de forma muy persistente en el desarrollo y perfeccionamiento de estos avances técnicos que hemos citado. Teniendo en cuenta que para las personas con discapacidad funcional y problemas de lenguaje oral son el medio de mantener la relación con su entorno. Cada día es más el número de profesionales que esta concienciado en mejorar y acercar estas ayudas técnicas tanto a los pacientes que lo necesitan como a

las personas cercanas a ellos. Por lo tanto es necesario que haya una implicación activa por parte de profesionales y familiares para que las estas ayudas lleguen de forma efectiva.

Enlaces y páginas de interés relacionados con la comunicación:

Sociedad Internacional para la Comunicación Aumentativa y Alternativa

Página web: www.isaac-online.org

Sociedad Española de Sistemas Alternativos y Aumentativos de Comunicación

Página web: www.esaac.org

Centro de Referencia Estatal en Autonomía Personal y Ayudas Técnicas del IMSERSO, CEAPAT

Página web: www.ceapat.org

Sistemas para la Autonomía y atención a la Dependencia

Página web: www.saad.mtas.es/portal/

Real Patronato sobre Discapacidad

Página web: www.rpd.es

Centro Nacional de Tecnologías de la Accesibilidad CENTAD

Página web: centac.es/tecnologías/accesibilidad

Comunicación Aumentativa en la red

Página web: www.aumentativa.net

“Si una persona no puede comunicarse, no puede expresar sus deseos o necesidades, acabara aislada y desarrollara una clara dependencia hacia los demás”.

DIAGNÓSTICO DE LA ELA: DESDE EL CRITERIO DE EL ESCORIAL HASTA LA NUEVA PRUEBA DE AWAJI-SHIMA

Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Jun;81(6):646-9.

Mills KR. New guidelines for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis validated. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Jun;81(6):589.

Un diagnóstico firme de ELA tarda en llegar varios meses mientras los médicos se plantean otras causas posibles según los síntomas. En lo referente al campo de la investigación, este retraso impide a muchas personas entrar en los ensayos clínicos o hacerlo cuando ya es muy tarde para que los fármacos surtan efecto. Hace

cuatro años, un grupo de investigadores japoneses revisaron los criterios diagnósticos para la ELA con el fin de mejorarlos en tiempo y calidad. Ahora, los científicos del Hospital Real Hallams-hire en Sheffield, Reino Unido, han mostrado que los nuevos criterios realmente proporcionan mejores diagnósticos. Publicaron sus resultados en la revista mensual "Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry". En el estudio, encontraron que los nuevos procedimientos alcanzaron más del doble de la sensibilidad diagnóstica que el viejo método, diagnosticando a mucha más gente con ELA en su primera visita al hospital. Desde 1990, los investigadores clínicos pudieron consensuar el modo de diagnosticar la ELA tras las decisiones tomadas en el desarrollo de los criterios diagnósticos que tuvo lugar en una conferencia en El Escorial, Madrid. Estos criterios clasifican a los pacientes en las categorías de ELA posible, probable, o definida, basándose en un examen neurológico y en la observación de determinados síntomas. En 1998, los científicos se reunieron otra vez en Warrenton, Virginia, añadiendo el uso de la electromiografía (EMG) para ayudar en el diagnóstico probable de ELA. En 2006, los científicos se reunieron otra vez en Awaji-shima, Japón, para revisar criterios para el diagnóstico de la ELA. Se hicieron dos cambios cruciales respecto al sistema de El Escorial. Primero, el análisis por EMG es más una consideración secundaria, pero es tan importante como el examen físico. Segundo, el grupo Awaji-shima amplió las clases de los datos de EMG que pueden indicar ELA. Antes, un EMG tenía que mostrar fibrilaciones (que indica denervación muscular) para ser tenido en cuenta. Ahora la aparición de fasciculaciones (pequeñas contracciones musculares involuntarias), que indican una etapa más temprana de denervación, son suficientes. Los nuevos criterios no suponen mucha diferencia para los médicos que diagnostican ELA porque todavía se requiere tiempo para eliminar otras posibles causas para debilidad de los miembros. Sin embargo, los nuevos criterios aún no son extensamente utilizados. Los investigadores del grupo de Sheffield han analizado los criterios Awaji-shima, encontrando que mejora la especificidad del diagnóstico. Para ello, se recogieron fichas médicas y datos de EMG de 205 personas que fueron al hospital con sospecha de enfermedad de neurona motora. Usando la información del examen inicial de cada paciente, se clasificó a los pacientes según el criterio de El Escorial y según el criterio Awaji-shima. Después compararon aquellos diagnósticos con el diagnóstico final de la persona para

determinar la sensibilidad y la especificidad de cada método. Para El Escorial, la sensibilidad fue del 28 por ciento; usando las directrices Awaji-shima, se obtuvo un 60.7%. Esto quiere decir que más de 35 personas de las 205 analizadas con ELA probable o definida, podrían haberse podido unir a un ensayo clínico antes, además de que probablemente se habrían beneficiado psicológicamente por recibir un diagnóstico más certero. La especificidad obtenida fue la misma en los dos métodos, el 95.9 por ciento. Este nuevo método mejora los criterios, pero todavía llevará meses el diagnóstico de ELA porque los médicos deben descartar muchas otras causas que provoquen también debilidad de las extremidades. Lo que realmente se necesita es un marcador biológico simple. Por ejemplo, una prueba de sangre que determine la presencia de ELA, facilitaría enormemente el cuidado del paciente cuanto antes y podría apresurarse bastante el acceso de una persona a terapias y pruebas. Tal marcador biológico no está siendo fácil de encontrar, aunque muchos investigadores están dedicados a ello. Prize4Life, una asociación no lucrativa de Cambridge, Massachusetts, ofrece 1 millón de dólares como premio en metálico a quien descubra un marcador biológico válido y ha financiado el proyecto en aquella región.

CÉLULAS MADRE DE ENDOMETRIO ADULTO PROMUEVEN LA CURACIÓN DE TEJIDO MUSCULAR DAÑADO

An Adult Myometrial Pluripotential Precursor that Promotes Healing of Damaged Muscular Tissues. Gálvez BG, Martín NS, Salama-Cohen P, Lazcano JJ, Coronado MJ, Lamelas ML, Alvarez-Barrientes A, Eiró N, Vizoso F, Rodríguez C. In Vivo. 2010 Jul-Aug;24(4):431-41

La revista científica internacional "In Vivo" recoge en su número de julio-Agosto de 2010, el hallazgo de Células Madre Uterinas capaces de diferenciarse en varios tipos celulares y las pruebas que han realizado con ellas en ratones.

El grupo del Dr. Carlos Rodríguez del Hospital de Jove en Gijón junto con la empresa biotecnológica Projech se han encargado del trabajo que aparece en el número 24 de la revista y cuya referencia es la siguiente:

Este grupo ha hallado y aislado células madre del miometrio, o uterinas. Se trata de células madre

adultas pluripotenciales, que han sido capaces de aislar tanto en ratón como en el útero de la mujer en edad fértil.

El uso de las células madre adultas para la regeneración de tejidos y órganos, constituye una terapia alternativa prometedora en muchas enfermedades humanas que no son actualmente tratables.

Estos investigadores han aislado un nuevo tipo de células madre a partir de biopsias del miometrio del útero de ratones adultos (mAMPs por su nombre en inglés *murine adult myometrial precursor*) mediante un procedimiento simple y no invasor.

Estas células han sido caracterizadas por varios marcadores de superficie, siendo positivas para CD31, CD34, CD44, CD117, Stro-1 y Sca-1 (estos dos últimos son marcadores propios de células madre adultas).

Además aislaron una población similar (*hAMPs, human adult myometrial precursor*) a partir de biopsias humanas.

Las AMPs (ambas murinas y humanas) pueden diferenciarse in vitro en linaje mesodérmico como puede dar lugar a músculo liso y esquelético, osteoblastos (células del hueso) y adipocitos (células de la grasa) así como a varios linajes del tejido nervioso incluidas las neuronas. Las AMPs expresan algunos antígenos embrionarios y siguen indiferenciadas durante un importante número de meses antes de entrar en envejecimiento, lo cual permite, gracias a su capacidad de división celular simétrica, conseguir multitud de células en el laboratorio que permitirían realizar posteriores trasplantes en individuos con problemas musculares o neurológicos.

Además, han probado que cuando se inyectan estas células en un modelo animal de enfermedad muscular (provocado mediante la utilización de un tóxico directamente en el músculo del ratón) las AMPs pueden regenerar nuevas fibras musculares y promueven la recuperación muscular funcional. Por otra parte, estas células pueden regenerar el tejido uterino tras provocarse una herida, reconstruyendo la arquitectura muscular uterina. Además, estas células pueden formar nuevos vasos sanguíneos in vitro e in vivo.

Los investigadores creen que estas células tienen características importantes con respecto a otras células madre adultas conocidas y, por lo tanto, sostienen que su uso puede ser una gran promesa para la medicina regenerativa, el desarrollo de medicamentos y la investigación básica, especialmente, según sugieren, en las distrofias musculares.

NOTA.- artículo original colgado en www.fundela.es

GLUTAMATO Y EL DAÑO EN LA NEURONA MOTORA

Aizawa H, Sawada J, Hideyama T, Yamashita T, Katayama T, Hasebe N, Kimura T, Yahara O, Kwak S. TDP-43 pathology in sporadic ALS occurs in motor neurons lacking the RNA editing enzyme ADAR2. *Acta Neuropathol.* 2010 Apr 7.

Cucchiaroni ML, Viscomi MT, Bernardi G, Molinari M, Guatteo E, Mercuri NB. Metabotropic glutamate receptor 1 mediates the electrophysiological and toxic actions of the cycad derivative beta-N-methylamino-L-alanine on substantia nigra pars compacta DAergic neurons. *J Neurosci.* 2010 Apr 14;30(15):5176-5188.

La excitotoxicidad causada por el neurotransmisor glutamato, es una teoría reciente que explicaría el mecanismo que está detrás del daño observado en la neurona motora en la ELA. El glutamato en exceso que no se recicla, se acumula en la hendidura sináptica y envenena las neuronas provocando un desequilibrio en la homeostasis del calcio.

Un grupo de investigadores japoneses han observado que el proceso de edición del ARN de un componente del receptor de glutamato está íntimamente asociado a la formación de los agregados proteicos de TDP-43 observados en los casos de ELA.

Se sabe que la enzima adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR2) edita el ARN de la subunidad principal del receptor de glutamato Glu2R (uno de los componentes de los receptores tipo AMPA dependientes de calcio). ADAR2 cataliza un paso esencial para producir Glu2R funcional, estando este paso incompleto en la neurona motora de personas con ELA.

Por otro lado, también se sabe que las mutaciones en los genes que codifican TDP43 y FUS (proteínas implicadas en el tráfico y procesamiento de ARN) pueden causar la enfermedad. El hecho de que en ELA, ADAR2 esté ausente en las neuronas motoras de la médula espinal y que TDP-43 abandone su habitual localización nuclear para formar cuerpos de inclusión en el citoplasma, ha llevado al grupo japonés a intentar encontrar una conexión entre estos dos fenómenos. Los investigadores estudiaron estas dos proteínas en secciones de médula espinal de personas que fallecieron por ELA, comparando los resultados con muestras de individuos no afectados por la enfermedad, como controles. Encontraron que todas las neuronas motoras de los controles contenían ADAR2 y que ésta estaba ausente en muchas neuronas motoras de las muestras de

ELA. Las células sin ADAR2 (que probablemente tenían receptores de glutamato no editados adecuadamente) presentaban inclusiones citoplasmáticas de TDP43.

Debido a que la pérdida de ADAR2 y la formación de las inclusiones de TDP43 coincidían, los autores concluyeron que los dos fenómenos son dependientes, pero no está claro cual ocurre primero. Como las deficiencias observadas en ratones con Knock-out tanto en ADAR2 como en TDP43 inducen muerte neuronal, sería razonable considerar que ocurren simultáneamente como resultado de procesos anormales anteriores. De todas formas, el grupo pretende investigar con más profundidad la relación entre ADAR2 y TDP43 en próximos estudios.

NOGO-A: UN FACTOR DE PROTECCIÓN FRENTE A LA ELA

Yang YS, Harel NY, Strittmatter SM. Reticulon-4A (Nogo A) redistributes protein disulfide isomerase to protect mice from SOD1-dependent amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci*. 2009 Nov 4;29(44): 13850-9.

Walker AK. Protein disulfide isomerase and the endoplasmic reticulum in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci*. 2010 Mar 17;30(11):3865-7.

Los científicos han identificado el reticulón (Nogo-A) como un factor protector en ELA. Investigadores estadounidenses han estudiado el papel de Nogo-A en cultivo celular y en el modelo en ratón de la ELA. Nogo-A inhibe el crecimiento axonal de la neurona, y como miembro de la familia de proteínas de membrana del retículo endoplásmico (RE), también contribuye a la morfología del mismo. La regulación de Nogo-A está alterada tanto en el modelo animal de ELA como en los casos de ELA en humanos.

El grupo norteamericano ha encontrado que Nogo-A controla la distribución de la chaperona disulfuro isomerasa (PDI). Esta enzima localizada en el RE crea y rompe enlaces disulfuro. En células en las que falta Nogo-A, como en las de riñón de mono COS7, usadas en los experimentos, PDI muestra una distribución homogénea citoplasmática. Cuando los científicos añadieron el gen Nogo-A, PDI cambiaba su localización formando agregados o entrando en vesículas u otros compartimentos intracelulares.

PDI está normalmente localizada en zonas precisas del citoplasma de neuronas motoras de la

médula espinal de ratones, por el contrario, se encuentra dispersa por el citoplasma en los ratones knockout de Nogo-A. En ratones que sobreexpresan Nogo-A, la localización es muy concreta y concentrada. Los investigadores encontraron también que la expresión de Nogo-A delecionada acortaba la supervivencia del ratón modelo de ELA en tres semanas, sugiriéndose la posibilidad de que una droga que favorezca la distribución precisa y concentrada de PDI podría usarse como terapia para la ELA.

Estos hallazgos indican que la sobreexpresión de Nogo-A protege al ratón frente a la ELA, siendo necesarios más experimentos que confirmen esta teoría.

MICROARN MUSCULAR Y LA REPARACIÓN DE LAS CONEXIONES NEUROMUSCULARES.

Williams AH, Valdez G, Moresi V, Qi X, McAnally J, Willott JL, Bassel-Duby R, Sanes JR, Olson EN. MicroRNA-206 delays ALS progression and promotes regeneration of neuromuscular synapses in mice. *Science*. 2009 Dec 11;323:1549-54. Brown, RH. *Medicine*. A reinnervating microRNA. *Science*. 2009 Dec 11;326:1494-5.

El microARN es una pequeña molécula de ARN (ácido ribonucleico) que puede silenciar genes complementarios a su secuencia. Un microARN común en músculo esquelético es el llamado miR-206. En un laboratorio de Estados Unidos han observado en el modelo en ratón de la ELA (SOD1-G93A), que los ratones que no tienen miR-206, degeneran más rápido que los que sí lo tienen.

Además se ha visto en el nervio ciático de los ratones que los niveles de miR-206 se triplican al comienzo de la enfermedad, pudiendo ser una respuesta común al daño en el nervio.

Para ver la función del miR-206, se desarrolló un ratón knock-out (un ratón al que se le ha eliminado el gen que expresa miR-206).

En este modelo de ratón, el desarrollo de las uniones neuromusculares fue normal, sin embargo, las reinervaciones neuromusculares fueron más lentas surgiendo daños musculares asociados. Los investigadores sugieren que se pierde alguna señal procedente del músculo para la correcta dirección del crecimiento axonal hacia el músculo dañado.

Para estudiar la función del miR-206 con más profundidad, se cruzaron ratones SOD1-G93A

con los knock-out miR-206. Comparando los dobles mutantes con los mutantes simples, se encontró que la enfermedad empezaba a la misma edad, pero los mutantes dobles (sin miR-206 y que sobreexpresan el gen humano mutante SOD1) empeoraban más rápido, acortándose su esperanza de vida. Los dobles mutantes también mostraron una atrofia del músculo esquelético aumentada. Se concluyó que el miR-206 promueve la recuperación de las uniones neuromusculares, frenando la enfermedad.

Lo siguiente fue estudiar las rutas moleculares implicadas entre el miR-206 y la reinervación muscular. Se vio que la expresión de miR-206 hacía bajar la actividad HDAC (histona deacetilasa 4, concentrada en uniones neuromusculares, su expresión está inducida tras producirse la denervación). Los estudios en animales proporcionan más evidencias de la interacción entre miR-206 y HDAC4. El ratón knock-out para HDAC4 presentó un fenotipo opuesto al knock-out miR-206, dándose una recuperación más rápida cuando aparecen daños en los nervios. Así, se ha sugerido que HDAC4 y miR-206 tienen funciones opuestas: el primero tiene un efecto negativo en la recuperación de la unión neuromuscular y el segundo neutraliza esto, promoviendo la recuperación. Si se verifica la vía del miR-206 en humanos, podría ser un buen candidato a biomarcador de diagnóstico y monitorización de la ELA. Incluso cabe la posibilidad de administrar miR-206 como tratamiento. Las investigaciones aún en marcha darán respuestas a estas hipótesis.

EL ADN MITOCONDRIAL SE DESINTEGRA EN LAS NEURONAS MOTORAS DE PACIENTES CON ELA

Keeney PM, Bennett JP Jr. ALS spinal neurons show varied and reduced mtDNA gene copy numbers and increased mtDNA gene deletions. *Mol Neurodegener.* 2010 May 26;5(1):21.

En el primer estudio genómico mitocondrial realizado en neurona motora, los investigadores del laboratorio de la Dra. Keeney han encontrado que dichas células, en pacientes fallecidos por ELA, presentan ADN mitocondrial (ADNmt) deleciónado en mayor o menor medida. Estos problemas mitocondriales podrían llevar a la neurodegeneración.

Los fallos mitocondriales están frecuentemente asociados a las enfermedades neurodegenerativas. En la sustancia negra de personas que pa-

decen Parkinson, las neuronas dopaminérgicas suelen tener el ADNmt deleciónado. Además, está demostrado que es habitual que el ADNmt acumule mutaciones y deleciones con la edad. En la médula espinal de personas con ELA, la actividad citocromo C oxidasa es menor de lo normal, pero esto es sólo un indicador del fallo en la función mitocondrial. Ha habido investigaciones previas que además han encontrado que el ADNmt está mutado y disminuido en el número de copias en dicho tejido. Por tanto, dado que la neurona motora es el tipo de célula que degenera en la ELA, probablemente su ADNmt esté afectado.

Para verificarlo, el equipo de la Dra. Keeney de la universidad de Virginia, tomó muestras de neuronas motoras individuales de diez personas fallecidas que padecieron ELA esporádica, además de muestras de siete personas sanas como controles. Mediante PCR a tiempo real, se determinó el número de copias de ADNmt y de una serie de genes codificados en la mitocondria, encontrándose una gran variabilidad en el número de copias tanto en los controles como en las muestras de los enfermos, algo que es bastante común cuando se comparan células individuales. En cuanto a los genes, se observaron casos en los enfermos de deleciones en el ADNmt, pero no en todas las muestras.

El mecanismo por el cual la enfermedad y la edad llevan a daños en el ADNmt es incierto, pero se sospecha que ocurre por interferencias en la replicación del mismo una vez dañado. Además, las especies reactivas de oxígeno aumentan con la edad produciéndose daño oxidativo en el ADNmt. Los investigadores creen que estos daños en las mitocondrias de neuronas motoras de pacientes con ELA no causan la enfermedad de manera directa, pero sí son una consecuencia de la degeneración nerviosa. Otros efectos que acarrea la pérdida de genes mitocondriales son la interferencia con la regulación celular del calcio y el fallo ante la respuesta al estrés. Las neuronas resultantes son metabólicamente impotentes contribuyendo al desarrollo de la enfermedad en algunas personas.

Si esto es realmente así, podría desarrollarse una terapia que consistiera en reemplazar el ADNmt dañado. Sin embargo, no faltan escépticos que opinan que podría llevar al aumento de la actividad mitocondrial, produciéndose más especies reactivas de oxígeno que llevarían a un daño celular aún mayor. Aunque es importante añadir que por el momento, las pruebas realizadas en el modelo de ratón no han mostrado aumentos de estas especies dañinas.

La terapia en ratón se ha desarrollado gracias al factor de transcripción mitocondrial A (TFAM) que se une al ADNmt y realiza su "lectura". Se fabricó una proteína recombinante que uniera el ADNmt de reemplazo. Este complejo puede, en teoría, viajar a través de la sangre, cruzar la barrera hematoencefálica y entrar en las neuronas para luego atravesar las membranas mitocondriales y depositar el ADN nuevo en la matriz mitocondrial. La terapia TFAM, está actualmente en fase experimental ensayándose en el modelo de ratón de ELA.

TDP-43 ENLAZA LA ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA CON ENFERMEDADES MUSCULARES, ÓSEAS Y CEREBRALES.

La proteína TDP-43 apunta a nuevas patologías que incluyen la ELA, demencia frontotemporal y la degeneración muscular y ósea. Los investigadores creen que el hallazgo es significativo porque revela mecanismos moleculares comunes entre estas enfermedades. Además no se descarta la posibilidad de que TDP-43 esté implicada en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.

TDP-43, cuando se comporta con normalidad, es una molécula que participa en la creación de proteínas en las etapas más tempranas de su proceso de generación.

*Hace cuatro años, TDP-43 llamó la atención de la comunidad científica en ELA ya que es el mayor nexo encontrado entre las formas familiares y esporádicas de la enfermedad. Se ha estado investigando sobre rutas bioquímicas comunes para ayudar a comprender qué mecanismo molecular une a todas las ELAs. El neurocientífico J. Paul Taylor ha desarrollado un modelo en *Drosophila*, la mosca de la fruta, introduciendo en su genoma un gen humano mutado llamado VCP (no relacionado con la ELA) que desarrolla una enfermedad con síntomas cerebrales, musculares y óseos (miopatía asociada a cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget's en huesos y demencia frontotemporal, o "enfermedad de VCP") fácilmente detectables por pigmentación característica de los ojos del animal.*

En humanos, "la enfermedad de VCP", como la ELA, aparece en la mayoría de los casos en la edad adulta. Los músculos se deterioran. También, como en la ELA, algunos pacientes desarrollan algún tipo de demencia. Una diferencia es que los pacientes VCP pueden experimentar pérdida de tejido óseo, con dolores

asociados. La enfermedad es fatal después de una década o dos y no se conoce cura.

Con una amplia variedad de técnicas moleculares, los investigadores han visto que las moscas con la enfermedad de VCP tienen una función anormal de TDP-43. Como en los pacientes humanos de ELA, esta proteína aparece formando agregados intracitoplasmáticos en neuronas y otros tipos celulares clave. De alguna manera, mutaciones en VCP llevan a una localización celular errónea de TDP-43. Así, puede decirse que sólo cuando la molécula forma dichos agregados, la mosca presenta las citadas pigmentaciones oculares. Taylor afirma que TDP-43 es realmente un mediador de la enfermedad y no sólo un mero producto aleatorio de la misma.

La comunidad científica y clínica han denominado a las patologías relacionadas con TDP-43, TDP-proteinopatías. En cuanto a las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, se ha preferido calificarlas de TDP-proteinopatías secundarias ya que, aunque pueden presentar los agregados, predominan otros mecanismos moleculares.

Ahora, los investigadores necesitan descubrir cómo afecta VCP exactamente (u otros genes que se postula que inician enfermedades como la ELA) al comportamiento de TDP-43.

El hecho de encontrar moléculas que estén implicadas en varias enfermedades relacionadas, hace pensar en mecanismos moleculares comunes y por tanto, una vez descubiertos éstos, el desarrollo de fármacos y terapias estarán mejor dirigidos.

Este estudio de investigación ha sido realizado por el equipo de Virginia Lee, John Trojanowski, Jake Guinto, Dyanna Geffel, Waixing Tang y Matthew Winton de la Universidad de Pennsylvania. También colabora en el trabajo Manuela Neumann, quien descubrió los primeros hallazgos que relacionaron TDP-43 y la ELA trabaja en el Hospital Universitario de Zurich, Suiza.

FUS y la ELA ESPORÁDICA

Deng HX, Zhai H, Bigio EH, Yan J, Fecto F, Ajroud K, Mishra M, Ajroud-Driss S, Heller S, Sufit R, Siddique N, Mugaini E, Siddique T. FUS-immunoreactive inclusions are a common feature in sporadic and non-SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2010 Apr 14

Aunque la mayoría de casos de ELA no tienen evidencias de ser hereditarios, los científicos siguen encontrando nuevas pistas entre los casos familiares. La última evidencia genética al respecto apunta al gen FUS, que también participa en la forma esporádica de la enfermedad. En abril de este año, un grupo de investigadores encontró acúmulos proteicos de FUS en autopsias de tejidos de pacientes con ELA y en casos de demencia frontotemporal (DFTL, una patología asociada con la ELA).

Esto significa que ha surgido un criterio de unificación entre los casos familiares y los esporádicos de ELA, aunque hay opiniones discordantes. Los casos familiares suponen sólo un 10% de todos los casos; las mutaciones en FUS suman entre un 4 y 5 % de los casos familiares. Mutaciones en TDP-43 suponen entre un 3 y 4% de los casos familiares y la enzima SOD1 es la más importante, encontrándose mutada en uno de cada cinco casos familiares (aprox. 20%). Tanto FUS como TDP-43 están involucrados en el procesamiento y tráfico del ARN. FUS es fundamentalmente nuclear, pero también se puede encontrar en el citoplasma. Las mutaciones en FUS y TDP-43 pueden afectar a la médula espinal, causando ELA, afectar al cerebro, causando DFTL o una combinación de las dos. Los nuevos estudios intentan dar solidez a los mecanismos moleculares propuestos para la genética de la gran mayoría de los casos: los esporádicos. Esta es una estrategia común en la investigación de enfermedades; de igual forma, las mutaciones en APP y presenilina en Alzheimer apuntaron a los casos esporádicos.

El equipo del Dr. Deng trabajó con 100 muestras de tejido en total. Los tejidos incluían muestras de médula espinal de 53 personas con ELA esporádica, 16 con ELA familiar, 10 con ELA y DFTL y finalmente 6 controles sanos. Además, se examinaron secciones del lóbulo frontal y del hipocampo de 11 personas con DFTL y cinco controles sanos. Inicialmente, los investigadores probaron nueve anticuerpos diferentes de FUS para las secciones de médula espinal. Encontraron que uno de ellos, un anticuerpo policlonal de conejo, daba más señal que el resto y continuaron sus análisis con él. Los casos control no mostraron inclusiones de FUS en médula espinal. En todos los casos familiares se encontraron los agregados de FUS con la excepción de cuatro asociados con mutaciones en la SOD1.

El equipo de Deng observó inclusiones de FUS en dos casos de ELA familiar de causas genéticas conocidas, una con mutación en FUS y otro con mutación en TDP-43. Más aun, se encontraron

agregados de FUS en todos los casos de ELA esporádica. Además, FUS y TDP-43 colocalizan en las inclusiones. Este descubrimiento es bastante sorprendente porque otros autores en estudios previos no encontraron TDP-43 en los agregados de FUS, creyéndose que ambas proteínas estaban implicadas en mecanismos moleculares no relacionados en la enfermedad. En muestras de cerebro de personas con DFTL, nueve casos mostraron inclusiones tanto para FUS como para TDP-43. Sin embargo, dos casos de un tipo raro de DFTL con patología por FUS, mostraron ausencia de TDP-43 en las inclusiones, desestimando los resultados previos. Ningún caso control mostró inclusiones. Se ha sugerido un paralelismo entre FUS en ELA y TAU y beta-amiloide en Alzheimer o alfa-sinucleína en Parkinson. En estas enfermedades neurodegenerativas, raramente una sola mutación genética causa la enfermedad, indicando que aún quedan aspectos más complejos por descubrir.

En cuanto al trabajo de Deng, se han señalado tres posibles críticas. Primero, que los resultados sean correctos. Podría ser que ciertos epítomos de FUS estuvieran accesibles para unos anticuerpos en los agregados con TDP-43, y para otros anticuerpos no. En segundo lugar, FUS puede estar presente en los agregados de TDP-43, pero podría ser sólo algo casual, no relacionado con la patología. Este efecto ya se ha visto en el trastorno Creutzfeld-Jakob, que presenta placas que contienen priones, donde a veces se incluyen pequeñas cantidades de beta-amiloide, pero éstos no son parte necesaria de la enfermedad. Podría simplemente tratarse de un caso donde FUS estuvo en el lugar equivocado en el momento equivocado, como un artefacto cualquiera que se une a un agregado que está creciendo y adsorbiendo todo lo que esté cercano. En tercer lugar, hay que tener en cuenta que siempre puede ser un falso positivo, ya que el anticuerpo podría no reconocer sólo a FUS, pudiendo detectar otras proteínas, incluida TDP-43, con dominios de unión al anticuerpo parecidos o iguales. En otras palabras, el anticuerpo usado podría realmente detectar FUS, pero no sólo FUS, siendo poco específico. Además hay que tener en cuenta que FUS y TDP-43 aun no compartiendo homología de secuencia, pero al tener funciones parecidas, podrían tener epítomos similares.

De todas formas, de confirmarse los resultados del equipo del Dr. Deng, los científicos podrían encontrar nuevas respuestas a la patología hallando los mecanismos que implican a FUS y TDP-43 conjuntamente en la ELA.

LA TOXINA DE GUAM ENCONTRADA TAMBIEN EN EL MAR BÁLTICO

Jonasson S, Eriksson J, Berntzon L, Spcil Z, Ilag LL, Ronnevi LO, Rasmussen U, Bergman B. Transfer of a cyanobacterial neurotoxin within a temperate aquatic ecosystem suggests pathways for human exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 18;107(20):9252-7.

Stephenson J. The World in Medicine: ALS and Neurotoxins. *JAMA*. 2010 Jun 16;303(23):2346

Algunas algas tóxicas marinas pueden provocar alteraciones biológicas, asfixia en los peces, y trastornos en mamíferos marítimos como por ejemplo la neurodegeneración.

Un grupo de investigadores suecos indicaron que un aminoácido tóxico llamado β-metilamino-l-alanina (BMAA, conocido por estar relacionado con una enfermedad neurológica en Guam que cursa con los mismos síntomas que la Esclerosis Lateral Amiotrófica) lo producen una especie de algas en el Mar Báltico, y se acumula en muchos peces de consumo humano. Este descubrimiento, según las autoridades, es alarmante y requiere atención inmediata.

Durante décadas, la comunidad científica ha investigado el síndrome que padecen un alto porcentaje de personas de la etnia Chamorro en la isla de Guam. Esta enfermedad destaca por características propias de la ELA así como por un complejo de demencia y Parkinsonismo, llamado ELA-CDP (ELA-complejo demencia parkinsonismo). Durante años, el grupo de investigación dirigido por el botánico Paul Cox, han señalado a las semillas cicadáceas que consumen una especie típica de murciélagos propia de la isla y también las algas verdes que crecen en las raíces de la planta como portadores de la toxina causante de la enfermedad. Los habitantes de Guam consumen estos animales (los murciélagos) y cocinan con harina de cicada (la planta), adquiriendo, según el Dr. Cox, este tipo de síndrome.

Los estudios que se han realizado en cerebro humano han insinuado que la BMAA puede acumularse en este órgano en personas con Alzheimer o ELA que nunca han vivido en Guam, sugiriendo ser un factor común en las enfermedades neurodegenerativas.

Las algas verdes, están presentes en todo el mundo, y algunas especies se cree que producen BMAA. Los investigadores suecos se preguntaron y se preocuparon por la posibilidad de que el BMAA pueda surgir causando un problema de salud serio en otras partes del mundo. Para

asegurarse de la situación, tomaron muestras de algas, pescado, y moluscos para comprobar su contenido en BMAA.

En el estudio, los autores usaron una técnica reciente, combinando la HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) con la espectrometría de masa en tándem para descubrir el BMAA. Este método separa el BMAA de su isómero y puede descubrir el aminoácido aun encontrándose a niveles asombrosamente bajos. Sin embargo, científicos estadounidenses mostraron su escepticismo ya que el BMAA está normalmente libre y disponible en un sistema fisiológico. Por ello se extrajo el BMAA, bajo condiciones bastante extremas, no encontradas en el cuerpo. Si se encuentra BMAA después de los fuertes tratamientos previos, posiblemente no se encuentre libre, sino unido a proteínas y por tanto protegido. Entonces, esto sería una demostración que apoyaría la idea de que este tipo de BMAA protegido podría ser el causante de la enfermedad.

Según el citado análisis, la cianobacteria que crece con regularidad en el Mar Báltico tenía la toxina, y ésta se acumulaba en organismos superiores en la cadena alimentaria. El zooplankton, que da de comer a las cianobacterias, tenía una concentración seis veces más alta de lo normal. Las concentraciones en pescado variaron bastante, de nada a 200 veces superior a lo normal. Las tasas de BMAA fueron considerablemente más altas en los cerebros de pescado que en los músculos, por lo que parece que todavía no hay peligro si se consume su carne, no así su cerebro.

La presencia y bioacumulación de BMAA en un ecosistema templado fuera de Guam sugiere que el BMAA pueda ser una toxina extendida a escala mundial que representa una amenaza potencial para la salud humana, según las conclusiones de los autores del estudio. Además, otra investigación sugiere que la tasa de enfermos de ELA ha aumentado en Suecia, ¿casualidad? El equipo de investigación sobre BMAA cree que están relacionados con los altos niveles de toxina que se han encontrado. Evidentemente, y antes de asegurar de manera definitiva estas conclusiones, se ha sugerido ampliar el estudio y buscar la toxina en más especies de pescados. de progresión de la enfermedad, ni el deterioro parece predecir el éxito de la ventilación no invasiva, en este contexto.

AMORFIX LIFE SCIENCES FIRMA UN ACUERDO DE LICENCIA CON PREVENT PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS PARA LA ELA

Amorfix life sciences Ltd. (AMF) y la Pan-Provincial Vaccine Enterprise Inc. (PREVENT) han anunciado el pasado mes de junio, que los dos grupos han llegado a un acuerdo garantizando a PREVENT los derechos exclusivos para liderar las vacunas para la ELA. Éstas han demostrado su eficacia en modelos animales de ELA. PREVENT asumirá a partir de ahora el desarrollo y aplicación de las mismas en los ensayos clínicos.

AMORFIX tendrá todos los derechos para el desarrollo de anticuerpos y métodos diagnósticos para la ELA. Bajo los términos de la licencia, PREVENT desarrollará vacunas, terminará estudios preclínicos, supervisará los ensayos clínicos y asumirá sus costes. Cuando la fase clínica I sea superada con éxito, ambas entidades tienen la opción de comercializar el producto. La licencia de propiedad intelectual incluye epítopos específicos contra enfermedad (DSE por sus siglas en inglés) y vacunas procedentes de la plataforma investigadora de AMORFIX usando el algoritmo ProMIS para la predicción de DSEs en proteínas mal plegadas. Este acuerdo favorece el descubrimiento de anticuerpos que reconocen e inhiben sólo la proteína mal plegada que se forma en la enfermedad, de forma que la proteína bien plegada y funcional no se ve afectada.

AMORFIX sigue buscando acuerdos con otras entidades para continuar con el desarrollo de los anticuerpos y las

aplicaciones diagnósticas para la ELA y nuevos proyectos para la plataforma ProMIS.

Fuente: AMORFIX LIFE SCIENCES LTD.

3 de Junio de 2010

INVITROGEN, PFIZER Y FOLDRX APUESTAN POR EL DESARROLLO DE TERAPIAS PARA TRATAR LAS ENFERMEDADES RARAS

Invitrogen colabora con La UCSD (Universidad de California, San Diego) y el Instituto Salk, en un nuevo programa de investigación enfocado en el desarrollo de nuevas terapias para la ELA. Así, contribuirá con su experiencia en los campos de la investigación en biología celular, secuenciación de nueva generación, y productos biológicos para sostener los esfuerzos preclínicos de sus colaboradores académicos.

Por su parte, la gigantesca Pharma Pfizer, ha decidido invertir en terapias que se desarrollan para enfermedades raras, incluyendo las enfermedades neurológicas, con la creación de una unidad de investigación específica para ello. La empresa se implicará ampliamente en el área de desarrollo de nuevas terapias eficaces.

La empresa FoldRx con sede en Cambridge, dedica sus esfuerzos también al campo de las enfermedades raras. Su objetivo es la terapia con pequeñas moléculas para tratar las enfermedades causadas por mal plegamiento de proteínas y la formación de agregación, procesos patológicos claves para muchas enfermedades neurodegenerativas crónicas, incluyendo la ELA.

FICEMU (Fundación para la investigación con Células Madre Uterinas)

Proyectos

Los protocolos de investigación, obligan a realizar los ensayos preclínicos antes de poder comprobar la eficacia de las posibles terapias o medicamentos en humanos.

La empresa biotecnológica PROJECH, en colaboración con la Unidad de Investigación de la Fundación Hospital de Jove de Gijón, está ya a las puertas de probar el comportamiento de las Células Madre Uterinas en animales de laboratorio, con enfermedades crónicas, autoinmunes y degenerativas. Si todo resulta según lo esperado, los ensayos en humanos podrían comenzar en un plazo razonable de dos años.

En este sentido, desde hace siete meses se está preparando toda una serie de desarrollos preclínicos para el abordaje de las siguientes enfermedades:

- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal. (Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa).
- Lupus Eritematoso Sistémico.
- Artritis Reumatoide.
- Esclerosis Múltiple.
- Psoriasis y Espondilitis Anquilosante.
- Pie Diabético y Degeneración Macular.
- Enfermedad de Parkinson.
- Distrofias Musculares.
- Mucopolisacaridosis.

Enlace: <http://www.ficemu.org/index.php?id=2>