



Fundación Española para el Fomento de la Investigación en Esclerosis Lateral Amiotrófica

BOLETIN CIENTÍFICO
SEPTIEMBRE 2007

N° 21

Edita: FUNDELA
Web: www.fundela.info
E-mail: fundela@fundela.info
Teléfono y fax: 91-3153750

Bienvenidos a las noticias de investigación en ELA. Este boletín es enviado a quienes están suscritos en FUNDELA: pacientes, familiares, profesionales, amigos, investigadores, voluntarios y organizaciones sin ánimo de lucro de ELA, todos de habla hispana.

En este boletín nosotros brindamos a todos resúmenes de artículos referentes a la investigación en ELA. FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene estos artículos

Solicitamos su ayuda económica para llevar a cabo la misión de FUNDELA: "Fomentar la investigación Biomédica de la ELA y de sus afines de la Motoneurona", para lo cual les pedimos suscribirse en nuestra Página Web:
<http://www.fundela.info/colabora.as>



FUENTES

Alianza Internacional de ELA
PubMed
Revistas científicas
Sociedad Americana de Distrofia M
ALSA.org
AISLA.org
Science Express on line
Boletines Asociación Canadiense de ELA
Pharmalive.com

INDICE

Resúmenes de Artículos Científicos	2
Noticias	14
Hoja de Colaboración con FUNDELA	16

COLABORADORES

Dr. Jesús S. Mora Pardina
Dra. María Teresa Solas Alados
Dr. Javier Mascias
Dr. Francisco Sánchez Madrid
Teresa Salas
Raúl Gómez Valverde
Carlos Entrena.

RESÚMENES DE ARTICULOS CIENTÍFICOS

NO EXISTE INDUCCION GENERALIZADA DE LOS GENES DE MUERTE DE MOTONEURONAS EN UN MODELO DE RATON DE ELA.

*PubMed*16192287, 19/10/05.

Diario: *Human Mol. Gene.*

Autores: *Perrin Florence et al.*

Centro: *Depart. de Neurociencias Básicas. Ginebra, Suiza.*

Para identificar genes candidatos que puedan estar implicados en la degeneración de motoneuronas, hemos combinado la microdissección por captura-laser con tecnología por microarray. La expresión de genes en las motoneuronas se analizó durante la progresión de la enfermedad en ratones transgénicos SOD1 G93A. Se pueden hacer tres observaciones importantes. 1) Sólo un pequeño número de genes se expresaron de manera diferencial en las motoneuronas en el momento presintomático, (27 de 34.000 transcritos). 2) Existía una sobre-regulación temprana específicamente para el gen que codifica filamento intermedios de vimentina, que se incrementaba más aún con la progresión de la enfermedad. Utilizando la hibridación in situ y análisis inmunohistoquímico, vimos que la expresión de la vimentina no sólo estaba incrementada en las motoneuronas sino que la proteína formaba inclusiones en el citoplasma de las motoneuronas.

3) Durante el análisis de las motoneuronas en una etapa sintomática (90 y 120 días) vimos una moderada desregulación de solo unos pocos genes asociados con las vías de muerte celular, pero sin embargo, observamos una masiva sobre-regulación de genes implicados en el crecimiento celular y/o en su mantenimiento.

Esta es la primera descripción del perfil génico de motoneuronas de la SOD1 G93A durante la progresión de la enfermedad y, de forma inesperada, no hemos detectado en las motoneuronas una inducción generalizada de la expresión génica relacionada con la muerte neuronal.

LA METALACION DE LA GLY37 A ARG DE LA APOPROTEINA SOD1 MUTANTE RELACIONADA CON LA ELA, RESTAURA SUS PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y DINAMICAS EN SOLUCION IGUAL QUE LA SOD1 NATURAL METALADA.

Sociedad Americana de Bioquímica.

ACS Agosto, 2007.

Lucia Bance et al.

C. de Resonancia Mag. U. de Florencia y otros.

La G37R SOD1 es una de las muchas proteínas SOD1 mutadas conocidas que causa ELA familiar por un mecanismo desconocido. Esta mutación tiene lugar en una región que se considera crítica para mantener la estabilidad de la proteína. El comportamiento de G37R-SOD1 se estudió en solución y se ha observado que, cuando la proteína está totalmente metalada, su estructura global, movilidad y estabilidad, son virtualmente indistinguibles de las formas no mutadas de la proteína. Por el contrario, aunque la presencia de la mutación G37R no da lugar a un cambio sustancial de la estructura global de la apoproteína sin metales en solución, sí debe afectar a las características clave de la conformación "beta" como: 1) apoG37R-SOD1 funde a 10°C menos que apoSOD1; 2) forma agregados más rápidamente que la apo-SOD1; y 3) su interacción con trifluoroetanol (TFE) puede deformarla en una estructura con más hélices alfa. El incremento de la plasticidad de la apoproteína mutada-G37R-SOD1 es probablemente responsable de su mayor tendencia a formar agregados en soluciones concentradas. Estos datos nos sugieren además que son las formas apo de SOD1 mutante, sin metales, las que actúan de agentes de su toxicidad.

LOS QUELANTES LIPOFILICOS DE METALES, DP-109 Y DP-460, SON NEUROPROTECTORES EN UN MODELO DE RATON CON ELA.

J. Neuroquí. 2007 Agosto; 102(39):991-1000.

Petri S, Calingasan NY, et al.

Dpto. de Neurol. y Neurociencias, Colegio Médico Weill de la U. de Cornell, Hospital Presbiteriano de NY, USA.

Una de las hipótesis de la ELA familiar es que las mutaciones en la SOD1 acarrearán un comportamiento aberrante del Cu en el sitio activo del enzima y es entonces cuando causa un incremento del daño oxidativo. Los quelantes lipofílicos de metales DP-109 y DP-460, los cuales quelan el Ca²⁺, Cu y Zn fueron probados en ratones modelo G93A de ELA. Ambos compuestos aumentaban considerablemente la supervivencia, el DP-109 (5mg/k/día), un 10%; el DP-460 (10mg/k/día), un 9%. Mientras que el efecto sobre la supervivencia era relativamente pequeño, el tratamiento mejoraba la función motora, reducía la pérdida de neuronas en la médula espinal lumbar y reducía la astrocitosis y microgliosis reactivas. Los marcadores de daño oxidativo TNF-alfa y alfa-sinucleína estaban reducidos en médula espinal de ratones G93A en comparación con los de ratones no tratados. Además, el tratamiento inducía la expresión proteica del factor de transcripción inducible por hipoxia, factor-1alfa, y los niveles del VEGF. De acuerdo con estudios previos sobre el uso de quelantes en modelos G93A, nuestros resultados sugieren que estos compuestos tienen capacidad neuro-protectora en la ELA.

ASOCIACION DEL POLIMORFISMO Ser326Cys de hOGG1 CON LA ELA ESPORADICA.

Neuroscience Letter. 2007 junio, 13. Coppedé F, Mancuso M, et al. Depart. de Neurociencias, Clínica Neurológica, Universidad de Pisa. Italia.

La etiología de la ELA es desconocida pero es mayor el riesgo en hombres que en mujeres. Varios estudios han sugerido que las neuronas en la ELA pueden estar sujetas a un doble daño en el DNA: el del estrés oxidativo y el de las deficiencias en el sistema de reparación del DNA. Concretamente, se han observado en neuronas de pacientes, un incremento en los niveles de 8-oxoguanina y alteraciones en el sistema de reparación por escisión de bases. Es evidente que el polimorfismo Ser326Cys del gen de la 8-oxoguanina DNA Glicosilasa 1 humana, (hOGG1), se asocia a una disminución de la capacidad de reparación del DNA. Para evaluar el papel del polimorfismo Ser326Cys de hOGG1 en la ELA esporádica, hemos examinado a 136 pacientes y a 129 controles.

En la totalidad de las personas hemos encontrado una asociación tanto entre el alelo Cys326 ($p=0.02$) como entre el genotipo combinado Ser326Cys + Cys326Cys, (OR=1,65,95%, CI=1,06-2,88) y el incremento de riesgo de enfermedad. Tras una estratificación por género, el alelo Cys326 ($p=0,01$), el genotipo Ser326Cys (OR=2,14,95% CI=1,09-4,19) y el genotipo combinado, Ser326Cys + Cys326Cys (OR=2,15,95% CI=1,16-4,01), se asociaban con ELA sólo en hombres. No había una asociación significativa entre el polimorfismo Ser326Cys y el fenotipo de la enfermedad, incluyendo la edad, el comienzo y la progresión de la enfermedad.

Nuestros resultados nos sugieren una implicación en la patogénesis de la ELA esporádica del polimorfismo Ser326Cys de la hOGG1.

La hOGG1 es un enzima glycosilasa responsable del inicio de la reparación de DNA por el mecanismo que se conoce como escisión de bases. (NT).

DESCENSO TEMPRANO DE LOS ENZIMAS DE REPARACION DEL ADN MITOCONDRIAL EN LAS NEURONAS MOTORAS DE RATONES PRESINTOMATICOS CON EL GEN SOD1 MUTANTE.

Brain Research. 2007 Mayo 30. Murakami T, Nagai M, et al. Dto. de Neurología, Escuela Graduada de Medicina, Universidad de Okayama, Japón.

Aumenta la evidencia de que existe un acúmulo de SOD1 mutante en las mitocondrias que causa vacuolización en ratones modelo de ELA con alteración de gen SOD1.

En este estudio, se examinaron la expresión de los enzimas de reparación del ADN oxoguanina glycosilasa 1 (ogg1), DNA polimerasa beta (polBeta) y DNA polimerasa Gamma (polGamma) en ratones transgénicos modelo ELA SOD1. En los ratones presintomáticos, la forma nuclear de ogg1 estaba sobre-expresada mientras que la forma mitocondrial permanecía en los mismos niveles. Las DNA polimerasas estaban selectivamente infra-reguladas en las mitocondrias. Este estudio sugiere un daño en el mecanismo de protección mitocondrial frente al estrés oxidativo.

La expresión de estos enzimas está predominantemente en las neuronas de la medula espinal, sugiriendo un mecanismo de muerte neuronal selectiva en estos animales modelo de ELA.

ULTRAESTRUCTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFALICA Y MEDULAR EN RATONES MODELO SOD1 DE ELA.

Brain Research, 2007, Julio, 9. Garbuzova-Davis S, Haller E, Saporta S, Kolomy I, et al. Centro de Excelencia para la Vejez y Daño Cerebral, Colegio de Medicina de la Universidad del Sur de Florida. Et al. USA.

El propósito de este estudio es determinar la ultraestructura de la barrera hematoencefálica (BBB, blood-brain-barrier) y

medular, (BSCB, blood-spinal cord barrier) en ratones G93A modelo ELA en diferentes etapas de la enfermedad.

Se llevó a cabo un examen con el microscopio electrónico, del tronco cerebral, la medula espinal cervical y lumbar en ratones con ELA, al principio y al final de la enfermedad.

Nuestros resultados muestran a las crestas mitocondriales desorganizadas y a las mitocondrias degeneradas en las células endoteliales y en los neuropili; procesos de inflamación astrocítica; inflamación y degeneración de las células endoteliales capilares y edema en los astrocitos y en las neuronas motoras con extensión extracelular. A pesar de la extensión extracelular progresiva del edema en el tejido neural, las uniones de las células endoteliales capilares aparecen intactas al principio y al final de la enfermedad.

Los resultados muestran una interrupción de la BBB y de la BSCB en áreas de degeneración de motoneuronas en ratones G93A, tanto al principio como al final de la enfermedad.

La rotura capilar se observa en el tronco del encéfalo al principio de los síntomas. La ultraestructura capilar revela que la membrana de las células endoteliales y/o la membrana basal se encuentran dañadas, seguido de pérdida de sangre.

LOS MICROTUBULOS EN LA ELA.

Biol.Chem, Junio, 13, 2007. Fanara P, Benerjee J, et al. KineMed, Inc.

Referimos que ratones mutantes SOD1G93A exhiben cambios destacados y progresivos en la dinámica de los microtúbulos neuronales desde una edad temprana, asociados con daños en el transporte axonal.

La administración farmacológica de un agente modulador del microtúbulo sólo o en combinación con un compuesto neuroprotector a ratones SOD1G93A sintomáticos reducía el tiempo de transporte de los microtúbulos, preservaba las neuronas espinales, normalizaba la cinética del transporte axonal y retasaba el comienzo de los síntomas, además de prolongar la vida mas del 26%. El grado de reducción

del tiempo de transporte microtubular, sirve de predicción de la respuesta clínica a diferentes tratamientos.

Estos datos son consistentes con la hipótesis de que el hiperdinamismo de los microtubulos daña el transporte axonal y acelera la degeneración de las motoneuronas en la ELA.

La medición de la dinámica microtubular in vivo, proporciona un marcador sensible de la actividad de la enfermedad y de la respuesta terapéutica y representa una nueva diana farmacológica para los desórdenes neurodegenerativos.

¿LOS MUSCULOS SON MAS QUE UNA VICTIMA PASIVA EN LA ELA.?

*Robert Packard Center ALS. USA. 2/7/07.
"Este estudio ofrece una nueva línea de investigación terapéutica para tratar la ELA".*

Los científicos, buscando comprender los procesos que tienen lugar en la ELA, no han pensado mucho sobre la participación, si es que hay alguna, de los músculos en tales procesos. Su opinión de lo que ocurre en el tríceps o cuádriceps es que éstos son más las víctimas de la enfermedad que protagonistas importantes. Detrás de esa opinión hay un cierto fundamento científico.

Un estudio reciente del investigador del Robert Packard Center, Don Cleveland, mostraba que si los músculos (y sólo los músculos) de ratones modelo mantenían activos los genes de la ELA hereditaria humana, dichos ratones permanecían sanos. Lo cual puede parecer que impide a los músculos ser un origen de la ELA.

Un nuevo estudio del científico del R.P.C., Jeffrey Jonson, sin embargo, sugiere que no se pueden descartar tan rápidamente a los músculos. Y ofrece un nuevo camino terapéutico que está investigando activamente.

Durante varios años como becario del R. Packard C., el trabajo de Jonson se ha ocupado de uno de los sistemas detox del organismo.

Las células utilizan los enzimas de la fase II de la detoxificación para eliminar la acumulación de radicales libres perjudiciales que tiene lugar en muchas enfermedades incluyendo la ELA.

De manera más específica, Jonson se ha centrado en cómo se activa el sistema para poner en marcha la batería de genes que codifican para estos enzimas.

Un núcleo de la investigación, muestra que activar el interruptor de la fase II implica una proteína específica y una cascada química de la vía Nrf2-ARE.

Pero los estudios van un paso más allá demostrando que cuando el complejo ARE está en su lugar y está activado, ya sea en cultivos o en animales modelo vivos expuestos a situaciones tóxicas, las células nerviosas consiguen una significativa protección frente al daño. Además, se consolidan otras rutas importantes sobre el funcionamiento general de las células. Así pues, dice Jonson, este sistema ha de investigarse en la ELA.

Recientemente hemos seguido la activación de la ruta Nrf2-ARE en dos modelos animales distintos para la ELA, dice el autor.

Un método para rastrear visualmente el proceso permite al equipo ver exactamente donde éste tiene lugar y también les permite marcar el tiempo en el que las células activan el sistema Nrf2-ARE. El punto más importante es que la activación de la vía parece ser un indicador muy temprano del estrés y que aparece muy temprano en los músculos en el proceso de la enfermedad, incluso antes del inicio de los síntomas.

Sobre lo que estamos especulando, pues, es que en la ELA la respuesta muscular de Nrf1-ARE se debe a que algo muy sutil va mal a nivel de la sinapsis entre las motoneuronas y el músculo. De especial interés terapéutico es que la respuesta muscular varía dependiendo del tipo de fibra muscular.

Los músculos esqueléticos afectados en la ELA contienen una mezcla de fibras tipo I, de contracción lenta que le permiten mantener una actividad aeróbica,

y de fibras tipo II, de contracción rápida, que tienen gran fuerza pero que se fatigan con más rapidez.

El equipo del estudio encontró que el sistema Nrf2-ARE está activado sólo en las fibras tipo I. Piensan que no es una simple coincidencia que la actividad usual entre los nervios motores y el tipo I de fibras musculares dure más tiempo, (la parálisis persiste más tiempo), que en el tipo II.

Y es extraordinariamente interesante que el patrón de activación sigue un camino desde las fibras musculares tipo I a las células nerviosas parte clave de la medula espinal que imita la ELA humana.

Por supuesto que en este momento esto es especulativo pero si logramos activar el sistema en las fibras tipo II se pueden evitar los peores síntomas y actuar sobre la progresión de la ELA. Actualmente, Johnson está trabajando en un modelo de ratón de ELA en el que esas mismas fibras han sido manipuladas genéticamente para activar despertar la protección inactiva.

ARE: elemento de respuesta antioxidante. Es un elemento transcripcional que regula la expresión de proteínas antioxidantes.

Nrf2: es un factor de transcripción que activa los genes de ARE.
(N. del T.)

TRATAMIENTO DE LA ELA CON CELULAS MADRE DE M.O.

J. Neuro. Science. 18/6/07.

Manzini L, Mareschi K, Ferrero I, et al.

Dto. de Neurología. U. de Novara, Italia.

El origen de la ELA se desconoce pero recientemente se ha demostrado el importante papel de la astrogliosis reactiva y de la activación glial en su patogénesis.

Si se rodea a las neuronas con células contiguas completamente sanas, algunas veces se detiene la muerte neuronal. Por eso, el trasplante de células madre puede representar una estrategia terapéutica prometedora. En nuestro estudio se aislaron MSCs (1) de médula ósea de nueve pacientes con ELA. La cinética de su crecimiento, el inmunofenotipo, la longitud de los telómeros y el cariotipo, se evaluaron durante la expansión in vitro. No se observaron diferencias destacadas entre controles y pacientes.

Los pacientes recibieron inyecciones intraespinales de células MSCs autólogas a nivel torácico y fueron controlados durante cuatro años. No se evidenciaron efectos secundarios agudos ni tardíos. No se modificó el volumen de la médula espinal ni hubo signos de proliferación celular anormal. Cuatro pacientes muestran un significativo retraso en el empeoramiento lineal de la CVF y de la puntuación por la ALS-FRS.

Nuestros resultados parecen demostrar que las MSCs representan una buena oportunidad para la terapia de la ELA basada en células madre y que la inyección intraespinal de MSCs es segura también a largo tiempo. Estamos llevando a cabo un nuevo estudio en fase I con un número mayor de pacientes para verificar nuestros resultados.

(1) MSC : "mesenchymal stem cell".

LA EXPRESIÓN DE GAMMA-1 LAMININA EN ASTROCITOS EN LA ELA INDICA SU IMPLICACION EN LA PATOLOGIA DE LA MISMA.

Neuroscience Research. 2007, Junio, 6.

Viksen M. Väänänen A. Liesi P. Lab del Cerebro. Dep. de Biología y Ciencias Medioambientales. U. de Helsinki. Finlandia.

Nuestros estudios iniciales indicaban que el tripéptido KDI de la gamma1-laminina revertía la parálisis y protegía el SNC de ratas adultas de la excitotoxicidad del Glu y del estrés oxidativo.

Ahora demostramos que la gamma-1 laminina está sobreexpresada selectivamente en astrocitos reactivos de la médula espinal en la ELA tanto en la sustancia blanca como en la gris. Los astrocitos laminina positivos, intensamente reactivos, en las columnas de la médula espinal cervical y torácica rodean las astas anteriores y se extienden hasta el área del tracto corticoespinal. En la médula cervical gran número de astrocitos laminin-inmunoreactivos se hallan también presentes en las columnas dorsales de las vías ascendentes sensitivas.

No localizamos otras lamininas ni otras proteínas asociadas con la ELA. Esta distribución única de inmunoreactividad a laminina gamma de los astrocitos de la sustancia blanca en la ELA junto con nuestros recientes resultados sobre la eficacia del dominio KDI como un potente neuroprotector neuronal, sugieren que la gamma-1 laminina puede ser expresada por los astrocitos en la médula espinal de ELA como una medida protectora tendente a ayudar a la supervivencia de las motoneuronas. Se requieren más estudios para clarificar el papel específico de la gamma-1 laminina y su dominio KDI en la ELA y su hipotética interacción con otros factores asociados a la ELA, como el estrés oxidativo, excitotoxicidad y el acúmulo de neurofilamentos. Mas importante aún, se requieren más estudios con urgencia para comprobar el potencial terapéutico del tripeptido KDI.

LA SUPEROXIDO DISMUTASA LIBRE DE METALES (Cu,Zn) FORMA OLIGOMEROS SOLUBLES EN CONDICIONES FISIOLÓGICAS: UN POSIBLE MECANISMO GENERAL DE LA ELA FAMILIAR.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 10.1073/pnas.0704307104. 25/8/07.

Lucia Banci, Ivano Bertini, Joan Selverstone Valentine, et al.

Centro de Resonancia Mag, Dpto. de Química, Universidad de Florencia. Instituto de Investigación en Cerebro, U. de UCLA. USA.

La ELA es un desorden neurodegenerativo progresivo que afecta selectivamente a las motoneuronas; el 90% de todos los casos son esporádicos, pero el 2% se asocian a mutaciones en el gen que codifica el enzima antioxidante cu-zn superóxido dismutasa, (SOD1). Las causas de la muerte de las motoneuronas en la ELA no son bien conocidas en general, pero para la forma familiar relacionada con el enzima SOD1, existe una clara implicación de la oligomerización aberrante de su forma mutante.

En nuestro trabajo, demostramos que la forma natural humana de SOD1 cuando carece de ambos iones metálicos (Cu y Zn), forma oligómeros proteicos grandes, estables y solubles con una masa molecular media de 650kDa en condiciones fisiológicas de 37°C, pH 7,0 y 100 microM de concentración proteica.

Y demostramos una vez más que se forman puentes disulfuro intermoleculares durante la oligomerización y que las Cys-6 y Cys-111 se hallan implicadas en estos puentes.

La formación de oligómeros solubles se ha monitorizado por su capacidad de aumentar la fluorescencia con thioflavina T, un tinte benzotiazol que incrementa su intensidad fluorescente después de unirse con fibras amiloides y por la rotura de esas uniones tras añadir el agente kaotrópico guanidina hidroclicídica. Nuestro trabajo sugiere un mecanismo general que unifica el motivo de los agregados proteicos de SOD1 y que opera cuando el enzima normal se encuentra

privado de sus iones metálicos.

Aunque no excluimos otros mecanismos de la ELA familiar ligada a SOD1 mutante, el que hemos expuesto explica con claridad cómo un grupo grande y diverso de mutaciones en este enzima puede conducir a la enfermedad a través de los mismos mecanismos.

¿UNA PROTEINA VIRICA ORIGEN DE LA ELA?

28/6/07.

El estudio publicado en *Neurology* del 29/5/07, es el tercero en el que se da cuenta de que una proteína vírica conocida como transcriptasa inversa (1) se halla con mayor frecuencia en la sangre de pacientes con ELA que en los que no tienen la enfermedad.

Cuando Daniel MacGowan y compañeros del Centro Médico Beth Israel en NY, compararon el suero de 23 pacientes con ELA y 21 sin ELA, encontraron la transcriptasa inversa en 13 (56%) del grupo de pacientes y en 4 (19%) en el grupo de no pacientes. Todos los pacientes de ELA eran VIH negativos. Un estudio anterior publicado en el año 2000, encontró que 33 de 56 (59%) participantes en el estudio afectados de ELA tenían evidencia de la presencia de transcriptasa inversa en su suero comparado con tres de 58 (5%) de sujetos sin la enfermedad. No se encontró ningún virus incluido el VIH en las muestras séricas.

En el año 2005 una investigación refería la presencia de actividad transcriptasa inversa en el suero del 47% (14 de 30) de los pacientes examinados comparados con el 18% (5 de 28) de sujetos sin la enfermedad.

Sin embargo, este grupo encontró el enzima en 6 de 14 (43%) parientes de los enfermos de ELA que no la tenían, lo que debilitó de alguna manera su hipótesis de que la presencia del enzima estuviese relacionada con la enfermedad.

La razón de la mayor frecuencia de

la TRANSCRIPTASA INVERSA en la ELA y la importancia de su presencia, es desconocida, afirman los autores del último estudio. Afirman que hasta la fecha no se conocen retrovirus que puedan ayudar a explicar este fenómeno. Y proponen más estudios para ver si la actividad del enzima aumenta con la progresión de la enfermedad.

Es necesario continuar con los estudios para comprender este hallazgo importante y su relevancia en la causa y posible tratamiento de la ELA, dice Merit Cudkowicz del MGH en Boston y que tomó parte del estudio de 2005.

(1) Transcriptasa inversa o reversa, es el enzima que utilizan un tipo de virus-RNA, retrovirus, para replicarse. (NT).

SIRT1 DEACETILASA PROTEGE DE LA NEURODEGENERACION EN MODELOS DE ELA Y DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

EMBO J. Online, 21/6/07.

DOM Kim, Minh Dang Nguyen, et al. Instituto Médico Howard Hughes, Instituto Picower para el Aprendizaje y la Memoria, Centro Riken-MIT para la Investigación en Neurociencias, et al.

La pérdida progresiva de neuronas con la edad es la base de una variedad de desórdenes neurológicos debilitantes, incluyendo la E. de Alzheimer y la ELA, para las que se dispone actualmente de escasos tratamientos efectivos.

El gen SIRT2 promueve la longevidad en varios organismos y puede ser la base del beneficio saludable de las dietas de restricción calórica, dietas que retrasan el envejecimiento y la neurodegeneración en los mamíferos.

Nosotros referimos que el gen humano homólogo al SIRT2, el gen SIRT1, se halla sobrerregulado en ratones modelos de Enf. De Alzheimer, de ELA y en neuronas expuestas a insulto neurotóxico. En modelos celulares de AD/taupatías y de ELA, SIRT1 y el resveratrol (una molécula activadora de SIRT1), ambos

promueven la supervivencia neuronal. En ratones transgénicos p25, un modelo de AD y taupatías, el resveratrol reduce la neurodegeneración en el hipocampo evitando la dificultad en el aprendizaje y disminuyendo la acetilación en los sustratos conocidos de SIRT1 como son el PGC-1alfa y p53. Más aún, la inyección de SIRT1 con lentivirus en el hipocampo de los modelos de ratones transgénicos p25 les confiere una protección significativa frente a la neurodegeneración.

Por tanto, el SIRT1 constituye un enlace molecular único entre el envejecimiento y los desórdenes neurodegenerativos en el ser humano y nos abre un camino nuevo para el tratamiento de los mismos.

.....

Nota del T.

* La SIRT1 y SIRT2, (de SIRTUINAS de las que se conocen siete), corresponden a una nueva clase de enzimas, histonas deacetilasas, que actúan aumentando el número y función de las mitocondrias, entre otras varias funciones celulares, como ya hemos referido alguna vez en este Boletín.

* El Resveratrol es un componente del vino tinto sobradamente conocido como antioxidante. Se puede encontrar en el mercado farmacéutico. Algunos pacientes lo están tomando sin problemas como antioxidante.

LOS INHIBIDORES DE SIRT2 RECUPERAN EN MODELOS DE ENFERMEDAD DE PARKINSON DE LA TOXICIDAD MEDIADA POR ALFA-SYNUCLEINA.

Science Express online, 21 de Junio de 2007. (www.sciencexpress.org)

Tiago Fleming O., Eirene Kontopoulos, et al. MGH, Escuela Médica de Harvard, Unidad de Investigación en EA, Charlestown, USA.

El estudio demuestra que el bloqueo de SIRT2 en modelos animales y celulares protege a las neuronas en la Enfermedad de Parkinson de los efectos tóxicos

del acúmulo de la alfa-synucleína que forman los cuerpos de inclusión. Este hallazgo puede servir como ayuda en el tratamiento de otras enfermedades neurológicas que cursan con agregación de proteínas anómalas.

En un estudio publicado el año pasado en PNAS los autores encontraron que el compuesto B2 que promueve la formación de inclusiones grandes, paradójicamente reducía la toxicidad en modelos celulares, probablemente reduciendo el nivel total de inclusiones.

En el estudio actual, los investigadores comenzaron buscando el mecanismo subyacente en los efectos de B2. Encontraron una débil pero selectiva inhibición de SIRT2, (enzima relacionado con el ciclo celular y el envejecimiento), tras la exposición del compuesto a un grupo de enzimas.

Mediante experimentación con iRNA para suprimir SIRT2 confirmaron que solamente la inhibición de SIRT2 reduce la toxicidad de la alfa-synucleína. Basados en la estructura de B2, el equipo de Kazantsev (responsable principal del estudio), identificó inhibidores más potentes que el B2. Uno de ellos es el AGK2, diez veces más potente que el B2 en su capacidad de proteger a las neuronas dopaminérgicas en cultivos de rata y en un modelo de insecto de EP.

Los investigadores suponen que SIRT2 actúa en los microtúbulos y que su inhibición puede facilitar el transporte dependiente de microtúbulos, de la synucleína, o que podría estabilizar los microtúbulos que se han desestabilizado cerca de la alfa-synucleína mal plegada.

INCREMENTO DE LA AFINIDAD POR EL COBRE, MEDIADA POR LA CISTEINA 111 DE SOD1 MUTANTE RELACIONADA CON LA ELA.

Watanabe S, Nagano S, et al.
Departamento de Neurología, Escuela de Medicina, Universidad Graduada de Osaka, Japón.

Mutaciones en el enzima Cu,Zn-superoxidodismutasa, SOD1, causan ELA familiar. Se ha propuesto que la muerte neuronal puede ser debido a una interacción exagerada del Cu con la SOD1 mutante.

Usando la técnica IMAC (Cu immobilized metal-affinity chromatography), demostramos que la SOD1 mutante (A4V, G85R y G93A) expresada en células transfectadas COS7, tejido de médula espinal de ratones transgénicos y levaduras transformadas, poseían una afinidad mayor por el Cu que el tipo natural de SOD1. La sustitución de una Ser en el residuo Cys 111 en SOD1 mutante abolía su interacción con el Cu. La sustitución de la Cys revertía la degradación acelerada de SOD1 mutante en las células transfectadas, sugiriendo que el residuo de Cys111 es crítico para la estabilización de SOD1 mutante. La unión aberrante de Cu al residuo Cys111 puede ser un factor muy importante en la alteración de la función de SOD1 mutante y puede ser beneficioso controlar el acceso del Cu a SOD1 mutante en modelos de ELA familiar.

MUTACIONES DEL GEN DE LA PROTEINA VAPB EN LA ELA DE FAMILIAS BRASILEÑAS.

22/6/07.

Las mutaciones en el gen de la proteína VAPB (1) no parecen ser una de las causas de la ELA, al menos en pacientes italianos y británicos. Sin embargo, se había encontrado una mutación en el gen para VAPB como causante de ELA hereditaria en siete familias brasileñas.

Según un estudio de Janine Kirby de la Universidad de Sheffield publicado en el nº de Mayo de Neurología, la comparación entre 301 personas con ELA y 120 sin la enfermedad, no ha revelado ninguna diferencia entre ambos grupos en el gen de la proteína VAPB. En el año 2006, Aldo Quattrone del Instituto de Ciencias Neurológicas de Man-

gone, Italia, publicó un estudio con las mismas conclusiones; no encontró ninguna diferencia significativa en el DNA, respecto al gen de la proteína VAPB, en dos grupos de personas, una con ELA y otra sin ELA de Italia Meridional. Tomando en consideración los resultados de ambos estudios se puede afirmar que las mutaciones en el gen vapB no son causas genéticas de la ELA esporádica en Europa del N., según los autores del estudio.

Sin embargo, estudios más exhaustivos de la población portuguesa (probables antepasados originarios de la mutación en casos brasileños) podrían identificar al ancestro común, siendo posible que las mutaciones en el gen vapB puedan contribuir a la ELA esporádica en otras poblaciones.

———
(1) VAPB: "vesicle-associated membrane protein B". ¿NT?

IMPLICACIONES DE LA FOCALIDAD EN LA ELA: PERDIDA DE MOTONEURONAS INFERIORES EN UNA DISTRIBUCION ROSTRO-CAUDAL.

Neurology, Mayo, 8,2007;68(19):1576-82.
Ravits J, et al.

Lab Neurogenómico Instituto de Investigación Benaroya en Virginia Mason, Seattle, USA.

Justificación.

Debido a que las manifestaciones motoras de la ELA se inician focalmente y continúan de manera contigua, la distribución anatómica de la degeneración subyacente en la neurona motora inferior y superior, se pueden correlacionar al inicio.

Objetivos.

Evaluar la distribución rostral-caudal de la pérdida de motoneuronas inferiores en relación con la región de inicio clínico.

Método.

Hemos valorado p.m. a 19 SNC de ELA de pacientes cuyas manifestaciones motoras habían comenzado en distintas regiones del cuerpo. En cada uno de ellos, hemos examinado cuatro niveles del neuroeje: el núcleo del hipogloso, la médula espinal cervical, torácica y lumbar. Utilizamos el Microscopio de luz y hemos ideado una técnica de conteo de partículas para catalogar la pérdida de neuronas inferiores.

Resultados.

El promedio de pérdida de motoneuronas inferiores en el SNC de pacientes con ELA fue del 50 % , y el rango de pérdida estaba en una distribución normal entre el 8% y el 90%. La distribución de la pérdida de motoneuronas inferiores fue evaluada dentro de cada sistema nervioso examinado respecto al inicio, mediante análisis de varianza, ($p=0.02$). En 14 de los 19 SN, la pérdida regional de motoneuronas inferiores fueron evaluadas radialmente lejos de la región de comienzo. En uno, la degeneración radial parecía probable pero no tenía significancia. En parte del 2, la degeneración radial era aparente pero la pérdida era mayor en una región diferente a la identificada como región de inicio. En el resto del 2, la pérdida de motoneuronas inferiores era mínima y no se evaluó (ambos de pacientes cuyas manifestaciones motoras eran de motoneurona superior)

Conclusión.

La degeneración de la motoneurona inferior en la Ela es un proceso focal que avanza de manera contigua, acumulándose con el tiempo y creando pérdidas graduales. El grado de degeneración en el sistema nervioso está en función de la localización anatómica.

DETERMINADA LA RED DE INTERACCIONES COMUNES PROTEINA-PROTEINA EN DESORDENES NEURODEGENERATIVOS, (NDDs).

*Bioinformatics, 6 de Junio de 2007.
Limviphuvadh V, Tnaka S., et al.
Inst. de Investigación Química, U. de Kioto, Japón.*

Motivación

Los desórdenes neurodegenerativos, (NDDs, en inglés), son progresivos y letales, y se caracterizan comúnmente por la presencia de agregados proteicos anómalos intracelulares o extracelulares. La identificación y verificación de proteínas que interactúan con productos génicos son unas vías efectivas para la comprensión de sus funciones fisiológicas y patológicas.

El objetivo de esta investigación es mejorar el conocimiento de los mecanismos patogénicos moleculares comunes en los NDDs utilizando las redes de interacción proteína-proteína, las características del dominio comúnmente identificado en los NDDs y su correlación con los distintos NDDs basados en la información sobre dominios proteicos.

Resultados.

A partir de una revisión de la literatura publicada en PubMed, hemos creado un mapa de rutas en la KEGG, (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) para las interacciones entre seis desórdenes neurodegenerativos, (NDDs): Enfermedad de Alzheimer.(AD). Enfermedad de Parkinson.(PD). Esclerosis Lateral Amiotrófica.(ALS). Enfermedad de Huntington.(HD). Atrofia Dentatorubro palidal.(DRPLA). Enfermedad del Prión. (PRION). También hemos recogido de la literatura los datos de interacción de 201 proteínas y 13 compuestos con 282 interacciones. Encontramos 19 proteínas comunes en las seis NDDs. Estas proteínas comunes estaban principalmente implicadas en las rutas de señalización de MAPK y de la apoptosis.

Aumentamos la red de interacciones añadiendo datos de interacción proteica del HPRD (Human Protein Referente Database) y los datos de expresión génica del HGEID (Human Gene Expresión Index Database).

Llevamos el análisis de dominios a la red ampliada y encontramos en las proteínas comunes los dominios de interacción proteína-proteína característicos, como la proteína 14-3-3, el dominio de la interacción fosfotirosina y el dominio de la caspasa. Más aún, encontramos una relativamente alta correlación entre AD, PD, HD y PRION, pero no con ELA ni DRPLA, en términos de distribución de dominios proteicos.

Disponibilidad del mapa: <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa01510.html>.

ALSA RENUEVA LA FINANCIACION PARA LA DISTRIBUCION DEL MODELO DE RATA SOD1/G93A A INVESTIGADORES DE ELA.

*Roberta Friedman.
Junio 8,2007.*

Este modelo de rata reproduce algunas características de la enfermedad humana SOD1 mutante. Investigadores por todo el mundo continúan utilizando este modelo para el estudio biológico de la ELA. ALSA ha facilitado la introducción de este modelo de rata con la intención de que no falte a la comunidad científica. Investigadores de la compañía Farmacéutica WYETH han generado ratas transgénicas para que expresen una mutación en el aminoácido correspondiente a la posición 93 de la SOD1, y estudiosos en el grupo de Rothstein en Johns Hopkins y el grupo de Cleveland en la U. de California, S. Diego, han colaborado con Wyeth para caracterizar este modelo de rata. Este modelo permite una manipulación fácil para algunos experimentos. Se puede obtener más cantidad de LCR que de los ratones que son más pequeños. En la cirugía para comprobar la acción terapéutica de genes o células madre, se tiene mejor

acceso a su médula espinal. La inyección continua de factores tróficos directamente en el cerebro por una minibomba, es más factible con este modelo de rata.

IDENTIFICACION Y CARACTERIZACION DE TRO19622 (colest-4-en-3-one, oxime) , UN NUEVO COMPUESTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA.

Robert T, Buisson B, et al.
J. Pharma. Exp. Ther. 2007, 11 de Mayo.

Usando un ensayo celular in vitro para encontrar compuestos capaces de prevenir la muerte neuronal, hemos escrutado una colección de 40.000 compuestos de bajo peso molecular para identificar el potencial terapéutico de moléculas pequeñas. En este estudio, damos cuenta de la identificación de colest-4-en-3-one,oxime,(TRO19622), como un compuesto candidato para el tratamiento de la ELA. In vitro, TRO19622 favorece la supervivencia de las motoneuronas de manera dosis-dependiente en ausencia de factores tróficos de soporte.

In vivo, TRO19622 recupera las motoneuronas muertas por axotomía en ratas recién nacidas y favorece la regeneración nerviosa tras aplastamiento del ciático en ratones.

En ratones SOD1 (G93A) mutantes, TRO19622 mejora la función motora, retrasa el comienzo de los síntomas y alarga la supervivencia.

TRO19622, se une directamente a dos componentes de la permeabilidad mitocondrial: el canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC, en inglés) y el transportador proteico (receptor periférico de benzodiazepinas), lo que nos sugiere un mecanismo potencial de su acción neuroprotectora.

Este compuesto tiene también un potencial terapéutico para otras patologías neurodegenerativas.

TRANSFERENCIA NUCLEAR ES PROMETEDORA PARA EL ESTUDIO DE FARMACOS EN LA ELA.

Por Roberta Friedman
Junio 6,2007.

“Los investigadores pueden haber conseguido una nueva fuente de células que permita a las células madre adquirir las características de una enfermedad, un avance que es prometedor para el descubrimiento de nuevos medicamentos para el tratamiento de la ELA.”

La investigación recogida en la revista NATURE de esta semana, aporta un nuevo paso en la posibilidad de utilizar las células madre para el descubrimiento de moléculas para el tratamiento de la ELA. Kevin Eggan y sus compañeros de Harvard, creen que es posible el uso de células de óvulos previamente fertilizados para producir líneas de células madre que reproduzcan una enfermedad específica utilizando la transferencia nuclear desde células somáticas. (Lo que se entiende también como “clonación terapéutica”). Esto da una nueva posibilidad para los proyectos de investigación en la ELA.

Los esfuerzos anteriores en la reprogramación nuclear dependían de los óvulos por su dificultad de obtención.

El método nuevo indica que es posible el uso de células sobrante de la FIV para generar células madre que porten los genes responsables de enfermedades como la ELA. De hecho, los investigadores han hallado que es posible usar óvulos fertilizados, que pueden descartarse rutinariamente en el curso de la FIV, porque tienen demasiados cromosomas que pueden desarrollarse con normalidad.

Nuestros resultados proporcionan distintas vías inexploradas y técnicamente factibles para la producción de líneas de células madre humanas que no están dificultadas por las limitaciones de la donación de óvulos para la investigación, opinan los autores.

Eggan y cols encuentran en ratones, y quizás en humanos, que el mecanismo celular requerido para la reprogramación genética está aún presente incluso después

de que el óvulo haya sido fecundado por el espermatozoide. Los cromosomas de los óvulos de ratón recién fertilizados pueden eliminarse y reemplazarse con cromosomas de células madre embrionarias de ratón o de células de piel de ratón adulto. En ambos casos

Las células reprogramadas siguen con la capacidad de dividirse y pueden ser usadas para producir líneas de células madre embrionarias.

Si este trabajo se puede aplicar en humanos, el núcleo de células de piel adultas puede ser sustituido en óvulos recién fertilizados antes de dividirse. Los científicos pueden entonces producir células madre que contengan la capacidad de producir cualquier tipo de célula. Esto sugiere que con una transferencia nuclear similar de células de piel de pacientes con ELA, las células madre embrionarias pueden producirse para el estudio de la enfermedad. Los científicos creen que tales líneas de células madre embrionarias pueden ser útiles en el estudio de la ELA porque tienen la capacidad de generar un gran número de neuronas motoras. Y esa capacidad de producir neuronas motoras es útil para el estudio de nuevos medicamentos.

RATONES QUE DEMUESTRAN COMO LAS MITOCONDRIAS APORTAN ENERGIA A LAS CELULAS NERVIOSAS.

Roberta Friedman.
4/6/07.

“Un ratón transgénico puede permitir a los científicos ver el flujo del suministro mitocondrial de energía en las células nerviosas del que se sospecha que existe una alteración en la ELA. Este MitoMice puede suponer un método más fácil para estudiar el tráfico celular en esta enfermedad.”

Con el fin de mejorar las técnicas disponibles para el estudio del papel de las mitocondrias en el sistema nervioso de la ELA, un equipo de investigadores están poniendo los funda-

mentos para un enfoque terapéutico para las células específicas afectadas y para los procesos que pueden ser reparados con el fin de cambiar el curso de la enfermedad.

Publicado en el diario Nature Method, los investigadores informan de que han conseguido, por ingeniería genética, un modelo de ratón que les permite seguir el flujo de energía suministrada a las células nerviosas. Esperamos que este progreso pueda pronto producir otros en el campo de la ELA aprovechando estos ratones.

Los experimentos en ratones SOD₁ serán el paso siguiente en este proyecto. Dicen los autores.

Financiado en parte con la ayuda de ALSA, el grupo ha modificado genéticamente los ratones, a los que ha llamado MitoMice, en los cuales la energía de las "fábricas" de las células llamadas mitocondrias, son marcadas selectivamente mediante manipulación genética con un colorante para que se aprecie al microscopio. Los ratones son normales pero revelan el flujo de energía de sus organelas más importantes para las células.

Los expertos sospechan que el flujo energético mitocondrial está alterado en las motoneuronas de la ELA. El MitoMice puede proporcionar un fácil camino para el estudio del tráfico mitocondrial en esta enfermedad. Planes posteriores de los estudiosos incluyen el estudio del flujo mitocondrial en las cepas de MitoMice con ratones que tienen otras proteínas mutadas relacionadas con alguna forma hereditaria de ELA. Cruzando MitoMice con ratones SOD₁ mutantes los cambios que se detecten en el transporte mitocondrial, pueden conducir a avances importantes en la comprensión de los procesos de la enfermedad y en cómo modificarlos.

EJERCICIOS DE FORTALECIMIENTO MUSCULAR PUEDEN RALENTIZAR LA PROGRESION DE LA ELA.

Los ejercicios moderados de fortalecimiento pueden ayudar a las personas con ELA en las primeras etapas de la enfermedad, para mantener su función y calidad de vida de manera más prolongada., según un estudio que se publica en la revista Neurología de la Academia Americana de Neurología, (AAN) de fecha 5/6/07.

La información sobre el papel del ejercicio en la ELA hasta ahora, ha sido muy controvertida, con opiniones que incluso sugieren que el trabajo muscular puede ser un contribuyente para una progresión más rápida de la enfermedad.

En este estudio, los investigadores dividieron aleatoriamente en dos grupos a 27 personas con ELA en los primeros estadios. Todos los pacientes realizaron ejercicios rutinarios de estiramiento estandar para las personas con ELA.

Además, a trece pacientes se les asignó un ejercicio moderado de fortalecimiento con pesas tres veces por semana. Los fisioterapeutas evaluaron la función, la fatiga y la calidad de vida mensualmente durante seis meses. Ocho pacientes con ejercicios de fortalecimiento y diez con ejercicio de estiramiento completaron el estudio.

El estudio comprobó que los pacientes que realizaron ejercicio moderado de fortalecimiento muscular tenían un 12% más lento el descenso en su función y un 16% más lento el descenso en su calidad de vida en los seis meses respecto a los que sólo realizaron ejercicio de estiramiento.

Aún cuando el ejercicio sólo no puede en última instancia afectar a la progresión de la enfermedad, sí puede mejorar la función incrementando la fuerza muscular durante un tiempo y evitarlos efectos de su desuso.

Han de realizarse programas de rehabilitación individualizados que permitan mantener a los pacientes con ELA su

función y su independencia el máximo tiempo posible.

Los autores, Vanina Dal Beilo-Haas y Robin Stinnet de la Universidad de Saskatoon, Canadá, creen que su grupo de estudio es demasiado pequeño y que se ha de proseguir con otros estudios mayores.

MARCADORES CUANTITATIVOS OBJETIVOS DE LA DISFUNCION DE MOTONEURONA SUPERIOR E INFERIOR EN LA ELA.

Neurología. Abril 2007 24;68(17):1402-10. Mitsumoto H, Ulug AM, et al. Centro de Investigación Eleanor y de L.G MDA/ELA, U. de Columbia, NY, USA.

Objetivo.

Investigar el valor de marcadores objetivos de la disfunción de las UMN y LMN con implicación en la ELA.

Métodos

Hemos estudiado prospectivamente a 64 pacientes con ELA y sus diferentes tipos, utilizando procedimientos clínicos, H MRSI, DTI (1), estimulación tras craneal magnética y estimación de unidades motoras, (MUNE), al inicio y cada tres meses durante quince meses y los hemos comparado con controles.

Resultados.

Las imágenes obtenidas mediante H MRSI de la concentración de N-acetyl-aspartato (NAA) en la corteza motora primaria, estaban marcadamente reducidas en la ELA ($p=0.009$) y en todos los síndromes de motoneurona inferior combinados (ELA, ELA familiar y Esclerosis Lateral Primaria), con una $p=0.03$ respecto a los controles; el tiempo de conducción motora central del tibial anterior estaba prolongado en la ELA ($p=0.0005$) y en los síndromes combinados con la ELA. La estimación del número de unidades motoras (MUNE) estaba disminuido en la ELA y en los síndromes

combinados (ELA, ELA familiar y Atrofia Muscular progresiva), respecto a los controles. Todos los marcadores objetivos se correlacionaban bien con la FRSR, lo que nos indica que los marcadores se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Respecto a la evolución de los cambios, MUNE cambió rápidamente, mientras que los marcadores de neuroimagen se produjeron con más lentitud.

Conclusiones

Las imágenes de la concentración de NAA en la corteza motora primaria mediante H MRS y la razón NAA/Creatina, el tiempo de conducción motora central en el tibial anterior y la estimación del número de unidades motoras, difieren significativamente entre la ELA, sus subtipos, y los controles, lo que nos da nuevos elementos para entender la patobiología de esta enfermedad.

(1)DTI: Difusión de Imagen (calculada) por tensores.

MRSI: Imagen Espectroscópica por Resonancia Magnética. (NT)

EL TRIPTOFANO 32 POTENCIA LA AGREGACION Y LA CITOTOXICIDAD DE UNA SOD1 MUTANTE ASOCIADA CON LA ELA FAMILIAR.

J.B.Che., VOL.282, no22, 1629-1635. Junio, 1,2007.

David M. Taylor, Bernad F. Gibbs, et al. Dep. de Neurología y Neurocirugía, Instituto Neurológico de Montreal. Canadá.

Una forma de ELA familiar está causada por una alteración funcional de la superóxido dismutasa mutante. Este estudio aporta la evidencia in vivo de que cuando sucede la modificación oxidativa de SOD1 se estimula la agregación y la toxicidad de proteínas mutantes. La oxidación del Trp-32 se ha identificado en eritrocitos como una modificación normal presente en el tipo natural del

enzima y en SOD1 con la mutación que causa la enfermedad. Cambiando el Trp-32 por otro residuo con un ritmo más lento de estrés oxidativo como la Phe, disminuye tanto la excitotoxicidad de SOD1 mutante como su tendencia a formar inclusiones citoplasmáticas en las motoneuronas de cultivo de médula espinal de ratones.

INTERACCION ENTRE LA ELA FAMILIAR SOD1 MUTANTE Y EL COMPLEJO DE LA DINEINA.

JBC., Vol.282, N° 22,16691-16699, Junio, 1,2007.

Fujian Zhang, Anna-Lena Ström, et al. Centro Graduado para las Ciencias Nutricionales, Dpto. De Bioquímica Celular y Molecular, Colegio de Medicina, Lexington.

Dpto. de Neurología, Escuela de Medicina, U. de Massachussets, Worcester, USA.

La ELA se caracteriza por ser un desorden neurológico con pérdida de motoneuronas. Más de 90 mutaciones del gen del enzima SOD1 causan un subgrupo de la ELA familiar. Se piensa que las propiedades tóxicas de esa molécula mutante son la causa de esta forma familiar; si bien, la naturaleza de esa toxicidad no se ha especificado claramente.

Cuerpos de inclusión citoplasmáticos conteniendo el enzima mutado y una cantidad de otras proteínas, son un distintivo patológico de las formas de ELA familiar relacionadas con la mutación del enzima; pero si esos agregados son tóxicos para las motoneuronas, aún no se sabe bien.

En este estudio, utilizando técnicas de proteómica, hemos identificado una subunidad de dineína como parte de un complejo de alto peso molecular que contiene SOD1 mutante. Además, hemos demostrado la interacción y co-localización entre la dineína y la superóxido dismutasa mutante, (pero no con la normal), en células de cultivo y también en los tejidos de roedores

transgénicos G93A y G85R.

Por otra parte, hemos visto que la interacción ocurre temprano, antes de que comiencen los síntomas en los animales modelo y que se incrementa con la progresión de la enfermedad.

Las motoneuronas, con sus axones tan largos, son particularmente sensibles a los fallos en el transporte axonal.

Nuestros resultados demuestran una interacción directa y aberrante entre la dineína y el enzima que puede proporcionar más claridad en el mecanismo por el que SOD1 mutante contribuye a la alteración del transporte axonal retrógrado u a otras funciones de la dineína.

Esta interacción anómala es potencialmente clave para la formación de los agregados de SOD1 mutante así como para la cascada tóxica que conduce a la degeneración de las motoneuronas en la ELA..

ELA: NUEVO INDICIO SOBRE LA CAUSA DE LA ENFERMEDAD.

Cerca del 10% de todos los casos de ELA son familiares; de éstos el 20% dependen de un defecto genético en el enzima SOD1, enzima crucial para la célula que interviene en el mecanismo de defensa contra los agentes oxidantes.

Investigadores italianos con el financiamiento de TELETHON, han descubierto que en los casos de ELA familiar por mutación de SOD1, el defecto genético comporta un problema nuevo para las motoneuronas. De hecho, mientras ya se sabía que la proteína defectuosa forma agregados proteicos que son tóxicos para la célula ahora han visto que la proteína alterada, "sequestrada" en dichos agregados da lugar a que disminuya su presencia en el núcleo de la motoneurona: Ello hace al DNA más sensible al ataque y al daño provocado por los agente oxidantes. La proteína SOD1 sirve también como un escudo protector del DNA frente a los radicales libres.

Poletti, autor principal, comenta : “menos proteína SOD1 en el núcleo de la motoneurona significa menos proteína capaz de eliminar del DNA los radicales libres. Y es posible que una exposición continua del ADN al daño oxidativo acabe por alterar su estructura con el paso del tiempo y eso puede ser una concausa de la enfermedad”.

Hasta hoy se pensaba que la alteración del gen de SOD1 era responsable de toxicidad solamente en el citoplasma de la motoneurona . Pero hemos descubierto que el núcleo también está implicado. Según nosotros, la pérdida de protección del DNA, que se encuentra así más expuesto al ataque de los radicales libres, contribuye al inicio y a la progresión de la enfermedad; según el profesor Poletti.

Este estudio se realizó con motoneuronas en cultivo procedentes del modelo animal de la enfermedad.

INMUNOREACTIVIDAD DE TDP43 EN INCLUSIONES NEURONALES DE LA ELA FAMILIAR CON Y SIN SOD1 MUTANTE.

Acta Neuropatológica.2007,May;113(5):535-42.

Tan CF, Euchi H, et al.

Dpto. de Patología, I. de Investigación del Cerebro, Univ. de Niigata. Niigata, Japón.

Recientemente la “proteína 43-kDa-TAR que une DNA”, (TDP43), se ha identificado como un componente de inclusiones ubiquitinadas (UIs) en la ELA esporádica. Con el fin de esclarecer si la inmunoreactividad de TDP43 se halla presente en las inclusiones neuronales de la ELA familiar, hemos examinado inmunohistoquímicamente el cerebro y la médula espinal de cuatro casos de ELA familiar, dos de ellos con el gen de SOD1 mutado y dos sin mutación, junto con tres de casos de ELA esporádica y tres controles. Hemos utilizado dos anticuerpos frente a TDP43, uno policlonal y otro mono-

clonal.

Neuropatológicamente, los casos de ELA familiar relacionados con SOD1 se caracterizaban por inclusiones hialinas tipo cuerpos de Lewy (LBHIs) en la motoneurona inferior. Por otra parte, los casos de ELA familiar no relacionados con SOD1, mostraban degeneración en la motoneurona superior e inferior con cuerpos de Bunina (BBs) y UIs en la motoneurona inferior, siendo indistinguible de la ELA esporádica. No se observó inmunoreactividad de TDP43 en el citoplasma

ni en los controles ni en los casos de ELA familiar relacionada con SOD1; las LBHIs estaban ubiquitinadas pero eran negativas para TDP43. Las UIs observadas en los casos de ELA esporádica y en los casos de ELA familiar no relacionados con SOD1 eran claramente positivos para TDP43. Los BBs eran negativos para esta proteína. De manera llamativa, en los casos de ELA esporádica y familiar, las células gliales también tenían inclusiones citoplasmáticas TDP43 positivas.

Estos hallazgos indican que la patología de ELA esporádica desde el punto de vista histológico y molecular puede producirse como un fenotipo de la ELA familiar sin mutación de SOD1.

PROTEINOPATIA TDP43 : LA NEUROLOGIA MAS IMPORTANTE QUE SUBYACE EN LAS FORMAS ESPORADICA Y FAMILIAR DE DEGENERACION FRONTOTEMPORAL Y ENFERMEDAD DE MOTONEURONA.

Acta Neurológica (Berl). 27/5/07.

KWong LK, Neumann M, et al.

Depart de Patología y Lab de Medicina, Centro de Investigación de Enf. Neurodegenerativas, Universidad de Pennsylvania, Filadelfia. USA.

La rápida confirmación del estudio inicial de Neumann et al (Science

314:130-133,2006) de que la molécula “transactivador de respuesta,(TAR)-proteína que une DNA”, (TDP43), es la proteína patológica más importante que correlaciona la degeneración frontotemporal con inclusiones ubiquitina positivas (FTLD-U) con y sin enfermedad de motoneurona (MND) con la ELA, implica que la proteinopatía TDP43 es la más importante que subyace en las formas esporádica y familiar de FTLD con ELA.

No sólo se ha resuelto , finalmente, la identidad de las proteínas ubiquitinadas que se acumulan en las motoneuronas y en la glía en esas enfermedades, sino que también se ha demostrado que la TDP43 patológica está hiperfosforilada, ubiquitinada y fragmentada para formar agregados C-terminales en el cerebro y en la médula espinal de pacientes con FTLD-U y ELA.

Este estudio sintetiza la creciente evidencia de que la TDP43 patológica es el sustrato común que correlaciona la FTLD y la ELA y que se ha considerar su implicación para la búsqueda de mejores estrategias diagnósticas y de tratamiento para esas enfermedades neurodegenerativas.

FTLD: demencia frontotemporal lobular.(NT)

NO DEBEMOS CERRAR LA PUERTA A LOS QUE SON VICTIMAS DE ENFERMEDADES.

Prof.Chris Shaw. Neurólogo del King `s College London. Experto en Células Madre.

Tejegrph Media Group. www.telegraph.co.uk 19/5/07.

El anuncio de que el Gobierno puede encontrar una manera para permitir la investigación en híbridos humano-animal es una buena noticia para los científicos y los pacientes y mala para los alarmistas que están distorsionando

persistentemente esta investigación. Los expertos desean crear estos embriones tempranos con el fin de estudiar y proporcionar tratamiento a una amplia gama de enfermedades.

Nuestro trabajo se centra en las enfermedades de la neurona motora, (MND), una enfermedad que destruye el músculo por la muerte de las motoneuronas y para la que no existe tratamiento efectivo. En Inglaterra mata anualmente a 1.200 personas. De causa desconocida, alrededor del 10% es hereditaria.

En veinte años de investigación solamente se ha encontrado un gen que puede causar la enfermedad pero que solamente afecta al 5% de todos los casos.

La clonación (terapéutica) puede solventar este problema al permitirnos convertir una célula de la piel de los pacientes con ELA/EMN en neuronas motoras. Estas motoneuronas nos pueden aportar un esclarecimiento crucial de por qué degeneran las motoneuronas y pueden ayudar a encontrar algún medicamento que combata esta fatal enfermedad.

Para generar las células madre para la EMN se elimina el núcleo de un huevo de animal no fertilizado y se le reemplaza por el de una célula de piel de un paciente o familiar de ELA/EMN, que contiene todo el genoma nuclear. Este huevo puede ser estimulado para que produzca células madre embrionarias que se transformen en neuronas motoras que son genéticamente idénticas a las del paciente. (Es la técnica conocida como clonación terapéutica o transferencia nuclear. NT).

El embrión híbrido h-a, se ha de destruir después del día 14.

Estudiando los efectos negativos de los genes causantes de la EMN se tiene una gran oportunidad de encontrar medicamentos capaces de revertir el proceso degenerativo.

El motivo de utilizar huevos de animal es porque los huevos procedentes de humanos son muy difíciles de adquirir. Aún hay enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson, la ELA/EMN donde los mayores esfuerzos de los científicos

y médicos no han conseguido hasta ahora un tratamiento efectivo. Para los pacientes que sufren estas enfermedades y para sus familiares, decir que la puerta estaba cerrada en este campo tan prometedor, como dicen algunos titulares de tabloides sensacionalistas, es sencillamente una equivocación.

CELULAS MADRE RECUPERAN A LAS MOTONEURONAS EN UN MODELO DE ELA.

*Universidad de Wisconsin-Madison. USA.
Estudio completo publicado en PLoS
UNO online.31/7/07.*

En un estudio prometedor basado en la terapia celular para el tratamiento de la ELA, un equipo de la Universidad de Wisconsin-Madison ha demostrado que es posible la recuperación de motoneuronas dañadas características de la ELA modelo SOD1 mutante.

Este estudio, llevado a cabo en ratas, demuestra que las células madre modificadas genéticamente para que produzcan un factor de crecimiento, protegen a las motoneuronas dañadas. Sin embargo, han encontrado un importante escollo ya que, mientras las motoneuronas de médula espinal eran protegidas con eficacia por el factor de crecimiento, no se observó la capacidad de establecer conexiones con el músculo que inervan.

“En los primeros estadios de la enfermedad hemos visto casi un 100% de protección de las motoneuronas”, explica Clive Svendsen, neurocientífico que junto con Masatoshi Suzuki dirigen el estudio en el Waisman Center de la U. de W-Mad. “Pero cuando hemos comprobado la función de los animales, no hemos visto mejoría. Los músculos no habían respondido”.

En este nuevo estudio, las células cerebrales nacientes, conocidas como células progenitoras, derivadas de tejido fetal humano fueron modifica-

das genéticamente para que secretaran abundante factor neurotrófico derivado de células gliales, GDNF. Este factor fue implantado en la médula espinal de ratas con ELA modelo SOD1 mutante. El GDNF tiene muy alta afinidad por las motoneuronas de la médula espinal. Una vez implantadas, las células secretoras sobrevivían adecuadamente. En el 80% de los animales, el trasplante maduraba correctamente. De hecho las células implantadas mostraban una mayor afinidad por las zonas de la médula espinal en las que las motoneuronas estaban muriendo. Era allí exactamente donde liberaban el GDNF.

Implantaron las células sólo en un lado de la médula para comprobar su efecto con el lado no implantado. En esas áreas era donde se producía la protección neuronal. Pero, mientras las motoneuronas expuestas al GDNF estaban bien protegidas, los autores fueron incapaces de detectar conexiones entre las neuronas y los músculos que inervan. No hubo recuperación funcional de los animales.

El paso siguiente obviamente es persistir en buscar el motivo de por qué las neuronas no conectan con los músculos.

Svendsen sugiere que este trabajo apoyará el estímulo para realizar ensayos en humanos a pesar de que la intervención del implante no es trivial. Pero dado que las opciones son escasas, ellos quieren continuar con su proyecto.

NOTICIAS

LA COMPAÑIA BIOTECNOLOGICA AMERICANA, AVICENA, COMUNICA QUE, SUPERADOS LOS REQUISITOS DE LA FDA.

Se plantea iniciar la fase iii del ensayo clínico con su preparado al-02 para el tratamiento de la ELA. espera comenzar a principios del próximo año.

Información de : www.medicalnewstoday.com 18/7/07.

INVESTIGADORA IRLANDESA BECADA PARA ESTUDIAR LOS CAMBIOS COGNITIVOS EN LA ELA.

13/7/07

La Asociación de ELA en USA financia , en parte, un proyecto para estudiar y comprender en detalle la evolución de los cambios cognitivos que acompañan a la ELA, utilizando un registro único de pacientes irlandeses a los que va a seguir durante el curso de la enfermedad para encontrar posibles factores genéticos importantes en la biología de la enfermedad.

Orla Hardiman, del Hospital Beaumont de Dublín, conduce la investigación. El registro de pacientes irlandeses se ha llevado a cabo durante una década.

Una reciente conferencia en London, Ontario, Canadá, se centró en el tipo de cambio cognitivo que ocurre en algunos pacientes de ELA. Los investigadores llegaron a la conclusión de que es necesario saber más acerca del desarrollo de esos cambios y de cómo ocurren durante la enfermedad. Puede subyacer un mismo proceso en la ELA y en la Demencia Frontotemporal (FTD)

El proyecto ahora financiado y en proceso, quiere seguir a todos los pacientes irlandeses con ELA durante el tiempo que determinen los investigadores para determinar sobre todo los cambios tempranos del comportamiento cognitivo.

La colección del DNA de los pacientes y

familiares permitirá un estudio genético detallado que puede contribuir a la identificación de posibles causas de ELA y de FTD.

LA BECA POSTDOCTORAL MILTON S. PARA INVESTIGACION EN ELA.

10/7/07.

Cuatro jóvenes investigadores se han unido en el esfuerzo de buscar un tratamiento efectivo para la ELA proporcionando nuevos e importantes esfuerzos para acelerar el progreso en este campo. ALSA esta especialmente comprometida en introducir nuevos conceptos y métodos en la investigación sobre ELA, y estos jóvenes investigadores tienen un gran papel que jugar en este proceso. Sus temas de investigación son los siguientes:

1.= Determinar la contribución de la disfunción mitocondrial en la patogénesis de la ELA.

2.= El metaboloma del LCR : huella de la ELA. Se trata de encontrar marcadores específicos de la ELA en el líquido cefaloraquídeo.l.

3.= Controles moleculares durante la diferenciación y especialización temprana de motoneuronas corticospinales (neurona superior).

4.= Efectos de la activación de Nrf2 de los astrocitos en el inicio y progresión de la degeneración de motoneuronas en un modelo de animal para la ELA.

Una investigación liderada por el profesor Cheng Sung-kee del Departamento de Química de la Universidad de Tecnología y Ciencia de Pohang, Korea, descubre una manera de liberar el SORBITOL de manera efectiva en las mitocondrias de las células cerebrales de ratones, lo que puede ser útil para el tratamiento de enfermedades como la

ELA o la Enfermedad de Alzheimer que se manifiestan cuando las mitocondrias se hallan dañadas.

El sorbitol tiene una estructura similar a la que permite al VIH entrar en la célula huésped atravesando su pared. Si pudiésemos poner algún medicamento con sorbitol para que atravesase las membranas de las mitocondrias enfermas, se podrían tratar estas enfermedades cerebrales, afirma el autor.

El estudio se publica en el último número de la Revista Angewandte Chemie. 9/7/07.

Se puede encontrar también en: PubMed con el título siguiente : Guanidine-Containing Molecular Transporter : Sorbitol-based Transporters Show High Intracellular Selectivity toward Mitochondria.

RED DE INVESTIGADORES CLINICOS PARA ENSAYOS EN LA ELA.

Por R. F. Coordinadora de Información del Dto. de Investigación. 26/6/07.

La Asociación de ELA en USA, ALSA, ha puesto en marcha una red de investigadores clínicos para coordinar los ensayos de compuestos que eventualmente puedan servir para tratar la ELA. A través de su programa TREAT ALS, ha promovido una asociación con el grupo NEALS (North East ALS Consortium) para tal fin. Además, se pretende formar a nuevos investigadores en este campo.

El proyecto TREAT ALS/NEALS CLINICAL TRIALS NETWORK quiere acelerar los ensayos multicéntricos de compuestos identificados en el programa TREAT ALS de descubrimiento de nuevos medicamentos.

El Consorcio NEALS tiene vías de distribución a través de sus contactos con empresas Biotecnológicas y Farmacéuticas y posee eminentes científicos

básicos con sus laboratorios enfocados al estudio de nuevos medicamentos.

LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE ELA FINANCIÓ UNA INVESTIGACIÓN CON UN NUEVO PRODUCTO DE LA BIOTECNOLÓGICA SIRTRIS.

(Resumen de Roberta F., Coordinadora de Información de ALSA. www.alsa.org.)

ALSA financia la investigación de un nuevo compuesto desarrollado por SIRTIS Phar., como potencial tratamiento de la ELA.

Activando las sirtuinas, una clase de enzimas recientemente descubiertas e implicadas en la defensa natural del organismo, se puede proteger del daño a las fibras nerviosas y de la inflamación, procesos de los que se piensa juegan un papel importante en la ELA.

El proyecto financiado es una colaboración con el Dr. Robert Brown del HGM quien comprobará este compuesto. Las sirtuinas pertenecen a la familia de enzimas histonas deacetilasas. La SIRT1 parece que permite a las células resistir al estrés y que incrementa su supervivencia. Regula las proteínas que modulan la inflamación y tiene la capacidad de regenerar los axones después de ser dañados.

Los estudios preclínicos se realizan en modelos de ratón SOD1 mutantes.

ESTUDIO CON ONO-2506PO.

Se trata de un estudio italiano multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo para investigar la eficacia y seguridad del compuesto ONO-2506PO junto con Riluzole en pacientes con diagnóstico de ELA que hayan manifestado debilidad muscular en los catorce meses anteriores al inicio del estudio.

El objetivo primario es evaluar los

efectos del compuesto sobre la función respiratoria, (FVC), durante doce meses respecto al grupo placebo.

EXPERTOS CONTINUAN BUSCANDO LA RELACION ENTRE JUGADORES DE FUTBOL Y LA ELA.

Esta es una cuestión que ha sido investigada durante años por un médico de Florida Sur y ahora está dando otro paso importante para intentar responder si es así y por qué sucede. Entre 1960 y 1996, 40 futbolistas italianos fallecieron por ELA; un número tan elevado (incidencia nueve veces superior a la esperada) que un magistrado italiano mandó realizar una investigación hace cuatro años y la comunidad italiana de ELA solicitó ayuda a la Escuela de Medicina de la Universidad de Florida, haciéndose responsable el célebre neurólogo Dr. Walter Bradley. Este investigador afirma que la incidencia en los futbolistas es superior a 15 veces si han jugado más de cinco años. Buscará toxinas de cianobacterias, como la BMA (<http://mendel.ugr.es/seg/trabajos.phpA>), de las que ya ha encontrado en el cerebro de pacientes fallecidos de ELA.

SE COMPLETA CON ÉXITO LA FASE IB DEL ESTUDIO PRECLÍNICO CON MYOGANE.

Pharmalive.com 30/7/07.

La Compañía Phytopharm (UK), ha anunciado que ha terminado con éxito la fase Ib de un estudio preclínico con voluntarios sanos para ver la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de su compuesto Myogane™ para el tratamiento de la ELA.

Se trata de un producto neuroprotector activo por vía oral y en medio líquido. Previamente se le había catalogado

como medicamento huérfano por la FDA y se intenta que lo sea también por EMEA para poder acelerar su estudio completo.

DISPOSITIVO QUE PUEDE AYUDAR EN LA BÚSQUEDA DE UN TRATAMIENTO PARA LA ELA.

Resumen de eurekaalert.org 30/7/07.

Investigadores de la Universidad de Bucknell, USA, han desarrollado un sistema que puede favorecer la búsqueda de un tratamiento para la ELA. Han desarrollado un pez-cebra, que se reproduce fácilmente y que manifiesta con facilidad los síntomas de la enfermedad y que aumenta la tasa de compuestos que se pueden probar. Los investigadores creen que el tratamiento se puede encontrar con un correcto chequeo de los millones de compuestos que se encuentran desarrollados por los laboratorios de todo el mundo. Como parte del estudio, los científicos han desarrollado un plato prototipo que permite una rápida exposición del pez a la enfermedad junto con una mezcla de compuestos químicos. Piensan que el dispositivo puede ser útil para comprobar múltiples posibilidades químicas en poco tiempo y con pocas personas investigando in situ.

hoja de colaboración con FUNDELA

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

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) FAMILIAR EN ESPAÑA.

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) 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.

2004 - 2007 Financiado parcialmente por Caja Madrid, IBM, Asociación ELA Principado, Fundación Maphre y donaciones particulares de pacientes.

Proyecto está realizado por el equipo del Dr. Mora (Hospital Carlos III de Madrid) y Equipo del Dr. Esteban (Hospital 12 de Octubre).

1

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.

Subvencionado por ayudas económicas de pacientes y familiares con ELA.

Proyecto está realizado por el Comité Asesor Científico de FUNDELA.

2

RECORTE ESTA HOJA Y ENVÍELA A: FUNDELA - JUAN RAMÓN JIMÉNEZ, 22. 28036 MADRID

DONACIÓN

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

- Cheque bancario que adjunto, a favor de FUNDELA
- Transferencia a la cuenta: 2038 / 1101 / 70 / 60000986247
- Domiciliación a mi c / c o libreta
- ÚNICA TRIMESTRAL SEMESTRAL ANUAL

FUNDELA CONSIDERARÁ PUBLICAMENTE A PERSONAS O ENTIDADES COMO:

TÍTULO	DONACIONES
AMIGO/A	HASTA 1.000 EUROS
BENEFACTOR/A	HASTA 3.000 EUROS
BENEFACTOR/A MAYOR	HASTA 10.000 EUROS
PROTECTOR/A	HASTA 30.000 EUROS
PROTECTOR/A MAYOR	HASTA 100.000 EUROS
MECENAS	SUPERIORES

DATOS PERSONALES

Para que pueda deducir la aportación en mi próxima Declaración de Renta, mis datos personales, confidenciales y 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