

FUNDELA

Boletín Científico 29

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos referentes a los últimos avances de la investigación, tratamientos sintomáticos y cuidados al paciente con ELA. Se envía periódicamente a más de 380 suscriptores, entre los que se encuentran profesionales de la salud, pacientes y familiares de España y Latinoamérica. Todos los boletines pueden descargarse en nuestra web www.fundela.es
FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene este boletín.

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

ALTERACIONES MITOCONDRIALES EN FIBROBLASTOS DE PACIENTES CON ELA

Objetivo: analizar distintos aspectos de la disfunción mitocondrial en fibroblastos de pacientes con ELA. Tanto con mutaciones en el gen SOD1 como en otros sin mutaciones en dicho gen, a fin de valorar si existen diferencias que permitan orientar un posterior estudio genético de otros genes candidatos.

INDICADORES DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ELA Y SU IMPLICACION EN LA FUNCION DE RECURSOS Y SERVICIOS DE APOYO INTERDISCIPLINAR.

Objetivo: Evaluación de las limitaciones en el funcionamiento y la actividad de personas con ELA para determinar necesidades y sistemas de apoyo que reduzcan su discapacidad

VALORACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR ISOMÉTRICA

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

BOLETÍN CIENTÍFICO

Actualmente contamos con subvenciones de Asociación ELA Principado, La Caixa, Caja Navarra y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA.

Su donativo le dará derecho a practicar una deducción en la cuota del impuesto sobre la renta. La deducción será del -25% como persona física y del -35% como empresa.

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:
<http://www.fundela.es/captaBanco.php>

Sumario

Resúmenes de artículos científicos y noticias

03

EDITORIAL

04

EL TRATAMIENTO TEMPRANO CON VENTILACIÓN CON PRESIÓN POSITIVA NO INVASIVA (VPPN) PROLONGA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON ELA E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA NOCTURNA.

UN GRUPO INTERNACIONAL DE INVESTIGADORES HALLA UN NUEVO GEN RELACIONADO CON LA ELA.

SOD1 Y DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LA ELA FAMILIAR.

05

EL TRANSPLANTE DE CELULAS MADRE NERVIOSAS HUMÁNAS (HNSCS) EN RATAS, ESTABLECE SINAPSIS CON MOTONEURONAS HUESPED.

NEURONAS MOTORAS DIFERENCIADAS A PARTIR DE CELULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS (IPS), GENERAN ACTIVIDAD ELECTRICA.

06

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

NEURONAS MOTORAS DERIVADAS DE CELULAS MADRE EMBRIONARIAS HUMANAS OFRECEN MAYOR CLARIDAD SOBRE LA ELA

07

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

TDP-43 PATOLOGICA EN LA DEMENCIA BRITANICA FAMILIAR.

08

EFFECTOS DE LA DEPLECION DE TDP-43 EN LAS TERMINACIONES SINAPTICAS DE MOTONEURONAS EN DROSOPHILA Y SU COMPORTAMIENTO LOCOMOTOR.

REPLANTEANDO LA ELA: FUS Y TDP-43.

13

NOTICIAS

Después de la experiencia positiva de la jornada del año pasado en la facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid en la que participaron investigadores, estudiantes y pacientes, hemos decidido desde FUNDELA apoyar una nueva edición sobre "La Importancia de la Investigación Básica y Clínica en la ELA", la cual se celebrará el Viernes 22 de mayo de 2009, de 10 a 14 horas, en el Salón de Actos de la facultad de Biología. Universidad Complutense. Ciudad Universitaria. Madrid, y tendrá como programa:

10.00 h. Apertura de la Jornada.

10.05 h. Actitud ante las Enfermedades Neurodegenerativas. Dr. Benjamín Fernández Ruíz. Catedrático Biología Celular Universidad Complutense.

10.20 h. Avances recientes en el conocimiento de la ELA. Dr. Jesús Mora Pardina. Unidad de ELA. Hospital Carlos III.

10.40 h. Utilización de un modelo animal en ensayos preclínicos de ELA. Dr. Alberto García Redondo. Unidad de ELA. Hospital 12 de octubre.

11.00 h. Desarrollo de un fármaco: Desde el laboratorio. Dra. Carmen Gil. Instituto de Química Médica. Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

11.15 h. Hasta la Farmacia. Dra. Viñas Andrés Simón. Responsable de Proyectos Clínicos. Noscira S.A.

11.30 h. DESCANSO.

11.50 h. Desarrollo Experimental de un modelo de ELA. Eduardo Cortina Villaverde, Javier Rodríguez Centeno, Alvaro Macías Martínez. Alumnos de 5º curso de la Especialidad de Neurobiología.

12.40 h. Inhibidor GSK-3 y ELA. Dra. Ana Martínez. Instituto de Química Médica. Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

13.00 h. TDP-43. Lucía Fraile Lara. Alumna de 5º curso de la Especialidad de Biosanitaria.

13.15 h. FUNDELA como apoyo a la investigación y a la esperanza. Dra. Teresa Salas. Unidad de ELA Hospital Carlos III. Dra. Maite Solas. Profesora titular de Biología Celular UCM y Vicepresidenta de FUNDELA y pacientes que sufren ELA: Elpidia Esteban, Joaquín Rodríguez e Ignacio Delgado.

13.40 h. Coloquio.

Contamos con tu participación para realizar este acto con éxito.
Muy agradecidos.

Maite Solas.

EL TRATAMIENTO TEMPRANO CON VENTILACION CON PRESION POSITIVA NO INVASIVA (VPPN) PROLONGA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON ELA E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA NOCTURNA.

Orphanet Revista de Enfermedades Raras. 2009, 4 : 10 doi: 10.1186/1750-1172-4-10.

Pierluigi Carretú, et al.; Instituto de Enfermedades Pulmonares, Universidad de Bari, Italia. Et al.

Antecedentes. La ELA es una enfermedad neurodegenerativa que provoca insuficiencia respiratoria crónica requiriendo ventilación mecánica. Actualmente se considera la capacidad vital forzada (FVC) de <50% como marcador fisiopatológico para el comienzo de la administración al paciente de ventilación con presión positiva no invasiva (VPPN); aunque recientemente se ha demostrado que la media de supervivencia en pacientes con FVC basal de <75% es más corta que la de los pacientes con FVC basal >75%, independientemente del tratamiento.

Objetivo. Con el fin de evaluar el papel de la VPPN en pacientes con ELA, se realizó un estudio retrospectivo sobre la supervivencia durante un año de pacientes con FVC <75% e insuficiencia respiratoria nocturna, en comparación con los que no recibieron VPPN o no la toleraron.

Método. Se estudiaron 72 pacientes a los que se habían realizado pruebas de función pulmonar. Cuarenta y cuatro presentaban FVC >75% y se tomaron como grupo control. Veintiocho pacientes presentaban una FVC <75%, mediante polisomnografía, se detectó insuficiencia respiratoria nocturna. Dieciséis recibieron VPPN y doce la rechazaron o no la toleraban.

Resultados. Se observó un aumento de la tasa de supervivencia al año superior en los pacientes con FVC <75% que recibieron la VPPN respecto a los que no la recibieron o no la toleraron ($p=0,02$).

Por otra parte, la tasa media de disminución de la FVC en los pacientes que recibieron la VPPN fue menor que en los que no la utilizaron (95%IC:0,72 a 1,85, $p<0,0001$).

Conclusión. Nuestro estudio demuestra que el tratamiento precoz con VPPN prolonga la supervivencia y reduce la disminución de la FVC en la ELA.

UN GRUPO INTERNACIONAL DE INVESTIGADORES HALLA UN NUEVO GEN RELACIONADO CON LA ELA.

McGoven Inst Brain Research. MIT. USA. 5/3/09. Original en SCIENCE del 27/2/09.

Un esfuerzo de colaboración en la investigación del MGH, el MIT y el Inst. Broad del KCL y otras instituciones, que abarca casi una década, ha identificado un nuevo gen de la ELA hereditaria. Es el cuarto gen asociado con las formas familiares de éste desorden neurológico.

En dos documentos publicados el 27 de Febrero en la revista SCIENCE, informan del hallazgo de varias mutaciones en el gen FUS/TLS conocido por su implicación en la reparación del ADN y en la regulación de la expresión génica.

Este hallazgo supone un paso importante para identificar el vínculo entre la ELA familiar y la forma esporádica, según T.K del MGH.

Los resultados actuales comenzaron cuando el equipo dirigido por MGH analizó a una familia de Cabo Verde.

SOD1 Y DISFUNCION COGNITIVA EN LA ELA FAMILIAR.

J. Neurology (2009) 256:234-241. DOI 10.1007/s00415-009-0078-0.

P.Wick, S. Abrahams, et al. Centro MRC para la Investigación Neurodegenerativa, Dpto. de Psiquiatría. Instituto de Psiquiatría, K College London, et al.

Antecedentes. La ELA esporádica se asocia con FTD (Demencia Frontotemporal, ALS-FTD) o déficit ligeros de función cognitiva de tipo ejecutivo en algunos pacientes (ALSCi). Algunas formas de ELA familiar tienen historia en su familia de FTD, ALS-FTD o ambas pero se ha referido muy poco sobre la ALS-FTD en pacientes de ELA familiar con mutaciones en SOD1.

El objeto de este estudio es contrastar la hipótesis de que la ALSCi (Ci= daño cognitivo) se puede hallar en pacientes con ELA familiar que no tienen la mutación SOD1, pero que los pacientes SOD1 positivos pueden tener ligeros o no evidentes cambios cognitivos.

Métodos. Una batería de test neuropsicológicos se realizaron con 41 pacientes con ELA esporádica, 33 controles, 7 pacientes SOD1 mutante y 10 con ELA familiar sin SOD1 mutante.

Resultados. Respecto a los controles participantes, los pacientes con ELA familiar sin SOD1 mutante,

manifestaban alteraciones en la fluidez en la escritura de palabras, en la nominación y manifestaban también importantes y numerosos problemas en el comportamiento ejecutivo.

Estos déficit estaban ausentes en los pacientes con ELA familiar por SOD1 mutante.

Los pacientes con ELA esporádica, realizaron los test peor que los controles solamente en el caso del Graded Naming Test.

Todos los grupos con ELA tenían un grado más alto que los controles en el comportamiento apático y en la labilidad emocional. Los campos cognitivos de la memoria, el lenguaje receptivo y la percepción espaciovizual se hallaban conservados.

Los grupos fueron igualados en edad y género, para la Escala de Ansiedad y Depresión y para la Escala IQ (Intelligence Quotient).

Discusión. Las personas con mutaciones en SOD1 es menos probable que tengan alteraciones cognitivas importantes que los que tienen ELA familiar sin SOD1 mutante.

Las anomalías cognitivas de la ELA son heterogéneas y pueden reflejar las variaciones genéticas subyacentes más que un simple espectro de afectación extramotora.

Conclusión. Nuestros hallazgos desafían el concepto de que los cambios cognitivos en la ELA representan un continuum de la vulnerabilidad neuronal selectiva que van desde el síndrome motor puro, pasando por ALSi hasta la FTD.

EL TRANSPLANTE DE CELULAS MADRE NERVIOSAS HUMANAS (hNSCs) EN RATAS, ESTABLECE SINAPSIS CON MOTONEURONAS HUESPED.

Journal of Comparative Neurology. 9/3/09.

Células madre nerviosas humanas desarrolladas por la biotecnológica Neuralstem Inc. han establecido contacto sináptico con neuronas motoras de rata con enfermedad similar a la ELA. Es la primera prueba de que las neuronas transplantadas se integran en el SN.

En un estudio realizado en el Ins Med Johns Hopkins las hNSCs aisladas de una región de la medula espinal fetal cultivadas en el laboratorio fueron injertadas en la medula de ratas SOD1 mutantes. Estas ratas recibieron injertos de células vivas y otras recibieron células muertas. Además, cuatro ratas sanas recibieron injertos de células vivas para descartar que la actividad celular se pudiese atribuir únicamente

a las ratas transgénicas. Las ratas habían sido inyectadas con material de rastreo que permitiese ver si había conexiones neuronales. A los cuarenta días se examinó el tejido.

En las ratas que recibieron injertos de células vivas, un gran número de neuronas motoras huésped habían contactado con las neuronas humanas diferenciadas a partir de las células madre injertadas. Esto ocurrió tanto en las ratas sanas como en la transgénicas, lo que indica que la actividad no era una consecuencia de la enfermedad.

Este estudio muestra a nivel ultra estructural que estas células maduras hacen conexiones con las motoneuronas huésped en la medula espinal, dice el Dr V. Koliaskos, cuyo laboratorio del Jons H. realizó el estudio.

Estudio completo puede verse en: www3.interscience.wiley.com/journal/117928903/group/home.html.

NEURONAS MOTORAS DIFERENCIADAS A PARTIR DE CELULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS (iPS), GENERAN ACTIVIDAD ELECTRICA.

S. Karumbayaram, et al. Universidad de UCLA, USA. Stem Cell. 23/2/09. www.stemcells.com.

El potencial de diferenciación de iPS en fenotipos neuronales funcionales, no es bien conocido. Hemos demostrado la eficacia en la generación de neuronas motoras a partir de células madre embrionarias humanas. Y hemos conseguido que se diferencien, mediante iPS, en neuronas motoras con una eficacia similar a las embrionarias humanas.

Las iPS derivadas de células humanas, parecían seguir una progresión normal en su desarrollo como las neuronas motoras y con propiedades electrofisiológicas prototípicas. Es la primera vez que se ve que las iPS derivadas de células madre humanas, son capaces de generar motoneuronas con actividad eléctrica.

Estos resultados demuestran la viabilidad de la utilización neuronas motoras progenitoras derivadas de las iPS y su uso in vitro para el estudio de enfermedades neurodegenerativas.

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

Agosta F, Rocca MA et al.

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

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

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

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

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

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

NEURONAS MOTORAS DERIVADAS DE CELULAS MADRE EMBRIONARIAS HUMANAS OFRECEN MAYOR CLARIDAD SOBRE LA ELA.

Fuente: www.eurekalert.org 4/12/08.

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

Las moléculas que han tenido éxito en la protección neuronal en los modelos de ratón no lo han confirmado en los ensayos en humanos. Por lo que existe una necesidad urgente de nuevos modelos

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

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

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

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

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

En una serie de experimentos que se publican en J. of N, un investigador de Farmacia de la U. de W-M fue capaz de prolongar la vida y detener el deterioro neurológico de un ratón modelo de ELA hereditaria.

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

El gen en cuestión es el Nrf2.

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

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

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

El gen insertado era solamente activo en los astrocitos.

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

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

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

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

TDP-43 PATOLOGICA EN LA DEMENCIA BRITANICA FAMILIAR.

Acta Neurolog. 13 de Marzo, 2009. Schwab C., et al. Dpto. de Psiquiatría, Lab Kinsmen de Investigación Neurológica. Universidad British Columbia. Canadá.

La proteína TDP-43 es un componente de las inclusiones patológicas en la ELA y en distintas formas de FTLD familiares y esporádicas. Esto ha sugerido la definición de una nueva clase de enfermedades conocidas como proteinopatías por TDP-43. Sin embargo, recientemente se ha referido que las inclusiones con TDP-43 tienen lugar también en otros desórdenes neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer. Demencia con Cuerpos de Levy y Parkinsonismo con demencia del complejo de Guam.

Nosotros referimos la existencia de inclusiones de TDP-43 en otro desorden neurodegenerativo: la demencia familiar británica.

Utilizando una variedad de anticuerpos frente a epítopes de TDP-43 fosforilados y no fosforilados, encontramos una acumulación intensa en forma de neuritas distróficas, inclusiones citoplasmáticas y ocasionalmente, asociados con ovillos neurofibrilares.

La inmunotinción doble reveló que los agregados de TDP-43 y tau se encontraban raramente colocalizados de manera directa pero coexistían en las mismas neuronas como agregados separados. La doble tinción de ubiquitina mostraba una colocalización directa con TDP-43. Los anticuerpos frente a TDP-43 dependiente de fosforilación eran superiores a los de TDP-43 independiente de fosforilación en las inclusiones patológicas.

Nuestros resultados apoyan la idea de que la TDP-43 patológica está implicada en la etiología de muchas enfermedades neurodegenerativas y no se la debe tomar de manera restrictiva.

EFFECTOS DE LA DEPLECIÓN DE TDP-43 EN LAS TERMINACIONES SINÁPTICAS DE MOTONEURONAS EN DROSOPHILA Y SU COMPORTAMIENTO LOCOMOTOR.

FEBS Lett., 2009 Abril, 18.

Feiguin F., et al. Centro Inter. De Ingeniería Genética y Biotecnología, Trieste, Italia.

Modificaciones patológicas en la ribonucleoproteína TDP-43, muy conservada y de expresión ubicua, se han asociado con enfermedades neurodegenerativas incluyendo la ELA, trastorno de aparición tardía que afecta predominantemente a las motoneuronas. <1>, <2>, <3>.

Sin embargo, la función de TDP-43 en vivo se desconoce y su posible efecto directo en la enfermedad sigue siendo especulativo.

Nosotros referimos que las moscas *Drosophila* a las que les falta la proteína, aparentan exteriormente normalidad pero tienen un comportamiento locomotor deficiente, viven menos y tienen defectos anatómicos en la unión neuromuscular.

Nuestros resultados sugieren una explicación alternativa para la patogénesis de la ELA que puede deberse más a la ausencia de función de la TDP-43 que a la toxicidad de sus agregados.

Este fenotipo se recuperó por la expresión de la proteína humana en un grupo limitado de neuronas incluyendo las neuronas motoras.

REPLANTEANDO LA ELA: FUS Y TDP-43.

Clotilde Langer-Tourenne y Don W.Cleveland.

Ludwig Institute for Cancer Research and Depart of Cell. And Mol. Med.Univer. Cal. S.Diego, La Jolla, USA. Doi 10.1016/j.cell 2009.03.006.

Mutaciones en TDP-43, una proteína de unión a DNA/RNA, causa una forma de ELA hereditaria. Dos estudios recientes, (Kwiatkowski et al., 2009; Vance et al., 2009), informan que mutaciones en FUS/TLS, otra proteína de unión a DNA/RNA, también desencadena una degeneración prematura de las motoneuronas.

Sorprendentemente, TDP43 y FUS/TLS, tienen similitudes estructurales y funcionales que implican alteraciones en el procesamiento del RNA como un suceso importante en la patogénesis de la ELA.

La comprensión de la patogénesis de la ELA comienza con el descubrimiento de mutaciones dominantes en el gen que codifica la SOD1, en el 20% de los casos familiares y en el 1% de los casos esporádicos. Posteriormente, otros casos familiares más raros aún

con características atípicas de la enfermedad, se han relacionado con mutaciones en distintos genes.

La mayoría de los esfuerzos para comprender la patogénesis de la ELA en los últimos 15 años, se han centrado en las mutaciones de la universalmente expresada SOD1. No existe aún un consenso sobre cómo estas mutaciones conducen a la muerte selectiva y prematura de las neuronas motoras; salvo que el daño en las motoneuronas que expresan SOD1 mutante desencadena el comienzo de la enfermedad mientras que el daño en las células gliales vecinas que expresan esas mutaciones acelera su progresión. (Yamanaka et al., 2008). Se han implicado múltiples vías de toxicidad incluyendo la capacidad de la SOD1 mal plegada para alterar la función mitocondrial, la vía del estrés en el RE, defectos en el transporte axonal o producción excesiva de radicales superóxido extracelulares.

La visión sobre la patogénesis de la ELA, ha experimentado últimamente un cambio de ámbito sísmico producido por el reciente descubrimiento de mutaciones en las proteínas de unión a DNA/RNA, denominadas **TDP-43**, y de **FUS/TLS**, causantes de formas familiares y esporádicas de ELA, (Gitcho et al., 2008; Sreedharan et al., 2008; Kabash et al., 2008); (Kwiatkowski et al. 2009; Vance et al., 2009).

Mutaciones de la TDP-43 en la ELA familiar y esporádica.

Este cambio sísmico en nuestra comprensión de la patogénesis de esta enfermedad comienza con la identificación (Arai et al., 2006; Neuman et al., 2006) de la proteína de unión a TAR del DNA/RNA (TDP-43), como el componente mayoritario de agregados proteicos ubiquitinados encontrados en muchos pacientes con ELA esporádica y en la forma más común de demencia frontotemporal denominada FTLD-U, (degeneración lobar frontotemporal con inclusiones ubiquitinadas).

En los pacientes con ELA y FTLD-U, se observan inclusiones inmunoreactivas de la TDP-43 en el citoplasma y el núcleo de neuronas y células gliales. Los cerebros y la médula espinal de los pacientes con proteinopatía TDP-43 presentan una característica bioquímica que consiste en una hiperfosforilación y ubiquitinación anómalas de TDP-43 y en la producción de fragmentos de 25kDa C-terminales que se encuentran ausentes en su ubicación nuclear (Arai et al., 2006; Neuman et al., 2006).

La TDP-43 se encuentra parcialmente eliminada

de los núcleos de neuronas que contienen agregados citoplasmáticos (Neuman et al., 2006; Van Deerlin et al., 2008), apoyando la idea de que la patogénesis de la enfermedad en estos casos puede deberse, al menos en parte, a una pérdida de su función normal en el núcleo.

Teniendo en cuenta además, una gran proliferación de estudios posteriores en este sentido, las inclusiones de la TDP-43 se reconocen ahora como una característica común en la mayoría de pacientes con ELA, con la sorprendente excepción de la ELA familiar por SOD1 mutante.

Aunque la identificación de los agregados de TDP43 supone un hito, no está claro si son un suceso primario en la patogénesis o un subproducto del proceso patológico.

El acúmulo intracelular o extracelular de proteínas mal plegadas o mal procesadas en el SNC, es una característica de muchas enfermedades neurodegenerativas. Mutaciones raras se han encontrado en genes que codifican proteínas mal plegadas relacionadas con la Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, taupatías y enfermedades priónicas. Por tanto, el gen TARDBP en el cromosoma 1, codificante de la TDP-43, constituye un candidato excelente para secuenciarle directamente en la búsqueda de mutaciones causantes de la enfermedad en una cohorte de pacientes con enfermedad de motoneurona o FTLT.

Desde comienzos de 2008, se describieron mutaciones dominantes en el gen **TARDBP** por diferentes grupos, como una causa primaria de la enfermedad, (Corrado et al., 2009; Daoud et al., 2009; Gitcho et al., 2008; Kabashi et al., 2008; Sreedharan et al., 2008; Van Deerin et al., 2008). Conjuntamente, estos estudios produjeron una prueba persuasiva de que la forma aberrante de la TDP-43 puede desencadenar directamente la neurodegeneración.

Se conocen hasta ahora un total de 30 mutaciones en 22 familias no relacionadas (3% de casos familiares) y en 29 casos esporádicos (1,5% de casos esporádicos). Dado que no se había establecido previamente ningún ligamiento en el cromosoma 1 con la ELA familiar, fueron necesarios estudios genéticos retrospectivos de una gran familia en la que la secuenciación directa de TDP-43 reveló la mutación M337V. Este estudio (Sreedharan et al., 2008) identificó un ligamiento entre esta enfermedad y una sola región génica; una región de 8.2Mb en el cromosoma 1p36 del gen TARDBP. Aunque no convencional, este

enfoque dio un soporte consistente sobre la importancia de la mutación de la TDP-43 en la patogénesis de la ELA.

Ampliamente expresada y predominantemente nuclear, la TDP-43 tiene una longitud de 414 aminoácidos y es codificada por seis exones. Contiene dos motivos de reconocimiento de RNA (RRM 1 y 2) y una región C-terminal rica en Gly que puede mediar interacciones con otras proteínas. Todas las mutaciones encontradas hasta la fecha, excepto una, están localizadas en la región C-terminal codificadas por el exón 6 del gen TARDBP. Todas esas mutaciones son sin sentido y de herencia dominante, con la excepción de una mutación truncada (Y374X) en el extremo C-terminal de la proteína.

(Daoud et al., 2009).

La patogenicidad de esos cambios sin sentido está corroborada por múltiples pruebas.

En primer lugar, afectan a aminoácidos que están muy conservados a través de la evolución.

En segundo lugar, no se han encontrado en grandes cohortes de personas sin ELA.

En tercer lugar, en los casos de ELA familiar en los que se ha dispuesto de su DNA, las mutaciones segregan con la enfermedad y no se han encontrado mutaciones en familiares no afectados. Esto demuestra una alta penetrancia de las mutaciones del gen TARDBP en estas familias, se requieren más estudios de las mutaciones de TDP-43 en los casos de ELA esporádica.

Conjuntamente, que la TDP-43 aberrante puede desencadenar la ELA, es ahora de una evidencia aplastante.

Los pacientes con mutaciones de la TDP-43 desarrollan una forma típica de la enfermedad con alguna variabilidad dentro de las familias en cuanto al sitio y edad de inicio.

Aunque el 50% de todos los casos de ELA desarrollan deterioro cognitivo de distinta severidad, sólo se ha referido un caso con mutación en la TDP-43 con déficit cognitivo (Corrado et al., 2009). Esto a pesar de la presencia en los pacientes de inclusiones de TDP-43 en neuronas y células gliales de médula espinal. (Neuman et al., 2006; Van Deerlin et al., 2008).

Mediante tinción, se han identificado granulos difusos citoplasmáticos de TDP-43, (que pueden representar una etapa temprana en el desarrollo de las inclusiones) y también se ha identificado eliminación nuclear de TDP-43 en la médula y en el cerebro

de pacientes con mutaciones en la proteína. Sin embargo, aún no está claro si esas mutaciones provocan la pérdida de neuronas por ganancia de una o varias propiedades tóxicas o la pérdida de la función normal tiene lugar por el secuestro de la proteína en el núcleo o por las inclusiones citoplasmáticas y la consecuente alteración de sus interacciones con otras proteínas o RNA.

Mutaciones de FUS/TLS y ELA familiar.

La identificación de TDP-43 en la patogénesis de la ELA fue reforzada por el reciente descubrimiento por Kwiatkowski et al., 2009 y Vance et al., 2009, publicado en SCIENCE, de otras mutaciones en un gen que codifica otra proteína de unión a DNA/RNA denominada FUS (fused in sarcoma) o TLS (translocation in liposarcoma).

Estudios previos habían identificado un ligamiento entre el cromosoma 16 y una forma de ELA familiar pero las mutaciones subyacentes no se conocían.

Basados en el conocimiento de que la TDP-43 es una proteína de unión a DNA/RNA, Vance et al., 2009, dieron prioridad a la secuenciación de genes en una región de ligamiento, identificada en una gran familia británica con ELA familiar, con el fin de buscar genes codificantes de proteínas de unión a DNA/RNA. Esto les condujo a la identificación de una mutación dominante sin sentido, R521C, en el gen **FUS/TLS**.

Un estudio en 197 casos de ELA familiar identificó la misma mutación en cuatro familias más y dos mutaciones sin sentido adicionales en otras cuatro familias.

De forma independiente, Kwiatkowski et al., (2009), realizaron un estudio de ligamiento en una familia con ELA originaria de Cabo Verde, en la cual la transmisión de la enfermedad era compatible con un patrón de herencia autosómica recesiva. Todos los miembros afectados de esta familia tenían una región homocigótica en el cromosoma 16. Esta región coincidía con el locus de ELA previamente referido y contenía el gen TARDBP.

En una nueva ocasión, la búsqueda de genes que codificasen proteínas de unión a DNA/RNA condujo al escrutamiento de mutaciones en el locus del gen FUS/TLS, lo que dió lugar a la identificación de una mutación homocigótica sin sentido (H517Q) en todos los miembros de la familia afectados. Tres hermanos sanos también eran homocigóticos para esta

mutación pero eran demasiado jóvenes para el inicio de la enfermedad. Ninguno de los heterocigóticos desarrolló la enfermedad; lo que indica el carácter de herencia autosómica recesiva de la misma.

Una investigación posterior en 292 casos familiares identificó 12 mutaciones dominantes en 16 familias incluyendo dos familias numerosas que previamente habían mostrado ligamiento en el cromosoma 16 (Kwiatkowski et al., 2009). No se han encontrado mutaciones en FUS/TLS en un estudio de 293 casos de enfermedad esporádica.

Combinando los resultados de ambos grupos, las mutaciones en FUS/TLS se han detectado en el 4% de casos familiares (0,4% de todos los casos de ELA).

Como en el caso de las mutaciones en TDP-43, todos los pacientes desarrollaron ELA clásica sin alteraciones cognitivas. Excepto en el caso de la mutación recesiva en la familia caboverdiana, el patrón de herencia es dominante, aunque con una penetrancia incompleta en la mutación R521G (Kw. et al., 2009).

La proteína FUS/TLS contiene 526 aa y es codificada por 15 exones. Se caracteriza por un dominio N-terminal rico en residuos de Glutamina, Glicina, Serina y Tirosina, (región QGSY), una región rica en Gly, un motivo de reconocimiento del RNA (RRM), múltiples repeticiones de RGG implicadas en la unión de RNA, un motivo en dedo de zinc C-terminal y una región en el extremo C-terminal altamente conservada.

La gran mayoría de las mutaciones ligadas a la ELA están agrupadas en el extremo C-terminal, con mutaciones en los cinco residuos de Arg de esta región. Todas las mutaciones son sin sentido excepto dos, las cuales están localizadas en la región rica en Gly y corresponden a una inserción o delección de dos Gly en un tramo de 10 Gly.

Igual que la TDP-43, la FUS/TLS se expresa casi ubicuamente. Se localiza mayoritariamente en el núcleo pero el acúmulo citoplasmático ha sido detectado en la mayoría de tipos de células. Los análisis de cerebro y médula espinal de pacientes con ELA con mutaciones de FUS/TLS, revelan una tinción normal en el núcleo de muchas neuronas y células gliales pero con agregados en el citoplasma de las neuronas (Kw et al. 2009; Vance et al. 2009). No se ha informado si se han encontrado también inclusiones de FUS/TLS en el citoplasma de las células gliales. Experimentos de fraccionamiento celular tras la expresión del tipo nativo o mutante, confirmaron un incremento de la acumulación citoplasmática de estas proteínas muta-

das, (Kwiatkowsky et al., 2009; Vance et al., 2009).

Un aspecto interesante de la patología de TDP-43 es su parcial eliminación del núcleo neuronal y glial cuando sus agregados están en el citoplasma. En una minoría de las neuronas de pacientes con mutaciones en FUS/TLS o de células transgénicas para expresar las mutaciones de forma fluorescente, se ha encontrado un solo patrón de agregados en el citoplasma.

Inclusiones citoplasmáticas que contengan la proteína FUS/TLS no se encuentran en personas normales, en pacientes con SOD1 mutante, ni en los casos de pacientes con ELA esporádica que presumiblemente tienen agregados TDP-43 positivos. Hay que destacar que las inclusiones TDP-43 positivas se hallan ausentes en pacientes con mutaciones FUS/TLS, lo que implica que los procesos neurodegenerativos por mutaciones en FUS/TLS son independientes de los procesos por inclusiones de TDP-43. Esto es esencial para valorar los acúmulos y localización de FUS/TLS en pacientes con mutaciones en TDP-43, así como en pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas especialmente aquellas que tengan TDP-43 en otras localizaciones.

TDP-43 y FUS/TLS en la Regulación Génica.

Las funciones exactas de TDP-43 y FUS/TLS aún no se hallan plenamente elucidadas, pero ambas son proteínas multifuncionales a las que se ha implicado en distintos pasos de la regulación de la expresión génica incluyendo la transcripción, el "splicing" (corte y empalme) del RNA, el transporte del RNA y la traducción (Buratti et al., 200; Janknecht, 2005). También pueden estar implicadas en el procesamiento de microRNAs y la FUS/TLS puede tener un papel en el mantenimiento de la integridad genómica.

Ambas proteínas contienen motivos de unión a RNA

y se hallan, estructuralmente, cerca de una familia de ribonucleoproteínas heterogéneas (hnRNPs). De hecho, FUS/TLS se la denomina a veces como hnRN-P2.

Tanto TDP-43 como FUS/TLS se unen directamente al RNA, así como al DNA de cadena simple o doble.

TDP-43 fue propuesta inicialmente como represora de la transcripción al unirse a la secuencia TAR del DNA del VIH humano tipo 1 y al promotor del gen SP-1 murino, aunque es poco lo que se sabe sobre los mecanismos y la especificidad de su

represión transcripcional.

La función normal de FUS/TLS se ha estudiado más ampliamente tras su identificación como una proteína de fusión generada por translocaciones cromosómicas en cáncer humano. Es un miembro de la familia de proteínas TET que también incluyen a la proteína del sarcoma de Ewing y el factor asociado a TATA (TAFii68). El tipo natural de FUS/TLS se asocia a factores generales y específicos presumiblemente influyendo en el inicio de la transcripción. De hecho, FUS/TLS interactúa con receptores hormonales nucleares y con factores de transcripción específicos de gen.

También se la asocia con la maquinaria general de la transcripción interactuando con la RNA polimerasa II y el complejo TFIID.

Recientemente se ha descubierto un mecanismo interesante e inesperado de la regulación transcripcional de FUS/TLS (Wang et al., 2008). En respuesta al daño en el DNA, FUS/TLS es reclutada por RNAs no codificantes transcritos en la región reguladora 5' del gen que codifica la Ciclina D1. Cuando FUS/TLS se une e inhibe la proteína de unión a CREB y la actividad de la histona acetiltransferasa p300 da lugar a la inhibición de la transcripción de la Ciclina D1 (Wang et al., 2008). Esto proporciona un enlace directo entre las propiedades de FUS/TLS de unirse a RNA y el papel en la regulación transcripcional. Además, este tipo de regulación puede ser más general a la luz de cuatro informes recientes publicados en Science en los que se demuestra que la producción de pequeños RNAs no codificantes con sentido y sin sentido antes del sitio activo de inicio de la transcripción tiene lugar en otro contexto (Core et al., 2008).

TDP-43 y FUS/TLS en el corte y empalme del RNA (splicing) y la localización.

Además de en la transcripción, FUS/TLS y TDP-43 se las ha relacionado con la maduración y el splicing del RNA. Sólo se han identificado unos pocos de sus respectivos RNA dianas, y es un objetivo básico el hallazgo de un mapa de los mismos. Usando altas tecnologías de secuenciación se ha podido demostrar que una sola proteína de unión al RNA puede originar muchos transcritos por splicing alternativo (Licatalosi et al., 2008). Tales enfoques pueden ser necesarios para comprender el papel de TDP-43 y FUS/TLS en la neurodegeneración. Es más, la observación de que un defecto en el splicing de un mRNA ampliamente extendido en enfermedades que se caracterizan por

los agregados de FUS/TLS o TDP-43, puede confirmar el papel esencial de la regulación del splicing en la integridad neuronal y potencialmente puede identificar genes candidatos cuyo splicing alterado sea central en la patogénesis de la ELA. No ha de pasarse por alto que tanto TDP-43 como FUS/TLS también pueden estar implicadas en el procesamiento de microRNAs y ambas han sido halladas por espectrometría de masas asociadas con el enzima Drosha (1) (Georgoy et al., 2004).

A pesar de su abundancia en el núcleo y su potencial función en la maduración del RNA nuclear, ambas proteínas se trasladan entre el núcleo y el citoplasma. Además, ambas se han encontrado en gránulos asociados con el transporte del RNA en las neuronas y con su traslado a las espinas dendríticas tras diferentes estímulos neuronales (Fujii et al., 2004). Más aún, se ha observado una morfología anómala de las espinas en cultivos de neuronas de ratones transgénicos sin FUS/TLS (Fujii et al., 2005). Tales resultados sugieren que ambas proteínas pueden tener una función en la modulación de la plasticidad neuronal u otras propiedades que alteran el transporte del mRNA y el traslado local del RNA en las neuronas.

El paso siguiente en la ELA.

La identificación de mutaciones en TDP-43 y FUS/TLS como causantes de la enfermedad junto con TDP-43 patológica en la mayoría de los casos representan un cambio espectacular en nuestra comprensión de la ELA.

Ahora necesitamos definir las funciones normales de ambas proteínas y determinar si sus formas mutantes y sus agregados patológicos dan lugar a alteraciones específicas o generales de la expresión génica. Tanto modelos animales como celulares serán esenciales para definir la relación entre las mutaciones y la enfermedad.

Las lecciones que hemos de aprender de TDP-43 y FUS/TLS como desencadenantes de la enfermedad neurodegenerativa, pueden no ser solamente para la ELA.

Agregados de TDP-43 se hallan presentes en la mayoría de pacientes con FTLP-U familiar y esporádica incluyendo a los que tienen mutaciones en la proteína progranulin y en la proteína que contiene valosina.

Por otra parte, se han encontrado inclusiones de TDP-43 anómala en diferentes enfermedades neurodegenerativas incluyendo un 30% de enfermos de

Alzheimer (Banks et al., 2008).

El tipo natural de FUS/TLS, se ha identificado recientemente como el mayor componente de los agregados de poliQ en modelos celulares de Ataxia Espinocerebelosa tipo III, y en la Enfermedad de Huntington. Esta última observación se ha confirmado por el hallazgo de inclusiones intranucleares en las neuronas de pacientes con la E de Hunt., sugiriendo la idea de que la proteína se une directamente a los agregados de poliQ al principio de la enfermedad.

El descubrimiento de que la TDP-43 y FUS/TLS se hallan implicadas en la ELA y en otras enfermedades neurodegenerativas, refuerza el papel de la alteración en el procesamiento del RNA en la neurodegeneración. Ya se habían establecido buenos ejemplos de la alteración del procesamiento del RNA en la neurodegeneración incluyendo errores en el metabolismo del RNA debido a la pérdida de la proteína de la supervivencia de moto- neuronas (SMN) en la Atrofia Muscular Espinal y de FMRP en el retraso mental por X frágil. Además, un mecanismo de ganancia de función del RNA ha sido implicado en un grupo de enfermedades incluyendo la Distrofia Miotónica, donde un transcrito con una repetición extendida anormalmente altera la función y localización de reguladores del splicing alternativo.

Las emergentes historias de TDP-43 y FUS/TLS aportan un considerable soporte a la idea de que los defectos en el procesamiento del RNA tienen un papel muy importante en las enfermedades neurodegenerativas.

(1) DROSHA: enzima RNAsa III que inicia el procesamiento de mRNAs. N.T.

UN CONSORCIO TRABAJA EN TERAPIA CON CELULAS MADRE PARA TRATAR LA ELA.

Salt Lake City.- La Universidad de UTAH se ha asociado con la empresa biotecnológica Q-Terapéutica Inc de Salk Lake con el fin de conseguir la aprobación de la FDA para empezar los ensayos clínicos con células madre en pacientes de ELA dentro de cuatro años. Los Institutos Nacionales de Salud, INH, de EEUU han concedido al proyecto \$5 millones.

Fuente: Newswise. 19/4/09.

EL CENTRO DE ELA ROBERT PACKARD, DE EEUU,

Está trabajando en la obtención de modelos transgénicos de ratón, pez cebra y mosca de la fruta, con la mutación de TDP-43 para el estudio de la enfermedad y pruebas con medicamentos.

Fuente: <http://news.prnewswire.com> 14/4/09.

CELULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS (IPS).

La empresa biotecnológica americana, iZumi Bio y la Universidad de Kioto, Japón, establecen un acuerdo para el desarrollo de la tecnología con Células Madre Pluripotentes Inducidas (iPS).

Ambas instituciones son pioneras en este campo y tienen como primeros objetivos la pronta aplicación de sus investigaciones en la Enfermedad de Párkinson, ELA y la Distrofia Muscular.

Fuente: Fuente: <http://news.prnewswire.com> 14/4/09. .

NUEVO ENSAYO CLINICO PARA PACIENTES DE ELA.

Atlanta, USA. Un nuevo ensayo clínico para pacientes de ELA con formas familiares por SOD1 mutante, de progresión rápida, ha comenzado el reclu-

tamiento. El estudio se llevará a cabo en la Universidad de Emory, en 30 pacientes durante 12 meses.

El medicamento que se utilizará será el ARIMOCLOMOL.

Fuente: www.healthnewsdigest.com.

NEURONOVA ACUERDA CON GENENTECH INC. EL USO DE VEGF PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA.

El acuerdo supone para NeuroNova el desarrollo y comercialización de ciertos productos que contienen VEGF a cambio de que Genentech pueda desarrollar y comercializar los mismos productos en USA, Canadá y México.

NeuroNova ha recibido ya la autorización de la Agencia belga del medicamento para el inicio en humanos de un Ensayo Clínico.

Fuente: NeuroNova AB.

NUN ESTUDIO CON CELULAS MADRE DE MEDULA OSEA PONE DE MANIFIESTO UNA MEJORIA EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES QUE SUFREN DAÑO EN LA MEDULA ESPINAL.

Pacientes que sufren daño agudo y crónico de médula espinal, recuperan la sensibilidad, la función motora y el control de la vejiga, según un estudio de seguridad y viabilidad publicado en la revista Cell Transplantation.

La biotecnológica DaVinci Biosciences, Cal. USA, en colaboración con el Hospital Luis Vernaza, Ecuador, anuncian los resultados de su estudio realizado en personas, demostrando la seguridad, viabilidad y mejoría en la calidad de vida de pacientes con daño medular crónico y agudo.

La empresa está desarrollando en la actualidad terapias basadas en células madre y pequeñas moléculas para el tratamiento de la ELA y otros tipos de parálisis.

Fuente: DaVinci Biosciences.

LA FDA Y LA EMPRESA BIOTECNOLOGICA INSMED Inc. ACUERDAN UN PROGRAMA ESPECIAL PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ELA CON EL MEDICAMENTO IPLEX..

La Administración americana de alimentación y medicinas,(FDA), ha concedido autorización bajo la condición de Investigación de Nuevos Medicamentos, (IND), para que un grupo de pacientes americanos con ELA puedan recibir IPLEX; un medicamento que combina IGF-1 y su proteína-3 de unión.

Este medicamento, que no está autorizado para el tratamiento de ELA, es producido por Insmmed Inc.

Desde hace unos dos meses se les está administrando a unos 100 pacientes italianos y, aunque no se ha realizado un estudio científico riguroso sobre sus efectos, parece que sí ha resultado positivo en un número reducido de pacientes (10%).

Por otra parte, la propia empresa prepara un estudio piloto con un pequeño grupo de pacientes americanos.

Según los resultados de este acuerdo se procederá a su autorización o no para el tratamiento de la ELA en USA.

Fuente: ALS Association. Y www.fda.gov/cder/infopage/mecasermin_rinfabate/default.htm.