

Boletín Científico N° 11

FUNDELA

REVISTA DE LA FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN
EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Número 11 – octubre 2005

Edita

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

Suscripciones

- Correo electrónico: fundela@fundela.info
- Teléfono: 91 315 37 50

Consejo Editorial

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

Selección y Traducción de Artículos Científicos

- Francisco Sánchez Madrid. Médico, paciente de ELA, voluntario de FUNDELA.
- Laura Mendaña Blanco. Becaria proyecto coordinado Hospitales 12 de Octubre-Carlos III
- Alberto García Redondo. Secretario Red Mitocondrias. Centro de Investigación Hospital 12 de octubre

Colaboradores

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

Índice de Contenidos

Contenido	Página
Resúmenes artículos científicos sobre Esclerosis Lateral Amiotrófica.....	2
Hoja de Colaboración con FUNDELA	6

ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS INDUCEN LA FORMACIÓN DE AGREGADOS CITOTÓXICOS DE SOD1 MUTANTE ASOCIADA A ELA.

PubMedId: 15799963

Publicado 31/03/2005

Revista: J.BiolChem.

Autores: Kin Yeon-Jeong, et al.

Centro: Laboratorio de la Neurodegeneración del Sistema Motor.

RIKEN. Wako. Saitama

La formación de agregados de proteínas mal plegadas es un indicador destacable en varias enfermedades neurodegenerativas incluyendo la EA, EP, EH, encefalopatía priónica y ELA.

Se han encontrado inclusiones inmunoreactivas de SOD1 en la médula espinal de animales modelo y en pacientes de ELA, lo que implica la participación de los agregados de SOD1 en la patogénesis de ELA.

Hemos examinado el mecanismo molecular in vitro de la formación de estos agregados de SOD1 mutante.

Encontramos que los ácidos grasos de insaturados de cadena larga promueven la agregación de SOD1 mutante dependiendo de la dosis y el tiempo.

Las formas “metal-deficientes” de SOD1, tipo salvaje y mutante, fueron muy oligomerizables en comparación con holo-SOD1 al ser incubadas con ácidos grasos insaturados.

La oligomerización (formación de polímeros cortos. N.T.), está estrechamente asociada a su inestabilidad estructural (tridimensional.N.T).

Tratada con calor, la SOD1 mutante se oligomerizaba fácilmente si se le añadían ácidos grasos insaturados; mientras que no sucedía así con el tipo salvaje.

El ácido oleico, monoinsaturado, se unía directamente con SOD1 mutante y fue caracterizado por medio de un ensayo en fase sólida que une ácidos grasos usando sefarosa-oleato. Las características de los ácidos grasos unidos se correlacionan fuertemente con la tendencia a la oligomerización de las proteínas SOD1, lo que indica que la adhesión de los ácidos grasos puede cambiar la conformación estructural de SOD1 en una orientación espacial que favorece la formación de agregados.

Los agregados de SOD1 de alto peso molecular inducidos por los ácidos grasos, tenían morfología granular y mostraban toxicidad elevada.

Estos hallazgos sugieren que la capacidad de SOD1 mutante para unirse con los ácidos grasos reside en su inestabilidad estructural que es la razón por la cual formaría los agregados citotóxicos.

ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DE ApoE Y NEUROTOXICIDAD EN MODELOS DE RATÓN PARA ELA/PDC.

PubMedID: 15791286

Publicado 25/03/2005

Revista: Can. J. Pfyiol.Pharma

Centro: Departamento de oftalmología y programa de Neurociencia. Universidad de Columbia Británica. Vancouver. Canadá

Estudios epidemiológicos han mostrado una relación positiva entre el consumo de harina de cyca y el desarrollo de desórdenes neurodegenerativos como ELA, Parkinson y Demencia C.(ELA-PDC).

Variaciones en el alelo de ApoE se han asociado con la susceptibilidad genética a las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo ELA-PDC.

Hemos estudiado la toxicidad de la cyca en un ratón modelo de ELA-PDC con ApoE KO y en sus homólogos salvajes (WT), con especial interés en su impacto sobre el SNC.

Se evaluaron el comportamiento del sistema motor, recuento de motoneuronas, tinción inmunohistoquímica de cerebro y médula espinal, así como estudio histológico de órganos internos, con la finalidad de ver la toxicidad de la cyca.

También se midieron antes y después del estudio los niveles de colesterol en plasma.

La administración de cyca se acompañó de altos niveles de colesterol plasmático pero sólo en los ratones ApoE KO. Estos altos niveles de colesterol no produjeron incremento en la aterogénesis.

Los ratones WT que se alimentaron de cyca desarrollaron progresivamente comportamientos patológicos similares a ELA-PDC: mientras que los ratones ApoE KO no se encontraban afectados de forma significativa.

Los ratones WT alimentados con cyca desarrollaron en poco tiempo niveles superiores de actividad caspasa3 en núcleo estriado, sustancia negra. Corteza motora primaria y en médula espinal, comparados con los ratones control.

Estos cambios se asociaban con descenso de los marcadores del transportador de Glu B1 y de la actividad de la tirosina hidroxilasa.

No había evidencia de afectación de órganos internos en los ratones alimentados con cyca tanto de los WT como de los ApoE KO.

Nuestros datos demuestran que los ratones ApoE KO son menos susceptibles a la toxicidad de la cyca sugiriéndonos que ApoE es un posible factor genético de susceptibilidad en algunas formas inducidas de neurodegeneración.

EXPRESIÓN EN EL MÚSCULO DE LA ISOFORMA LOCAL DE IGF-1 PROTECTORA DE LA MN EN UN MODELO MURINO DE ELA/EMN.

PubMedId: 15657392

Publicado: 19/01/2005

Revista: J.Cell.Biol.

Autores: Dobrowolny Gabriela, et al.

Centro: Departamento de medicina y embriología médica. CEBEMM e Instituto internacional de miología. Universidad de Roma. Italia

Aunque una proporción significativa de casos familiares de ELA resultan de un aumento de la toxicidad asociada a mutaciones dominantes de SOD1, la etiología de la enfermedad y sus orígenes celulares específicos dificultan su definición.

Nosotros mostramos que la expresión muscular de una isoforma local asociada al factor de crecimiento de insulina (Igf-1) mantenía la integridad del músculo y aumentaba la actividad celular en ratones transgénicos SOD1 (G93A) induciendo vías de regeneración mediadas por calcineurina.

La expresión específica muscular de la isoforma local Igf-1 (mIgf-1) también estabilizaba las uniones neuromusculares, reducía la inflamación en médula espinal y aumentaba la supervivencia de las MN en ratones transgénicos SOD1, disminuyendo el comienzo y la progresión de la enfermedad.

Estos resultados establecen que el músculo esquelético es la diana primaria de la acción de SOD1 mutada y sugiere que las fibras musculares

proporcionan factores propios, como mIgf-1, para la supervivencia de las neuronas.

LA INFLAMACIÓN EN CEREBRO Y MÉDULA ESPINAL EN ELA ESTÁ MEDIADA POR LA ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS, CÉLULAS MASTOIDES Y CÉLULAS T

PubMedId: 15799549

Publicado: 31/03/2005

Revista: ALS y otros desordenes de MN

Autores: Graves Michael C., et al.

Centro: Departamento de neurología. Escuela de Medicina D.G: UCLA. Los Angeles USA.

Estudios recientes han puesto de manifiesto la existencia de marcadores de inflamación en tejidos nerviosos de pacientes con ELA.

Nosotros hemos examinado, mediante técnicas inmunohistoquímicas, tejido de médula espinal en seis pacientes con ELA, dos con degeneración del tracto corticoespinal secundario a infartos cerebrales y tres sujetos control sin patología neurológica.

En la médula espinal de los pacientes con ELA existía un infiltrado denso de macrófagos mayor que en los controles, que envolvía la sustancia blanca y la gris, con infiltración de columna ventral y lateral. En un paciente existía la infiltración en el giro prefrontal y lóbulo occipital del cerebro.

Los macrófagos de médula espinal en pacientes de ELA mostraban una fuerte expresión de COX2, mayor que en los casos control, y también de NO sintasa tipo inducible (NOSII).

En la sustancia gris, los macrófagos rodean las neuronas a las que fagocitan.

La médula espinal de pacientes de ELA, pero no los controles, estaba escasamente infiltrada de células mastoides.

En los casos control con degeneración del tracto corticoespinal seguida de infartos cerebrales, la infiltración por macrófagos de la sustancia blanca era COX2 negativa y limitada al tracto corticoespinal anterior y lateral.

Nuestros datos nos llevan a concluir que la inflamación en médula espinal en casos de ELA y corteza cerebral se deben a la respuesta

inmune innata de macrófagos y células mastoides, mientras que es debida a la respuesta inmune adaptativa de los linfocitos T.

PAPEL DE LA MITOCONDRIA EN LA MUERTE CELULAR INDUCIDA POR ESTRÉS OXIDATIVO. NEUROPROTECCIÓN POR EL ENZIMA Q10.

PubMedID: 15755687

Publicado: 9/03/2005

Revista: Neurobiol.D.

Autores: Somayajulu M, et al.

Centro: Departamento de bioquímica y química Univ. De Windsor. Canadá.

Las neuronas dependen, para la mayor parte de sus necesidades energéticas de la fosforilación oxidativa mitocondrial y, en consecuencia, están sujetas a un riesgo particular de sufrir estrés oxidativo.

Las mitocondrias juegan un papel importante en la producción de energía y también en la apoptosis asociada a estrés oxidativo.

En nuestro estudio demostramos que el estrés oxidativo exterior, inductor de la disfunción mitocondrial, está encabezado por un incremento en la producción de ROS que acaba produciendo la muerte neuronal por apoptosis.

El coenzima Q10 es, como es sabido, un componente transportador de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial; además, es un componente antioxidante.

Nuestros resultados indican que el coenzima Q10 mantiene el potencial de membrana de la mitocondria durante el estrés oxidativo y reduce la cantidad de ROS generada en la mitocondria.

Nuestro estudio sugiere que el coenzima Q10 solubles en H₂O, actúa estabilizando la membrana mitocondrial de las neuronas sometidas a estrés oxidativo.

Consecuentemente, este coenzima puede utilizarse como terapia en enfermedades neurodegenerativas.

RADIOSENSIBILIDAD DE CÉLULAS DE RATONES MODELO CON ELA/EMN TRANSFECTADOS CON SOD1 MUTANTE HUMANA.

PubMedID: 15802861

Publicado: 1/04/2005

Revista: J.Rad.Res. (tokio)

Autores: Wate Reika et al.

Centro: Departamento de Neurología Kansai Medical University. Moriguchi. Jap.

Con objeto de clarificar la posible implicación de daño oxidativo inducido por radiación ionizante en el origen o progresión de la ELA/EMN familiar, hemos estudiado la radiosensibilidad de células primarias de ratones modelo de ELA/EMN que expresaban SOD1 mutante humana.

Las células primarias de ratón expresaban tanto SOD1 de ratón como SOD1 mutante humana.

Las células supervivientes de ratones transgénicos (con SOD1 mutante) determinadas por contaje numérico en un tiempo programado después de la radiación con rayos X, era muy similar a las supervivientes de ratones salvajes.

La inducción y la reparación de daño en el ADN en células transgénicas, medidos por procedimientos electroforéticos, era también similar en ambos tipos de células.

Estos resultados indican que la mutación del gen humano de SOD1 no parece que contribuya a las alteración de la radiosensibilidad por rayos X, al menos en las células de fibroblastos que nosotros hemos utilizado. Aunque es necesario tener en cuenta las diferencias entre los dos tipos de células, fibroblastos y neuronas, los resultados que presentamos sugieren que la radiación ionizante no es la responsable primaria del comienzo de la ELA/EMN familiar con SOD1 mutante y que el uso de rayos X para diagnóstico y tratamiento en pacientes con ELA/EMN familiar, no supone un riesgo excesivo.

CYCLOSPORINE REVISITÓ

La compañía farmacéutica Maas Biolab, de Albuquerque, N.M., y Lund, Suecia, ha recibido la designación huérfana de la droga del alimento de Estados Unidos y de la administración de la droga para desarrollar cyclosporine específicamente para ELA.

Cyclosporine es una droga inmunosupresora que tiene la aprobación del FDA para prevenir el rechazo de órganos trasplantados y para tratar artritis reumatoide y psoriasis.

En ELA, los investigadores han encontrado que su mecanismo es, probablemente, ser protección de las mitocondrias que son los órganos de producción de energía dentro de la célula.

En los años 80 el cyclosporine oral fue probado en pacientes con ELA, pero solamente demostró un modesto beneficio para algunos de ellos. Se ha encontrado desde entonces que esta droga aumenta la supervivencia en ratones afectados de ELA con una barrera hematoencefálica especialmente permeable y en ratones a los que se les administró la droga directamente en el cerebro.

Existe la especulación de que si el cyclosporine se pudiera administrar por mediante una vía directa al sistema nervioso, podría ser eficaz en seres humanos sin causar los efectos inmunológicos indeseados.

El producto de Maas se diseña para ser administrado en el fluido que rodea la médula espinal vía una bomba implantada debajo de la piel abdominal.

CEFTRIAXONE AYUDA A RATONES

El ceftriaxone antibiótico está diseñado para ser probado en un ensayo clínico del multicentro de ELA este año. Ha demostrado ventajas significativas en ratones con una forma genética de la enfermedad.

Los investigadores en la Universidad de Johns Hopkins de Baltimore y de Columbia en Nueva York divulgaron sus resultados en la aplicación del 6 de enero. El equipo incluyó a Jeffrey Rothstein, quien dirige el centro MDA/ELA en Hopkins.

Rothstein y otros creen que la producción de los aumentos de un transportador de glutamato por ceftriaxone, una sustancia natural pero potencialmente tóxica, que elimine el glutamato de la proximidad de las neuronas después de que se haya transmitido la señal, puede ayudar en la enfermedad.

Cuando a los ratones modificados genéticamente que desarrollaron ELA se les inyectó ceftriaxone, demostraron una fuerza perceptiblemente y un peso corporal mayor que los animales tratados con una solución de sal, y el efecto duró de cuatro a seis semanas. Además estos ratones vivieron un promedio de 10 días más que los ratones tratados con la solución de sal.

Cuando los ratones de 10 semanas recibieron el ceftriaxone durante dos semanas, tuvieron considerablemente más motoneuronas que el grupo no tratado con ceftriaxone, y sus médulas espinales tenían niveles más altos del transportador.

Ceftriaxone ha de ser administrado vía intravenosa para penetrar en el sistema nervioso.

Hoja de Colaboración con FUNDELA

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

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

Este proyecto de Investigación coordinado tiene como objetivos principales:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nombre:NIF:.....

Dirección:.....

CP/Ciudad/Provincia:.....

Teléfono/s:..... E-mail:.....

Firma:

Fecha:

FUNDELA CONSIDERARÁ PUBLICAMENTE A PERSONAS O ENTIDADES COMO:

Amigo/a: En donaciones hasta 1.000 Euros

Benefactor/a: En donaciones hasta 3.000 Euros

Benefactor/a Mayor: En donaciones hasta 10.000 Euros

Protector/a: En donaciones hasta 30.000 Euros

Protector/a Mayor: Donaciones hasta 100.000 Euros

Mecenas: En donaciones superiores

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