



SUMARIO

02 18TH SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE ELA/EMN

03 RESÚMENES DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS.

10 NOTICIAS.

EVENTOS



**XI JORNADA
SOBRE FOMENTO DE LA
INVESTIGACIÓN EN ELA**

Universidad Complutense, Facultad de Biología, Salón de Actos
Viernes 25 abril 2008, 9.30 a 14 horas.
Dirigido por Dra Maite Solas, Dr. Jesús Mora y Dra. Teresa Salas

Organizado por la facultad de **Biología UCM, Unidad de ELA Hospital Carlos III y FUNDELA** (Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la ELA.)

Porque investigar en ELA?

- La ELA provoca más fallecimientos en España que la Esclerosis Múltiple y la Fibrosis Quística juntas.
- La investigación de la ELA no está lo suficientemente financiada
- Para desarrollar cuidados de calidad específicos para enfermos de ELA
- Para conocer mejor las causas de esta enfermedad.
- Dar esperanza de vida a los que la padecen

La ELA no es una enfermedad rara. 4000 españoles la padecen, con tu apoyo se continuará investigando

www.fundela.info
Teléfono: 91-4532995
e-mail: fundela@fundela.info



(ver programa en la sección noticias)

Este boletín es enviado periódicamente vía on-line y posteriormente expuesto en la web, 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 publicamos resúmenes y artículos científicos sobre avances en la ELA.

FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contienen estos artículos.

Colaboradores voluntarios de este número:

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

COLABORACIÓN

Estamos trabajando en los proyectos que indicamos a continuación, para los cuales necesitamos ayuda económica para continuar. Actualmente contamos con subvenciones de la 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 como persona física – 25% y como empresa – 35%.

•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

•VALORACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR ISOMÉTRICA

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

•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

•BOLETÍN CIENTIFICO

**Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:
<http://www.fundela.info/colabora.asp>**

**18TH SIMPOSIUM
INTERNACIONAL DE
ELA/EMN****TRATAMIENTOS CELULARES PARA ELA/EMN NO DEMOSTRADOS: LECCIONES DE PEKÍN.**

Durante su presentación, el Dr. van de Berg, conocido neurólogo holandés, resaltó los resultados del seguimiento clínico, que realizó sobre 12 pacientes, que viajaron a Pekín para someterse a terapia con células madre.

El Dr. van de Berg comenzó su presentación con una explicación sobre células pluripotenciales (las comúnmente llamadas células madre) inyectadas en los modelos de ratón transgénico SOD1. Estos modelos animales, aumentan su esperanza de vida, pero el tratamiento con células madre no previene la muerte. Los efectos de las células madre, inyectadas en estos ratones, son similares a los del tratamiento con Riluzole.

El Dr. Huang, del Instituto de Neurodegeneración Reparativa y Recuperación Funcional de Pekín, ha tratado unos 300 pacientes con ELA/EMN con terapia experimental de células madre. Las células utilizadas se obtenían de abortos espontáneos de una edad de 4 a 5 meses de edad. El coste para inyectarlas en el cerebro es de 18.000 euros.

La clínica del Dr. Huang alega la posibilidad de un deterioro factible del paciente posterior a la operación. Los pacientes permanecen en la clínica entre 4 y 6 semanas.

Una inspección del equipamiento de la clínica mostraba que estaba limpia, que el profesional y los pacientes parecían estar bien tratados. Sin embargo, no

existe un comité de ética, y más importante aún, durante este estudio no se realizaban pruebas de la supervivencia de las células.

El Dr. van de Berg reseñó los resultados preliminares de las publicaciones que el Dr. Huang ha publicado en una revista científica china. Es importante tener en cuenta que esta publicación no es sometida a revisión por pares (científicos de otras áreas del país o del resto del mundo que trabajen en el mismo área y revisen los resultados).

Además, los estudios no fueron controlados por algún tipo de placebo, y el seguimiento era demasiado corto para saber si el tratamiento era realmente efectivo.

Aseveró que no se puede considerar ético pedir dinero a los pacientes para su inclusión en un tratamiento experimental.

La valoración de los pacientes que viajaron a Pekín antes y después del tratamiento llevó al Dr. van de Berg a encontrar que:

- Unas pocas horas tras el tratamiento, siete pacientes creyeron que había aumentado su fuerza muscular. Tres pacientes no sintieron cambios y dos sintieron un deterioro en dicha fuerza.
- La valoración de la función mostraba una mejoría inmediatamente después del tratamiento, pero desde ese momento empeoraba ostensiblemente.
- La capacidad vital forzada también mejoraba, pero de nuevo empeoraba con el tiempo.
- Un paciente desarrolló trombosis venosa y uno tuvo insuficiencia respiratoria debido a una neumonía.
- 10 de los pacientes han fallecido, habiendo sobrevivido una media de edad de 2,9 años tras el tratamiento.

Los hallazgos del Dr. van de Berg muestran que no hay evidencia de mejoría en la gente con ENM a largo plazo (más de 4 semanas).

Otro asunto importante de este tipo de tratamiento es lo relacionado con la carga económica. Muchos pacientes se han visto obligados a la recaudación de fondos para poder pagar el tratamiento. Esto también puede producir un impacto en su mejoría. En palabras del Dr. van de Berg: "es difícil volver y decir que el tratamiento no tuvo efecto si hubo muchas personas implicadas en conseguir que estuvieras allí".

Los pacientes hablan entre sí durante el mes que permanecen y fomentan estrechas relaciones. Esto también puede contribuir al efecto que aparece a corto plazo.

El Dr. van de Berg concluyó diciendo: "En mi opinión los neurólogos deberían disuadir a sus pacientes en la realización de este tipo de tratamiento. Estamos en la obligación de explicar a los pacientes la razón por la que sienten un efecto positivo inmediato, deberíamos intentarles hacer comprender que es imposible sentir un cambio biológico tan rápidamente."

Vic Washby, que viajó a Pekín en 2005 dijo: "Yo no noté ningún tipo de efecto inmediato, pero mi familia y mis amigos dijeron que ellos podían observar una diferencia en mi voz y en mi respiración. Después, según pasaba el tiempo, no noté que se produjera deterioro durante los siguientes 18 meses. Tras ese momento, comencé a empeorar de nuevo. Tanto si ese efecto fue un placebo o no, para mí funcionó."

RESÚMENES DE ARTICULOS CIENTÍFICOS

EL LITIO RETRASA LA PROGRESIÓN DE LA ELA.

PNAS, 12 de Febrero, 2008 / vol.105/nº 6.

Francesco Fornai, Patricia Longo-te, et al.

Dpto. de Morfología Humana y Biología Aplicada. Dpto. de Neurociencia, Clínica Neurológica, Universidad de Pisa, Italia. Et al.

En el estudio presente, hemos encontrado que una dosis diaria de litio con litemias de 0,4-0,8 mEq/l, retrasa la progresión de la ELA en pacientes humanos afectados de esta enfermedad. Ninguno de los pacientes tratados con litio falleció durante los quince meses de seguimiento y la progresión de la enfermedad se atenuó de manera significativa en comparación con seis pacientes controles tratados con riluzole durante el mismo tiempo.

En un estudio paralelo con el modelo de ELA de ratón transgénico, G93A, hemos encontrado que el litio ejerce un marcado efecto neuroprotector, con retraso del comienzo y un aumento de la duración de la enfermedad. Tales efectos eran concomitantes con la activación de la actividad autofágica y del número de mitocondrias en las moto neuronas y con la supresión de la astrogliosis reactiva.

Por otra parte, el litio reducía la necrosis lenta caracterizada por vacuolización mitocondrial e incrementaba el número de neuronas contenidas en la lámina VII que eran afectadas severamente en los ratones G93A tratados con suero fisiológico.

Después de la administración del litio en esos ratones, el número de estas neuronas era más alto incluso cuando se les comparaba con los WT tratados con suero fisiológico.

Todos estos mecanismos pueden contribuir al efecto del litio y estos resultados ofrecen una

perspectiva prometedora para el tratamiento de los pacientes humanos afectados de ELA.

(El estudio se realizó en 44 pacientes. Dieciséis pacientes fueron elegidos al azar y recibieron 50mg/día más dos dosis diarias de 150mg de carbonato de litio. Los restantes 28 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir solamente riluzole. Ambos grupos fueron armonizados con respecto a la ELA bulbar y a la función respiratoria. Al final de los quince meses del ensayo, el 30% de los pacientes que tomaban solo riluzole (medicamento de muy escasos beneficios para la ELA), había fallecido, mientras que los que tomaban riluzole y litio vivían todos.

Valerie Cwik, vicepresidente de investigación de la Asociación Americana de Distrofia y ELA afirma que aunque en el estudio participan pocos pacientes, se ha puesto en contacto con investigadores americanos para investigar estos resultados con un número mayor de casos. NT).

LA PROGRESIÓN DE LA ELA SE FRENA CUANDO SE ACTÚA SOBRE LOS ASTROCITOS.

www.medilexicon.com
4 de Febrero de 2008.

En lo que los investigadores dicen que podría convertirse en buenas noticias en la búsqueda de una terapia para frenar la progresión de la ELA, estos investigadores de la Escuela de Medicina de la UCSD, (EEUU), han demostrado que actuando sobre los astrocitos se frena bruscamente la progresión de la ELA en ratones.

El estudio realizado en el Lab de don Cleveland se publica on-line en Nature Neuroscience del 3 de

Febrero.

Los genes mutados que causan ELA se expresan ampliamente, no sólo en las neuronas motoras, dice D.C. Actuando sobre los astrocitos que rodean y actúan sinérgicamente con las neuronas, se puede detener la cascada del daño. Desde el punto de vista terapéutico, ésta es una gran noticia.

En sus hallazgos publicados en Science en Junio de 2006, Cleveland y sus compañeros mostraron que en las primeras etapas de la ELA por SOD1 mutante las células que se dañan son las de la microglía y que esas células inmunes actúan acelerando la degeneración de las neuronas motoras.

En el nuevo estudio demuestran que también ocurre lo mismo con los astrocitos.

Los investigadores piensan que las células no neuronales tienen un papel vital en la nutrición de las moto neuronas y la eliminación de sus residuos.

Lo mismo que la microglía, la función auxiliar de los astrocitos se altera cuando la SOD1 está mutada.

Hemos comprobado lo que sucedería si se eliminaba el gen mutante de los astrocitos en los ratones modelo de ELA; y lo que vimos fue que se duplicaba la vida de los mismos una vez que había comenzado la enfermedad. El inicio de la misma, sin embargo, no se vio afectado. La eliminación del gen mutante en los astrocitos no solo ayuda a proteger a las moto neuronas sino que también retrasa la activación de la microglía mutante que actuaría acelerando la degeneración.

Los resultados demuestran que las mutaciones en los astrocitos son probables metas viables de actuación para frenar el ritmo de progresión de la enfermedad en los pacientes.

Según Cleveland, esto también puede ser importante para el tratamiento con células madre ya que los astrocitos son más fáciles de sustituir que las neuronas.

LOS INVESTIGADORES DESCUBREN POR QUÉ HAN FALLADO TANTOS MEDICA- MIENTOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE LA ELA EN EL RATÓN MODELO SOD1 MUTANTE.

Recomiendan seguir unas direc-
trices para el uso de este mode-
lo de ratón.

Cambridge, Mass., Enero, 22,
2008.

Fuente: [www.als.net/articles/
articleDetail.asp?articleID=5316](http://www.als.net/articles/articleDetail.asp?articleID=5316).

Tras cinco años de estudio de
más de 70 compuestos farma-
cológicos, muchos de los cuales
aportaban beneficios en la su-
pervivencia de los ratones mo-
delo de la ELA familiar por SOD1
mutante, llegan a la conclusión
que tales efectos aparentemente
positivos eran debidos en gran
parte a que no se habían tenido
en cuenta algunas variables pre-
vias al diseño de los estudios. El
estudio incluye a Riluzole, apro-
bado por la FDA y que aporta un
beneficio marginal.

El estudio se realizó para eva-
luar posibles tratamientos de la
ELA y con el fin de financiar so-
lamente los más prometedores.
A pesar de estos datos, los au-
tores dicen que el estudio sirve
para establecer unas directrices
para evaluar los estudios pre-
clínicos en ratones modelo de
ELA y proporciona un punto de
arranque para estandarizar el
uso de este modelo de ratón en
la ELA.

Para los investigadores ha sido
como un puzzle entender por
qué los resultados en el ratón no
tenían los mismos efectos en la
clínica humana. Parece que este
modelo de animal tiene una gran
variabilidad de la que muchos
investigadores no se han perca-
tado. Dice S.A. Scout, principal
investigador de ALS TDI. La par-
te interesante de este estudio es
que ahora se puede estudiar y
eliminar parcialmente la varia-
bilidad biológica para explorar
plenamente el valor de este mo-
delo de animal con la finalidad
de identificar los tratamientos
efectivos.

Los científicos comprobaron los

medicamentos en 18.000 rato-
nes modificados genéticamente
a través de 221 estudios inde-
pendientes para encontrar los
resultados positivos de algu-
nos compuestos sobre los que
previamente se había pensado
que aumentaban la superviven-
cia de estos ratones modelo.
Esperábamos reproducir resul-
tados previos sobre la eficacia
y establecer los controles po-
sitivos y métricos para medir
el futuro potencial terapéutico.
Dice Scout. Hemos podido medir
una diferencia significativa entre
hembras y machos pero no he-
mos observado efectos positivos
ni negativos entre los más de
70 compuestos probados, inclu-
yendo varios que previamente
se habían considerado como
eficaces.

Este importante estudio pone
de manifiesto la necesidad de
comprender mejor y de norma-
lizar el uso de este modelo de
ratón para la ELA, especialmen-
te cuando se utiliza como base
para realizar ensayos clínicos en
humanos. Dice Sharon H. Vice-
presidente de la asociación de la
DM.

Mediante un modelo informático
sofisticado y una amplia base
de datos, los autores fueron
capaces de determinar que las
discrepancias en los estudios
previos con este ratón eran de-
bidos a diferencias biológicas y
genéticas; incluso las de género.
A menos que los estudios hu-
biesen sido muy controlados, el
"ruido" en el sistema experimen-
tal podía arrastrar la mayoría de
las señales y hacerlas interpre-
tar como resultados positivos.
La investigación fallaba en la
reproducción de varios estudios
con el modelo de ratón SOD1
con medicamentos que previa-
mente habían tenido resultados
prometedores; entre ellos:
minociclina, creatina, ritonavir,
celecoxib, fenilbutirato de sodio,
ceftriaxona, WHI-P131, talidomi-
da y riluzole.

El estudio se publica en la edi-
ción actual online de Amyotro-
phic Lateral Sclerosis.

EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF-alfa) ACTÚA A TRAVÉS DEL TNF RECEPTOR 1 Y LOS OXI- DANTES DERIVADOS DEL MÚSCULO, DEPRIMIENDO LA FUERZA DE LA MUSCU- LATURA ESQUELÉTICA EN RATONES.

J.ApplPhysiology, 2008, Enero,
10.

Hardin BJ. Campbell KS. et al.
Dpto. Fisiología de la U. de Ken-
tucky. Centro Med de Lexington.
USA.

El TNF-alfa disminuye de manera
específica la fuerza del músculo
esquelético.

Para aproximarnos al mecanis-
mo subyacente a esta respuesta,
hemos comprobado la hipótesis
de que el TNF actúa a través del
subtipo 1 del receptor (TNFR1)
incrementando la actividad
oxidante y consecuentemente
deprimiendo la función de las
miofibrillas. Los ensayos mostra-
ron que una sola dosis intrape-
ritoneal de 100 micro gramos/
Kg. de TNF deprimen la fuerza
diafragmática en ratones hem-
bras ICR el 25% en una hora;
un déficit que persiste durante
48 horas y que incrementa la
actividad oxidativa citosólica.
El tratamiento previo de los
animales con el antioxidante
Trolox (1) en dosis de 10mg/kg
disminuía la actividad oxidante
y abolía la pérdida de contrac-
tilidad de los músculos tratados
con TNF-alfa. La falta del gen
TNFR-1 evitaba el aumento del
la actividad oxidante y la dismi-
nución de la fuerza estimuladas
por TNF; el déficit de TNFR-2 no
hacía lo mismo.

Los efectos del TNF sobre la
musculatura eran evidentes en
las miofibrillas. La permeabiliza-
ción química de las fibras mus-
culares de los animales tratados
con TNF tenían una cantidad
de Ca²⁺ activador de la fuerza
sin cambios en la sensibilidad
al calcio ni disminución de su
velocidad.

Concluimos que el TNF actúa a
través del TNFR1 para estimular
la actividad oxidativa y la fuerza

específica. Los efectos del TNF sobre la fuerza son causados, en último término, por descensos de la fuerza activada por el calcio en la proteína miofibrilar.

(1) TROLOX=antioxidante análogo soluble de la vit E. NT.

TRATAMIENTO DE LA ELA CON CÉLULAS MADRE.

Neurology Sc. 2008 Feb 15;265(1-2):78-83.
Mazzini L, Mareschi K. et al. Dpto. de Neurología, "Eastern Piedmont" Universidad de Novara, Italia.
PubMed.

El origen de la ELA es desconocido pero se ha demostrado el papel importante de la astrogliosis reactiva y de activación de la microglía en su patogénesis. Las neuronas que están rodeadas de células completamente sanas detienen su muerte en algunos casos. Por eso, el trasplante de células madre puede representar una estrategia terapéutica prometedora. En nuestro estudio, aislamos las MSCs de la médula ósea de 9 pacientes con ELA. Evaluamos durante su expansión in vitro la cinética de crecimiento, el inmunofenotipo, la longitud del telómero y el cariotipo. No se observaron diferencias significativas entre donantes y receptores.

Los donantes recibieron inyecciones intraespinales de MSCs autólogas a nivel del tórax y fueron controlados durante cuatro años. No hubo evidencias de efectos secundarios agudos ni crónicos. No se observaron alteraciones en el volumen de la médula ni otras de carácter tumoral. Cuatro pacientes tienen una lentitud significativa de su progresión lineal de la CVF y de la ALSFRS.

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

ADEMAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: LA ELA Y LAS VÍAS DE ORIENTACIÓN AXONALES.

PLOS ONE , 16/enero/20008.
Timothy G. Lesnick, Eric J Sorensen et al. U. de Yale, Rochester, Minnesota. EEUU.

Recientemente hemos descrito un enfoque de las vías genómicas para el estudio de enfermedades complejas. Hemos demostrado que los modelos hechos con SNPs de los genes de la ruta de orientación axonal eran altamente predictivos de susceptibilidad, tiempo de supervivencia y edad de comienzo para la enfermedad de Parkinson, dentro de dos grupos de genomas independientes. También demostramos que varios genes de la vía de orientación axonal representados en los SNPs en nuestros modelos finales estaban expresados de manera diferencial en la EP.

Ahora hemos utilizado nuestro enfoque genómico de esa vía para analizar los datos de asociación del genoma en la ELA y demostramos que los modelos hechos usando los SNPs en los genes de la vía de orientación axonal, son altamente predictores de susceptibilidad a la ELA (OR=1739.73, $p=2.92 \times 10^{-60}$), tiempo de vivencia sin ELA (HR=149.80, $p=1.25 \times 10^{-74}$) y edad de comienzo de la ELA ($R^2=0.86$, $p=5.96 \times 10^{-66}$). También ampliamos nuestro análisis de un grupo de asociación genómica de la EP, que compartían 320,202 SNPs con el grupo de asociación genómica de la ELA.

Comparamos los genes representados en los SNPs de la ELA y la E de Parkinson en los modelos finales para susceptibilidad, supervivencia sin enfermedad y edad de comienzo y hemos visto que compartían el 52.2% , 37.8%, y 34.9% de los genes, respectivamente.

Nuestros hallazgos de la ruta de orientación axonal en la ELA tienen una verosimilitud mayor, superpuesta parcialmente con la EP, y puede proporcionar mayor claridad sobre las causas de ésta y otras enfermedades neurodegenerativas.

Art. completo: www.plosone.org
Publicado el 16/Enero/08.

FACTORES ASTROCITICOS ESTIMULAN LA EXPRESIÓN DEL GluR2 EN MOTONEURONAS.

E. BOGAERT, et al. Dpto. de Neurología , KuLeuven, Bélgica. Reunión Anual de la SfN de USA, Nov/2007. S. Diego.

En la ELA, la vulnerabilidad selectiva de las neuronas motoras puede deberse a una excesiva estimulación de los receptores del Glu, como los AMPA, mediada por la entrada de Ca^{2+} a través de los receptores AMPA permeables al Ca^{2+} . La permeabilidad de los receptores AMPA al Ca^{2+} está determinada por la subunidad GluR2: los receptores-canales que contienen GluR2 tienen una muy baja permeabilidad relativa al Ca^{2+} comparada con los canales a los que les falta GluR2. Incrementando los niveles de GluR2 o bloqueando los receptores AMPA se puede proteger a las neuronas motoras de su degeneración. Por eso, identificando los factores que regulan el GluR2 se pueden elucidar posibles dianas terapéuticas.

En el presente estudio, hemos identificado a los astrocitos como uno de esos factores reguladores. Los astrocitos derivados de la médula espinal ventral de ratas Holtzman incrementan la expresión de GluR2 en las motoneuronas en contraste con los astrocitos derivados de las ratas Wistar. Hemos caracterizado la naturaleza del factor astrocítico que regula la expresión de GluR2. Este (estos) factor (factores) está (están) presente en el ACM ("astrocyte-conditioned medium") y también en fracciones de membrana de los astrocitos. La inactivación por calor y el tratamiento con proteasas del ACM Holtzman abolian su capacidad estimuladora sugiriendo que el factor (o factores) es de naturaleza proteica. En la búsqueda de los factores que median los efectos protectores de los astrocitos Holtzman, hemos identificado varias moléculas candidatas midiendo su concentración en ACM de astrocitos Wistar y Holtzman.

No se hallaron diferencias de

GDNF, BDNF, Glu y ATP. Sin embargo, la concentración de VEGF en ACM Holtzman era significativamente más alta que en el ACM Wistar, haciendo al VEGF un factor candidato regulador del GluR2.

Sin embargo, no podíamos bloquear el efecto protector del ACM Holtzman con anticuerpos neutralizantes del VEGF. Con el fin de encontrar nuevas moléculas candidatas, hemos cambiado el enfoque general. Realizamos un estudio con microarray en el que comparamos la expresión génica de la medula espinal ventral de Holtzman y Wistar. Uno de nuestros objetivos más significativos era GluR2, confirmando nuestros hallazgos previos. En conjunto, estos resultados revelan un nuevo mecanismo a través del cual los astrocitos influyen en la función neuronal.

PAPEL DE LA PROLIFERACIÓN MICROGLIAL EN LA DEGENERACIÓN DE MOTO-NEURONA.

G.M.Gowing et al. Universidad de Laval, Québec, Canadá. Reunión Anual de la SfN de EEUU, S. Diego. Nov/2007.

La evidencia acumulada últimamente indica que las células neuronales contribuyen al proceso neurodegenerativo de la ELA. De hecho, la microglía puede influir en la progresión del proceso neurodegenerativo en un modelo de ratón.

La activación de las células microgliales, las principales mediadoras de la inmunidad innata en el SNC, puede determinar neuroprotección o neurotoxicidad. Curiosamente, la activación de las células de la microglía se caracteriza por un estado de proliferación celular.

Nosotros, utilizando el modelo de ratón transgénico CD11b-TKmt30, hemos estudiado el papel de la proliferación de la microglía en la degeneración de motoneuronas mediada por la SOD1. Nuestro enfoque se basa en la eliminación condicionada de microglía en ratones transgénicos SOD1 G93A.

La estrategia consistió en administrar a ratones doblemente transgénicos, (CD11b-TKmt30 y SOD1 G93A), el análogo nucleósido ganciclovir con el fin de eliminar de manera selectiva la microglía proliferativa en cualquier etapa de la enfermedad. En nuestro primer experimento, los ratones transgénicos y los correspondientes controles fueron tratados de manera intermitente con la inyección i.p (intra peritoneal, NT) de ganciclovir comenzando en la etapa presintomática, sintomática o al final de la etapa sintomática. En nuestro segundo protocolo, el ganciclovir se administró localmente para que eliminase la microglía proliferativa.

Se llevó a cabo la cuantificación de la degeneración axonal y de cuerpos neuronales, así como la inervación final. Se obtuvo un descenso de 1.5 veces en el número de microglía activada en la etapa sintomática de la enfermedad. Los resultados preliminares nos indican que no hay diferencia en la pérdida de motoneuronas tras un descenso del 30% en la población de microglía Mac-2 positiva.

LA ACTIVACION DE LOS GENES Nrf2/ARE MEDIANTE UN TRITERPENOIDE SINTETICO COMO NUEVA ESTRATEGIA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

M. KIAEI et al. Dpto. Neurología y Neurociencias. Colegio Médico Weill, Universidad de Cornell NY, USA. Reunión Anual de la SFN USA, S. Diego, Nov/2007.

Nrf2, (NF-E2 p45-related factor) regula los genes que contienen los elementos de respuesta antioxidante (AREs) en sus promotores. En algunas situaciones, como el estrés oxidativo, o la influencia de algunos compuestos como los triterpenos sintéticos, Nrf2 es liberado por Keap1 (Kelch-like ECH-associated

protein 1) y traspasado al núcleo y funciona como un fuerte activador transcripcional de los genes de respuesta ARE en cooperación con otros factores de transcripción como el complejo CBP/p300.

Los triterpenoides sintéticos son inductores potentes de enzimas citoprotectoras e inhibidores de la inflamación al activar la vía Nrf2/ARE. Hemos probado tres potentes triterpenoides (CDDO-metilamida, CDDO-etilamida, CDDO-trifluoroetilamida), por su capacidad de activar Nrf2/ARE en ratones modelo de ELA y de la EP.

Se les administró el triterpenoide a ratones modelo de ELA, G93A, y de la enfermedad de Parkinson; y aislamos tejido cerebral, hepático y de médula espinal. Estudiamos la expresión de genes con ARE como NADPH quinona reductasa 1 (NQO1), Glutathion transferasa 3ª (GST-3a), hemioxigenasa 1 (HO-1), iNOS y COX2.

Encontramos que la administración de triterpenoides daba lugar a una sobre-expresión de muchos genes de respuesta a Nrf2/ARE en ambos modelos tratados. Además, la expresión de genes de respuesta inflamatoria se redujo.

Proporcionamos nuestra convicción y los detalles de la implicación de la vía de señalización Nrf2/ARE en modelos de ratón de las enfermedades neurodegenerativas como la ELA y la PD. También presentamos los resultados de la acción neuroprotectora de triterpenos sintéticos en los mismos modelos de ratón. La vía Nrf2/ARE es una diana emergente para una nueva estrategia terapéutica frente a la ELA y la EP.

TERAPIA QUELANTE EN RATONES MODELO DE ELA G93A.

K. Smith et al.
Escuela de Medicina Universidad de Boston USA.
Reunión Anual de la SFN , S. Diego, USA, Nov/2007.

Se ha sugerido que el estrés oxidativo mediado por metales puede tener un papel en la patogénesis de la ELA, alterando la función metabólica y activando las rutas de muerte neuronal. La SOD1 mutante se pliega mal y puede dar lugar a una unión anómala de cobre y de hierro, DANDO LUGAR A ROS, ESTRÉS OXIDATIVO Y CONSECUENTEMENTE A MUERTE CELULAR. Se ha publicado que la terapia quelante puede constituir una estrategia neuroprotectora efectiva en desórdenes neurodegenerativos como la EA , la EP y la EH, al secuestrar los iones metálicos disfuncionales. Recientemente la quelación ha tomado una mayor importancia clínica. La clinoptilolite, un tipo de piedra volcánica del grupo de los minerales zeolita, es un quelante efectivo utilizado en las enfermedades crónicas y agudas y se encuentra en las listas de la FDA "GRAS". Una fórmula similar a la clinoptilolite, el FROXIMUN, es un poderoso y bien tolerado nutracéutico. Mostramos que el tratamiento farmacológico de ratones modelo ELA SOD1 G93A con froximun alarga la supervivencia de una manera dosis-dependiente. Froximun mejora la pérdida de peso y la función motora respecto a los controles sin tratamiento.

La administración de froximun es también neuroprotectora al mejorar la atrofia de la médula espinal y la pérdida de neuronas.

Por otra parte, examinamos los niveles de 8-hidroxi-2'-desoxyguanosina (8OH2`dG; que es un marcador del daño oxidativo) en el DNA nuclear de médula espinal en estos ratones modelo. Se apreció un incremento del 8OH2`dG en médula espinal a los 120 días de edad en ratones G93A no tratados con froximun. Su administración

redujo los niveles de 8OH2`dG de manera muy significativa en comparación con los ratones G93A no tratados.

Nuestros datos, aunque preliminares, nos sugieren que el FROXIMUN estimula la supervivencia de neuronas y mejora la progresión de la enfermedad actuando indirectamente como un antioxidante. De esta forma, nuestros hallazgos nos proporcionan suficientes datos para seguir la investigación como posible terapia de la ELA.

EFFECTOS NEUROLOGICOS SECUNDARIOS POR INHIBICION DE VEGF.

K.Poesen et al.
VIB , Leuven , Bélgica.
Reunión Anual de la SFN, USA, 11/07.

Se admite que el VEGF es esencial para la regulación de los distintos pasos en la formación de los vasos sanguíneos por lo que los inhibidores directos de VEGF o de sus receptores se han usado en el bloqueo de la formación de los vasos en el cáncer. Sin embargo, niveles reducidos de VEGF en ratones causan una degeneración temprana de motoneuronas que recuerda a la ELA; lo que indica que este factor también tiene efectos importantes en el SN.

Una cuestión importante que surge ahora es si los inhibidores del VEGF pueden agravar la ELA en ratones modelo o inducir efectos secundarios en el SN cuando se administra a ratones normales. El clásico ratón modelo de ELA, SOD1G93A se le aplicó durante más de tres meses con:

- i)Un anticuerpo neutralizante del VEGFR2, (DC101).
- ii)Un inhibidor tirosina quinasa de VEGFR2, (SU5416). O
- iii)Una molécula que neutraliza el VEGF circulante, (VEGF-TRAP).

Los ratones SOD1G93A desarrollaron parálisis a los 9 días, a los 18 y a los quince, respectivamente, antes que a los con-

troles. Desde que se sabe que los inhibidores del VEGF causan regresión en los órganos sanos, la regresión en los vasos sanguíneos del SNC puede agravar los síntomas de la ELA. Sin embargo, la cuantificación inmunológica de CD105 y laminina (dos marcadores vasculares), revela que no hay regresión vascular en la médula espinal tras la inhibición de VEGF. La tinción de Glu-1 (transportador de glucosa localizado en los vasos del SNC), pone de manifiesto un 21% menos de Glu-1 en neuronas ventrales de médula espinal en ratones tratados con SU5416. La administración de SU54 a ratas SOD tampoco induce regresión de los vasos en médula espinal, visto mediante tinción histológica por RECA; mientras la tinción por EBA , un marcador vascular con la barrera hematoencefálica intacta, estaba reducida en un 37% en ratas tratadas con SU5416 respecto a controles.

Los ratones sanos tratados con inhibidores del VEGF no desarrollaban parálisis espontánea. Sin embargo, cuando se comprobaba la función motora, el comportamiento y el aprendizaje, los ratones tratados con SU5416, DC101 o VEGF-TRAP, mostraban menos movilidad en el test de campo abierto, en el test de actividad circadiana y en la rueda lo que sugiere que tenían reducida la locomoción. Además, los ratones tratados con inhibidores de VEGF desarrollaban hiperalgesia , lo que indica que los inhibidores del VEGF también afectan a sistema nervioso sensorial y pueden contribuir a la neuropatía periférica. En conjunto, estos datos nos dicen que se han de tomar algunas precauciones en la aplicación de los inhibidores del VEGF para el tratamiento del cáncer.

LA ADMINISTRACION DE HSP-70 EXOGENA PROLONGA LA VIDA EN UN RATON MODELO ELA.

The Journal N. 28 Noviembre, 2007, 27(48):13173-13180.
David J Gifondorwa, Mac B Robinson, et al.
Departamento de Neurobiología y Anatomía, Escuela de Medicina Universidad de W. F. Carolina del N.

En la ELA se han caracterizado varios mecanismos de muerte y supervivencia de motoneuronas y se ha podido determinar que las MNs no parecen organizar una respuesta completa al estrés como se puede determinar por la ausencia de sobregulación de la proteína Hsp=70 después de varios paradigmas de estrés.

Hsp=70 demuestra neuroprotección y su disponibilidad insuficiente contribuye a la susceptibilidad de ratones a morir en la ELA.

En nuestro estudio, inyectamos intraperitonealmente Hsp=70 recombinante humana, (hr-Hsp70), en ratones G93A SOD1 tres veces por semana comenzando al día 50 del nacimiento hasta el final. La administración de rhHsp70 era efectiva y aumentaba la supervivencia de los ratones, retrasaba el comienzo de los síntomas, preservaba la función motora y prolongaba la vida de las MNs.

A destacar que la rhHsp70 inyectada se localizaba en el músculo esquelético y no se detectaba con facilidad en el SNC. Este tratamiento también daba lugar a un incremento en el número de uniones neuromusculares inervadas en comparación con los controles. Estos datos en su conjunto nos sugieren que las rhHsp70 pueden detener la progresión de la enfermedad en los ratones G93ASOD1 por un mecanismo periférico pendiente de identificar.

CELULAS DE MEDULA OSEA DEFICIENTES EN MyD88 ADELANTAN EL COMIENZO Y REDUCEN LA SUPERVIVENCIA EN RATONES MODELO DE ELA.

The J.of Cell Biology. Vol. 179, Nº 6, 1219-1230.
Publicado online 17/12/07.
Jihong Kang and Serge Rivest.
Lab de Endocrinología Mol, Centro Hospitalario de la Universidad de Laval, Centro de Investigación Dpto. de Anatomía y Fisiología, Universidad de Laval, Québec, Canadá.

Cada vez existe mayor convencimiento de que la neurotoxicidad por mutaciones en la SOD1, se asocian con la ELA.

Ahora mostramos que la mutación de SOD1 activa la microglía a través de una vía dependiente del factor de diferenciación mieloide, (MyD88). Esta respuesta inflamatoria se asocia también con un marcado reclutamiento de microglía derivada de médula ósea (BMDM) en el SNC.

Hemos producido ratones quiméricos, SOD1-G37R y SOD1-G93A, por trasplante de células de médula ósea (BM) de ratones deficientes en MyD88 o de ratones que expresaban proteína verde fluorescente, (GFP). Los ratones que recibieron células MyD88^{-/-}BM tenían un comienzo más temprano de la enfermedad y una esperanza de vida más corta en comparación con los ratones control trasplantados con células GFP.

Este concluyente efecto beneficioso de BMDM competente en MyD88 es un mecanismo neuroprotector de la inmunidad innata natural previamente desconocido en los ratones modelo de ELA con comienzo tardío de la enfermedad de neurona motora.

Comentario de la revista.
"Las células inmunes llevan a cabo una lucha perdida frente a una proteína anómala y nociva hallada en algunos casos de ELA. Los resultados de ese estudio son un apoyo a la hipótesis de que el acúmulo de proteínas defectuosas desencadena el daño

neurológico de esta enfermedad.

Los investigadores no están seguros por qué las neuronas motoras que controlan los músculos se deterioran en la ELA. A pesar de que se conocen las mutaciones en la SOD1, el por qué este enzima defectuoso causa neurodegeneración no se conoce.

Una posibilidad es que la SOD1 mutada se acumule fuera de las neuronas y después las mate. Diversos estudios sugieren que algunas células vecinas protejan a las neuronas. Este artículo demuestra que la microglía protege a las neuronas.

Los investigadores trasplantaron células marcadas de médula ósea en dos cepas de ratones para que produjesen distintos tipos de SOD1 mutante humana. En ambas cepas, las células llegaron masivamente de la médula hasta el cerebro presumiblemente para atacar a la SOD1. Inyectando la SOD1 mutante en el cerebro de ratones normales también atraía gran cantidad de microglía. El equipo halló que la SOD1 activaba a la microglía pero no ocurría eso si las células carecían del adaptador proteico MyD88.

Para comprobar el papel del MyD88, los autores implantaron médula ósea sin la proteína en ratones de dos cepas. En una cepa, con déficit de MyD88 daba lugar a que los animales desarrollaran los síntomas más pronto y morían casi dos meses antes. En la otra cepa, sin embargo, la ausencia de la señal molecular de MyD88 no tenía efectos en la supervivencia. Es posible que esta variante de SOD1 en esta cepa mate a los animales tan rápidamente que el trasplante no tuviese tiempo de hacer el efecto beneficioso. El estudio sugiere que la microglía de la médula ósea protege a las neuronas del acúmulo de SOD1 mutada. Pero si la microglía realiza bien su trabajo, ¿qué es lo que mata a los animales? Los investigadores piensan que aunque la microglía puede mantener un control temporal sobre cierta cantidad de SOD1 mutada, el sistema inmune acaba por "cansarse" permitiendo que se acumulen cantidades letales de proteína defectuosa.

EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL ESTRÉS EN EL R. E. INTERACTÚAN EN LA ELA ESPORADICA.

Brain 2007 130
(129:3111-3123;DOI:10.1093/BRAIN/AWN190.e3)

Ekaterina V. Ilieva, Victoria Ayala, Mariona Jové, Esther Dalfó, Danielcacabelos, Mónica Povedano, M^aJ. Bellmunt, Isidro Ferrer, Reinald Pamplona, Manuel Portero-Otin.

Fisiopatología Metabólica, IR-BLLEIDA, Dpto. de Med Experimental, F. de Medicina, Universidad de Lleida. Instituto de Neuropatología, Servicio de Anatomía Pat, IDIBELL-Hospital Universitario de Bellvitge, Servicio de Neurología Hosp. Universitario de Bellvitge y Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, Hospitalet de Llobregat. España.

Se desconoce la incidencia del estrés del RE en la ELA esporádica, aunque en la ELA familiar sí se ha documentado recientemente en modelos experimentales.

Nuestro estudio demuestra que la médula espinal de pacientes con ELA esporádica presenta signos de estrés en el RE, como es el aumento en los niveles de chaperonas ER, proteína disulfuroisomerasa y un incremento en la fosforilación del factor de inicio eucariótico 2alfa, (eIF2alfa). Entre las causas posibles del estrés del RE, se pudo confirmar el daño del proteasoma, en las mismas muestras, al demostrarse un incremento de la inmunoreactividad a ubiquitina y un incremento del daño proteico lipooxidativo (125%), glicoxidativo (55%) y oxidativo directo (62%) sobre los valores control, puesto de manifiesto mediante métodos de espectrometría de masas e inmunológicos.

Encontramos que el daño oxidativo proteico está fuertemente asociado con las alteraciones en las concentraciones de ácidos grasos específicos de la ELA, de manera especial en la serie n-3 (ácido docosahexaenoico) y en la cantidad de componentes mitocondriales como son el C

respiratorio I y III; sugiriendo que la disfunción mitocondrial da lugar a un aumento en la producción de radicales libres. También era manifiesto el estrés oxidativo en la corteza frontal, sugiriendo que esta región se afecta tempranamente en la ELA.

Como estos procesos se reprodujeron parcialmente por la exposición a threohydroxyaspartato en cultivos de médula espinal, concluimos que las alteraciones en la composición de ácidos grasos, la función mitocondrial y la actividad del proteasoma, que puede ser por excitotoxicidad, dan lugar al estrés oxidativo y finalmente contribuyen al estrés del RE en la ELA esporádica.

PERFIL GENETICO DEL MUSCULO ESQUELETICO EN UN MODELO DE RATON DE ELA.

Physiol. Genomics. 2007, Nov.13.

González de Aguilar JL, Niederhauser-Wiederkehr et al. ULP, Strasbourg, Francia. Inserm U692. PubMed.

La atrofia muscular es el sello más distintivo de la ELA. Con el fin de definir el conjunto de alteraciones en la expresión génica del músculo esquelético durante el curso de la enfermedad, hemos utilizado el modelo de ratón SOD1 G86R y hemos realizado microarrays de oligonucleótidos de alta densidad. Hemos comparado estos datos con los obtenidos por denervación por axotomía.

El grupo más importante de genes regulados en los músculos de G86R parecían los de los músculos denervados quirúrgicamente pero muchos otros parecían ser específicos de la ELA. Los primeros cambios transcripcionales significativos aparecían en una subpoblación de ratones antes del comienzo franco de los síntomas y de la muerte neuronal.

Estos cambios génicos tempranos afectaban a los genes rela-

cionados con la detoxificación, (ALDG3, Metallothioneina-2 y Thioredoxina-1), la regeneración, (BTG1, RB1 y RUNX1), la degradación (C/EBPδ y DDIT4), y con la muerte celular, (CDKN1A, GADD45alfa y PEG3). Particularmente interesantes son los genes de las metallothioneinas 1 y 2, ATF3, Cathepsina-Z y Galectina-3, que aparecen habitualmente regulados en el músculo esquelético (datos presentes) y en las moto neuronas de médula espinal (datos ya publicados) en ratones con ELA paralizados.

Creemos que la importancia de nuestros resultados es doble:

- 1) señalan como parte primordial de la enfermedad a la parte distal de la unidad motora.
- 2) identifican las regulaciones génicas específicas que han de ser investigadas para buscar una estrategia terapéutica antes de que mueran las neuronas.

NOTICIAS

METABOLON PARTICIPA EN LA AMPLIACION DE UN ESTUDIO SOBRE LA ELA.

Fuente: www.tmcnet.com ,
18/12/07.

La empresa biotecnológica americana, Metabolon, anuncia que continúa participando en el estudio de una búsqueda exitosa de biomarcadores para la ELA, estudio patrocinado por la Asociación Americana de ELA (ALSA). La compañía ya ha participado en un estudio piloto sobre el tema y han encontrado biomarcadores indicativos de la enfermedad, pero el estudio ha de ampliar el número de muestras que se recogerán de 18 lugares de USA según el programa TREAT ALS/NEALS. Esperan que en el plazo de doce meses se hayan hecho progresos significativos para poder realizar un diagnóstico correcto de la ELA.

ALSA

Renueva la financiación para la búsqueda de biomarcadores en la ELA. (Resumen).

La Asociación Americana de ELA apoya a un Consorcio de investigadores centrados en la búsqueda de biomarcadores de la ELA que incluyen:

- 1.-Centro Médico, Universidad de Columbia.
- 2.-Centro Médico Hitchcock Dartmouth.
- 3.-Centro Médico de la Universidad de Duke.
- 4.- Universidad de Emory.
- 5.-Universidad de Johns Hophins.
- 6.-Clínica Lahey.
- 7.-Hospital General de Massachusetts.
- 8.-Colegio de Medicina de Baylor.
- 9.-Centro Providencia de ELA.
- 10.-Universidad de S. Luis.
- 11.-SUNY ups.
- 12.-Universidad de Arizona.
- 13.-Universidad de Cal Irvine.
- 14.-Universidad de Chicago.
- 15.-Universidad de Miami.
- 16.-Universidad de Pittsburgh.
- 17.-Universidad de Utah.
- 18.-Universidad Wake Forest.
- 19.-Metabolon Biofarma.

Cada uno de estos centros tiene nombrado a un investigador responsable del proyecto.

LA BIOTECNOLOGICA CANADIENSE STEM CELL THERAPEUTIC CORP,

Anuncia la ampliación de su patente a Australia :
Con el nº 20023257 titulada "Diferenciación de células madre y su uso terapéutico", es una combinación de prolactina con agentes como eritropoyetina o PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polipeptide) para el tratamiento de pacientes con alteraciones del SNC como ACV, EP, EA y la ELA, entre otras.
Se trata de una técnica que pretende estimular el crecimiento de las células madre de los propios pacientes.

UNA MUTACION GENETICA RELACIONADA CON LA ELA ESPORADICA.

www.webmd.com/brain/news20071217. 17/12/07.

El art. Completo se puede ver en Nature Genetic online actual.

Resumen.
Una mutación en el gen DPP6 aumenta en un 30% la susceptibilidad de sufrir ELA esporádica, Los investigadores compararon el genoma de más de 1.700 personas con ELA y 1.900 controles sanos de Holanda, Bélgica, Suecia y EEUU.
Encontraron, mediante el estudio de SNPs, que el gen DPP6 se asociaba de manera muy consistente, en todos los grupos, con la susceptibilidad de sufrir ELA. Según los autores, es el primer factor de riesgo encontrado en varias poblaciones distintas. L. van der Berg del Centro Médico de la Universidad de Utrech afirma que el gen codifica un enzima encontrado principalmente en el cerebro, y cuya sobre-expresión se ha encontrado también en la lesión medular de ratas.

PROGRAMA DE LA XI JORNADA CIENTÍFICA SOBRE FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

9:30 h. Apertura. Dr. Alfredo Baratas. Vicedecano Facultad de Biología. Universidad Complutense.

9.45 h. Actitud ante las Enfermedades Neurodegenerativas. Dr. Benjamín Fernández Ruiz. Catedrático Biología Celular. Universidad Complutense.

10 h. Valor diagnóstico de la Microscopía Electrónica en las Enfermedades Neurodegenerativas. Dr. Juan Cuevas Álvarez. Profesor titular Dpto. de Patología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

10.15 h. ELA: Una Enfermedad Tratable. Dr. Jesús Mora Pardina. Unidad de ELA. Hospital Carlos III.

10.30 h. Bases Moleculares de la ELA. Daniel Torres, Esperanza Selva, Jorge Torres. ALUMNOS de 4º - 5º curso de la Licenciatura de Biología, especialidad de Neurobiología. UCM.

11.15 h. CAFÉ

11.45h. Marcadores Moleculares en la ELA. Patricia Martínez, José Mª A. Drober, Carlos Alvarez. ALUMNOS de 5º curso de la Licenciatura de Biología, especialidad de Neurobiología. UCM.

12.30 h. La Carrera Investigadora en el ámbito de la Biomedicina. Dr. Alberto García Redondo. Unidad de ELA. Hospital 12 de octubre.

12.45 h. Calidad de Vida. Dra. Teresa Salas. Unidad de ELA Hospital Carlos III.

13 h. Cierre de Jornada. Dra. Maite Solas Alados. Profesora titular de Biología Celular UCM y Vicepresidenta de FUNDELA.

13.10 h. Coloquio