

FUNDELA

Boletín Científico 38

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

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

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

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

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

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

- REHABILITACIÓN EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: TERAPIA OCUPACIONAL Y LOGOPEDIA

- ESTUDIOS DE LOS GENES SOD1, ANG, SENATAXINA, RA, TARDBP Y FUS-TLS

- BOLETIN CIENTIFICO

- DONACION A LA ASOCIACION JAPONESA VICTIMA DEL TSUNAMI

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

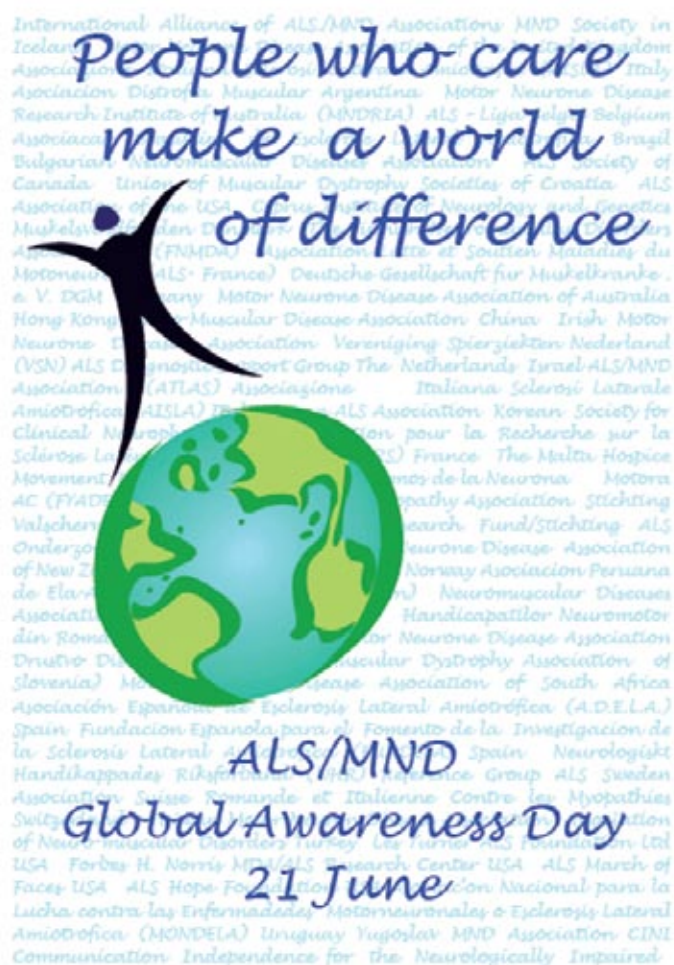
Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

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

Colaboradores voluntarios de este número:

Dr. Benjamín Fernández (Biología Celular, UCM)
Juan de la Parra. Diana Casar. Isabel Calleja. Ana Carmena (Alumnos de 5º curso Biología, UCM)
Dra. Maria Hernández (Neuróloga, Hospital Carlos III)
Dr. Javier Mascias (Neurólogo, Hospital Carlos III)
Dr. Miguel González (Dra. Ana Rodríguez)
Dr. Alberto García Redondo (Bioquímico, Hospital 12 de octubre)
Dra. Ana Martínez, Dr. Daniel Pérez Fernández (Instituto de

Química Médica. CSIC)
Dra. Olga Genilloud. Dra. Francisca Vicente (Fundación Medina)
Dra. Rosa Arahetes. Dra. Begoña Gómez. Emma Muñoz. Estefanía de Münk (Facultad de Biología. UCM)
Dra. María Teresa Solas (Biología, Universidad Complutense)
Dra. Teresa Salas (Psicóloga Hospital Carlos III)
Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Director de la Unidad de ELA, Hospital Carlos III)



Sumario

03

ACTIVIDAD ASTROCITARIA EN TORNO A ELA

04

VARIANTES GENOTÍPICAS Y FENOTÍPICAS EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

05

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES.

06

LA GLUCÓGENO SINTASA KINASA-3 COMO PROBABLE BIOMARCADOR EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA.

07

INHIBIDORES DE CASEIN QUINASA 1: UN NUEVO HORIZONTE EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

08

LA FUNDACIÓN MEDINA: PRODUCTOS NATURALES Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

AVANCES PARA EL DESARROLLO DE UN MODELO ANIMAL Y CELULAR DE ELA ESPORÁDICA MEDIANTE ADMINISTRACIÓN DE L-BMAA.

10

NOTICIAS

ALS/MND

Global Awareness Day

21 June

RESUMENES DE LAS PONENCIAS PRESENTADAS EN LA XIII JORNADA CIENTIFICA - FUNDELA

ACTIVIDAD ASTROCITARIA EN TORNO A ELA

Dr. Benjamín Fernández Ruiz.

ELA es el acrónimo de la enfermedad neurodegenerativa conocida como Esclerosis Lateral Amiotrófica. También es conocida como enfermedad de Charcot, de Lou Gerhing o de la motoneurona. Se caracteriza porque las neuronas motoras en corteza cerebral, tronco encefálico y médula espinal, degeneran y conducen a parálisis progresivas y atrofia muscular.

La patología de ELA implica una disfunción no sólo neuronal sino también astrocitaria, que en su conjunto y de manera resumida se manifiesta por:

a) Alteraciones celulares: excitotoxicidad por glutamato; daño por radicales libres; anomalías del citoesqueleto; apoptosis; factores neurotróficos; mecanismos autoinmunitarios.

b) Factores genéticos: mutaciones de la SOD.

c) Factores ambientales: hormonales; toxicidad por metales; infecciones virales.

Cada día existen más opiniones en el mundo científico a favor de considerar la ELA como un conjunto de síndromes que cursan finalmente con la muerte de las motoneuronas.

Los avances terapéuticos de ELA dependen de un mejor conocimiento de los mecanismos celulares (tanto neuronales como astrogiales) y genéticos que la originan.

La esperanza ante esta enfermedad estriba, en que la denominada por el Dr. Mora como "enfermedad tratable" podamos pronto denominarla "enfermedad curable", gracias a los avances de las ciencias.



APOPTOSIS NEURONAL

M^a Isabel Calleja, Diana Casas, Ana Carmena y Juan de la Parra.



Isabel Calleja.

La apoptosis neuronal es un proceso esencial para el desarrollo y la homeostasis del organismo. A partir del mismo, se lleva a cabo la eliminación de determinados grupos celulares de forma regulada, obedeciendo a un programa genético y fisiológico con el

fin de mantener las características intrínsecas del organismo junto con su homeostasis.

La apoptosis se lleva a cabo mediante tres vías distintas: vía extrínseca, vía mitocondrial o intrínseca y vía del retículo endoplasmático. En ellas están implicadas numerosas proteínas, destacando siempre las caspasas, esenciales para que el proceso se lleve a cabo.

En ocasiones, este mecanismo de "suicidio celular" puede resultar perjudicial. Un ejemplo de ello es su implicación en numerosas enfermedades neurodegenerativas, tales como las siguientes:



Diana Casas.

Enfermedad de Alzheimer

Caracterizada por una disminución generalizada de la población neuronal de la corteza cerebral y por la aparición de placas seniles (depósitos extracelulares de la proteína beta-amiloide que se forman por una escisión anómala de APP, proteína precursora amiloide); y ovillos neurofibrilares intracelulares (procedentes de la alteración de TAU principalmente).

En esta enfermedad se produce una apoptosis abortada o abortosis, en la que ocurre una pérdida de eficacia de la propagación del estímulo apoptótico. Hay un aumento de las caspasas iniciadoras 8 y 9, pero no de las caspasas efectoras 3, 6 y 7, por ello la célula lograría evitar la

muerte y sería viable pero con disfunción.

Enfermedad de Parkinson (EP)

Enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la presencia de los cuerpos de Lewys y por una serie de cambios morfológicos en los ganglios basales (pérdida de neuronas dopaminérgicas).

Se observa apoptosis en la muerte de las células dopaminérgicas al detectar altos niveles de la caspasa 3. Un factor determinante en la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas es el estrés oxidativo generado por los metabolitos tóxicos de la dopamina, ya que conlleva un daño mitocondrial sustancial, activando una de las vías apoptóticas.

Corea de Huntington

Supone la pérdida de neuronas medianas GABAérgicas del núcleo caudado. La causa de esta enfermedad es una mutación (repetición de CAG) en el exón 1 del gen que codifica para la proteína huntingtina. Se ha encontrado fragmentación del ADN en las neuronas afectadas, y también se ha demostrado que la huntingtina mutada activa la vía de señalización JNK, conduciendo a la apoptosis de las neuronas estriatales. Además, esta proteína es sustrato de la caspasa 3 y la calpaína, que la escinden generando fragmentos que se acumulan en el núcleo celular, siendo responsables de la citotoxicidad de las células. Al progresar la enfermedad se activa Bid y libera el citocromo c mitocondrial. Se forman apoptosomas y la progresiva activación de caspasas culmina en la muerte neuronal.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Trastorno neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por la pérdida de motoneuronas en el córtex, tronco encefálico y las astas ventrales de la médula espinal y una gliosis astrocitaria.

Desorden neurodegenerativo de la vía motora voluntaria; afectando a nivel central, donde se produce una esclerosis progresiva del haz piramidal (de ahí el término lateral), como a nivel periférico, manifestándose alteraciones en el asta dorsal medular (amiotrófica) con un engrosamiento a nivel bulbar, cervical, lumbar y sacro.

Dando como resultado una atrofia muscular (amiotrófica).

No se conoce con exactitud la etiología de la patología. Existen diversas hipótesis con las que se intenta explicar el origen de la misma:

- **Mutación del gen codificante para Superóxido Dismutasa (SOD)**; denominado ALS1, amyotrophic lateral sclerosis. Provoca la activación de las vías apoptóticas como consecuencia del estrés oxidativo.

- **Autoinmunidad**; principalmente contra la mielina.

- **Déficits de factores neurotróficos de crecimiento (CNTF, BDNF, IGF-I/II)**; fundamentales para inhibir la apoptosis neuronal.

- **Infecciones crónicas**; detección en muestras de sangre de enterovirus y micoplasma en pacientes con ELA.

- **Exitoxidad del glutamato**; como consecuencia de la alteración del sistema de transporte Na⁺-dependiente, encargado de la renovación del Glu y Asp.

El estrés oxidativo conduce a una disfunción mitocondrial y a la activación de la vía intrínseca apoptótica.

Se ha observado una expresión incrementada de la proteína pro-apoptótica Bax y una disminución en la expresión de Bcl-2, así como fragmentación del ADN. Además hay un incremento de la actividad caspasa-1 y caspasa-3.

Artículos más destacados:

Becerra Lina Vanessa, Pimienta Hernán José. Apoptosis neuronal: la diversidad de señales y de tipos celulares, Colombia Médica Vol 40 N° 1, 2009 (Enero- Marzo)

Kermel Pawel, Liman Jan, Weishaupt Jochen H. Neuronal Apoptosis in Neurodegenerative Diseases: From Basic Research to Clinical Application. Neurodegenerative Diseases 2004; 1:9-19
Dubrosky L. Alberto, Pirra Laura y Sica E.P. Roberto. Esclerosis Lateral Amiotrófica. Revista Neurológica Argentina 2003, 28:70-78

VARIANTES GENOTÍPICAS Y FENOTÍPICAS EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Dra. Hernández Barral.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una enfermedad degenerativa del sistema neuronal motor, con afectación de toda la musculatura esquelética.

La forma clínica típica de esta enfermedad aparece entre



los 55 y 65 años, afectando tanto a la primera como la segunda motoneurona, con hipertonía e hiperreflexia, así como debilidad y atrofia generalizadas progresivas; no obstante, existen otras variantes con diferencias en la edad de inicio, síntomas e incluso pronóstico.

En la Esclerosis Lateral Primaria existe afectación exclusiva de la primera motoneurona, al menos durante los cuatro primeros años de enfermedad, mientras que en la Atrofia Muscular Progresiva la afectación es de la segunda motoneurona, siendo la edad de inicio en ambas menor que en la ELA típica.

Existen también formas monomiélicas o de afectación de una única extremidad y variantes-plus en las que a la sintomatología motora se asocia también una demencia de tipo Fronto-Temporal. Se ha observado una forma familiar de la enfermedad en el 5-10% de los casos con síntomas casi indistinguibles de los de la ELA esporádica asociadas a diferentes mutaciones genéticas, de las cuales sólo se conocen aproximadamente el 20% en el momento actual.

Existen entidades diferentes a la Esclerosis Lateral Amiotrófica que conviene conocer bien, ya que, muchas de ellas poseen un tratamiento específico.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES.

Dr. Javier Mascías Cadavid.



Desde la aprobación del riluzol a mediados de los años 90 ninguno de los múltiples fármacos ensayados para el tratamiento patogénico de la ELA ha mostrado resultados positivos. Este compuesto, que produce un discreto aumento en la supervivencia, se

ha convertido desde entonces en el tratamiento estándar de nuestros pacientes. Sin embargo, el esfuerzo para descubrir nuevas terapias que consigan detener o ralentizar el proceso degenerativo no cesa, y existen actualmente multitud de fármacos en estudio en diferentes fases de su desarrollo experimental.

Dentro de las teorías que se barajan para explicar el origen de la muerte celular en la ELA y otras enfermedades neurodegenerativas (como la enfermedad de Parkinson o la de Alzheimer) destaca actualmente la de

la disfunción mitocondrial. Las mitocondrias son organelas celulares altamente especializadas encargadas fundamentalmente de la producción de energía a través de la síntesis de ATP. Dentro de su compleja estructura, el denominado "poro de transición" parece tener una importancia capital a la hora de mantener la homeostasis entre la matriz mitocondrial y el citoplasma de la célula.

La neurona es una célula de gran tamaño cuyas peculiaridades funcionales (síntesis de neurotransmisores, transporte axonal, generación de potenciales de acción) hacen que precise un suministro energético mayor que el resto de las células del organismo. El fallo de la mitocondria, mediado por la apertura del poro de transición y la pérdida de su potencial de membrana, traería consigo la degeneración celular al cesar la producción de energía y desencadenar el mecanismo de la apoptosis.

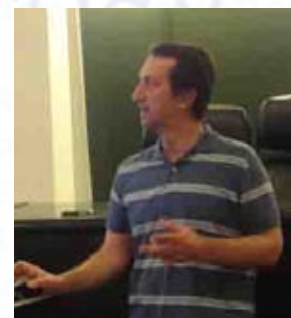
En la charla se explicará brevemente en que consisten los ensayos clínicos con los que habitualmente se estudia la eficacia de los nuevos fármacos y se describirán los dos compuestos con mecanismo de acción a nivel mitocondrial que actualmente se encuentran en desarrollo en ensayos clínicos en los que participa nuestro país: olesoxime y dexpramipexol.

Olesoxime es un compuesto químicamente similar al colesterol con propiedades neuroprotectoras. Está a punto de finalizar un ensayo internacional de fase III en el que han participado 470 pacientes. Dexpramipexol es un enantiómero del pramipexol, un agonista dopaminérgico ampliamente utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Está a punto de comenzar un ensayo de fase III en el que participarán 800 pacientes de Europa, EE.UU., Canadá y Australia.

LA GLUCÓGENO SINTASA KINASA-3 COMO PROBABLE BIOMARCADOR EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA.

Dr. Miguel González, Dra. Ana Rodríguez.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neuromuscular poco frecuente o rara que provoca la degeneración progresiva y la pérdida eventual de la función de las motoneuronas superiores e inferiores



Dr. Miguel González.

que se localizan en el córtex motor, tronco del encéfalo y en la médula espinal, lo que conduce a la progresiva pérdida y debilidad de los músculos esqueléticos. La causa de la ELA es desconocida y no existe ningún tratamiento curativo por el momento. Las células afectadas presentan agregados proteicos citoplásmicos que interfieren el metabolismo mitocondrial, el transporte intracelular y la transcripción, entre otros procesos. El diagnóstico de ELA se basa en criterios clínicos, que requieren la ayuda de la electromiografía para confirmar afectación de la motoneurona inferior, y de la resonancia magnética y pruebas analíticas que descarten otras patologías que puedan producir un síndrome similar en apariencia. La falta de un biomarcador específico repercute en la evaluación de la progresión de la enfermedad tanto en la clínica diaria como en la evaluación de terapias experimentales. La enzima glicógeno sintetasa kinaasa-3 (GSK-3) se encuentra sobre expresada en diferentes tejidos de los pacientes con ELA. Es una enzima implicada en el metabolismo del glucógeno al inactivar la glucógeno sintetasa mediante fosforilación. Además es una enzima que participa en muchos procesos de señalización celular, como por ejemplo en las señales acopladas a los receptores de insulina, factores de crecimiento y neurotrofinas. Otra faceta de esta enzima es que regula diferentes factores de transcripción, proteínas estructurales del citoesqueleto y la regulación de su actividad es importante para la supervivencia de la célula. Existe dos isoenzimas, la GSK-3 α y la GSK-3 β cuya actividad se regula por fosforilación. La regulación de la actividad de la GSK-3 β por fosforilación está implicada en diferentes procesos celulares. La fosforilación de la GSK-3 β en la Serina 9 (inactivación) es un factor crítico en procesos de señalización acoplados a receptor y en mecanismos anti-apoptóticos celulares mediados por la vía de la fosfatidil inositol 3 kinaasa (PI3K)/Akt. Actualmente existen evidencias que sugieren que la GSK-3 β puede estar implicada en la patogénesis de diferentes enfermedades neurodegenerativas. En la ELA se ha observado alteración de la expresión de la GSK-3. Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la GSK-3 colocaliza con tau fosforilada en los ovillos neurofibrilares detectados en la médula espinal de los pacientes con ELA. También se ha encontrado que la GSK-3 β está sobre-expresada en el córtex temporal y frontal y médula espinal de los pacientes y parece que la activación de la enzima está asociada con el depósito intraneuronal de la proteína tau hiperfosforilada.

Actualmente se están realizando análisis de esta enzima en linfocitos de pacientes con ELA para evaluar su potencial como biomarcador de la enfermedad.

COMPROMISO CON LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA – TRAS LA BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES Y TERAPIAS AVANZADAS.

Dr. Alberto García Redondo.

La intención de esta corta conferencia sobre la investigación en Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) será la de poner al día al auditorio del trabajo realizado en los últimos años en el laboratorio de investigación de la Unidad de ELA del Hospital Universitario



12 de Octubre de Madrid, perteneciente al grupo CIBERER U-723.

Nuestro grupo realiza una colaboración continuada con el Laboratorio de Genética Bioquímica de la Universidad de Zaragoza (LAGENBIO). La IP de los proyectos coordinados entre ambos grupos es la Dra. Rosario Osta Pinzolas.

La Fundación para el fomento de la investigación en ELA (FUNDELA) es una organización sin ánimo de lucro cuyo objetivo principal es el apoyo y fomento de la investigación en la enfermedad. La colaboración de FUNDELA con el laboratorio de la Unidad de ELA del CIBERER U-723 ha sido continuada desde sus inicios.

Una parte del trabajo de la Unidad de ELA es la caracterización genética de la población española con ELA. En este sentido, se presentará un resumen estadístico de los resultados obtenidos, tanto en los estudios de pacientes con ELA esporádica como ELA familiar. Los principales genes estudiados han sido: SOD1, ANG, TARDBP, FUS y SETX.

En colaboración con LABENGIO, se ha llevado a cabo un proyecto FIS (PI071283 y PI071133) para el estudio de Biomarcadores que puedan resultar en positivos en estudios pronóstico de la enfermedad. El estudio ha tratado de localizar la expresión diferencial de genes en el modelo

transgénico G93ASOD1 y trasladar los resultados a la clínica humana. Como resultado de este proyecto se ha realizado la solicitud de una patente: "MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MUSCULAR". Esta patente está en la actualidad en proceso de licencia por parte de la empresa Janus Development.

Además, y gracias al estudio previo del laboratorio de la Dra. Osta Pinzolas, se ha desarrollado una terapia mediante la utilización de ADN desnudo que porta el gen que codifica por el fragmento C de la toxina tetánica, cuyo efecto ha sido claramente neuroprotector en el modelo animal G93A-SOD1. Esta terapia también se ha patentado y licenciado a la empresa Janus Developments, quienes están actualmente desarrollando las pruebas para el paso a su estudio en pacientes con ELA.

Por último, presentaremos algunas de las líneas de futuro que se están desarrollando en nuestro laboratorio, como es un proyecto colaborativo con el laboratorio de la Dra. Ana Martínez del Instituto de Química Médica:

-Ensayos preclínicos inhibidores de GSK3 y PDE7

INHIBIDORES DE CASEIN QUINASA 1: UN NUEVO HORIZONTE EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Daniel I. Pérez,^a Irene G. Salado Valle Palomo^a Concepción Pérez^a Carmen Gila Estefanía de Münkb Emma Muñoz^b Begoña G. Miguel^b Rosa M. Arahetes^b Ernesto Miguel^c Laura Martínez-Palmar^c Patricia Casinac^c Ana Pérez-Castillo^d, Ana Martínez^a

a) Instituto de Química Médica-CSIC, Madrid, Spain.

b) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid, Spain.

c) Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

d) Instituto de Investigaciones Biomédicas CSIC-UAM, Madrid, Spain.



Dra. Ana Martínez.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa de tipo muscular por la cual las motoneuronas disminuyen gradualmente su funcionamiento y mueren provocando una parálisis muscular progresiva. Hoy en día no existe un tratamiento eficaz para la ELA, siendo Riluzol (Rilutek®) el único fármaco aprobado para su tratamiento que enlentece moderadamente el curso de esta enfermedad. La ELA de tipo esporádica representa el 90-95% de los casos de la enfermedad. Tanto en la ELA esporádica como familiar se ha descubierto recientemente que la proteína TDP-43 se encuentra hiperfosforilada en los cerebros de los pacientes.¹ Una de las proteínas implicadas en la fosforilación de TDP-43 es la proteína Caseína Quinasa 1 (CK-1).² Por tanto la búsqueda de inhibidores de CK-1 representa una nueva diana terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad.

Por otra parte dentro de la ELA esporádica existe también la hipótesis tóxica, la cual considera que la -N-metilamino-L-alanina (BMAA) causa el Complejo Demente-Parkinsoniano/ELA basado en su presencia en las semillas de cicadas consumidas por los habitantes de la isla de Guam y a la exposición al polvo del desierto por parte de los veteranos de la guerra del Golfo.³ Se ha observado en modelos animales que la BMAA induce daño progresivo de las motoneuronas y síntomas que se asemejan a la ELA en el mono cynomolgus y cambios excitotóxicos en neuronas corticales cultivadas en ratas y ratones.⁴

Aquí presentamos los resultados de dos inhibidores de esta proteína quinasa VP-2.51 y DIP-5.5 en cultivos celulares expuestos a la toxina BMAA donde se observa un aumento de la viabilidad celular, junto con la supervivencia de motoneuronas bajo privación de los factores tróficos, además de la protección del daño inflamatorio producido por nitritos tanto en astrocitos como microglia.

1 Inukai, Y.; Nonaka, T.; Arai, T.; Yoshida, M.; Hashizume, Y.; Beach, T. G.; Buratti, E.; Baralle, F. E.; Akiyama, H.; Hisanaga, S.; Hasegawa, M. "Abnormal phosphorylation of Ser409/410 of TDP-43 in FTLD-U and ALS" FEBS Lett., 2008, 582 (19), 2899-2904

2 Kametani, F.; Nonaka, T.; Suzuki, T.; Arai, T.; Dohmae, N.; Akiyama, H.; Hasegawa, M. "Identification of casein kinase-1 phosphorylation sites on TDP-43" Biochem. Biophys. Res. Commun., 2009, 382 (2), 405-409

3 Cox, P.A.; Richer, R.; Metcalf, J.S.; Banack, S.A.; Codd, G.A.; Bradley, W.G. "Cyanobacteria and BMAA exposure from desert dust: a possible link to sporadic ALS among Gulf War veterans." Amyotroph. Lateral

Scler. 2009,10 (2), 109-117.

4 Matsuoka, Y.; Rakonczay, Z.; Giacobini, E.; Naritoku, D. Pharmacology Biochem. Behavior. 1993, 44, 727-734.

LA FUNDACIÓN MEDINA: PRODUCTOS NATURALES Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Juan Cantizani, Javier Ortiz, Nuria de Pedro, Lorena Rodríguez, Rubén Tormo, Fernando Reyes, Francisca Vicente, Olga Genilloud.
Fundación MEDINA, Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía. Parque Tecnológico Ciencias de la Salud, Avd. Conocimiento 3, 18100 Granada, España.

La Fundación MEDINA es un consorcio público-privado formado por MSD, la Junta de Andalucía a través de sus Consejerías de Salud y de Economía, Innovación y Ciencia, y la Universidad de Granada. El Centro, ubicado en el Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, parte de la experiencia y el conocimiento generado durante más de 50 años en el antiguo Centro de Investigación Básica de MSD en España complementada por la aportada por otros profesionales procedentes de la industria y la universidad. MEDINA tiene como objetivos el descubrimiento y desarrollo de medicamentos innovadores que respondan a necesidades médicas no cubiertas para enfermedades infecciosas, y patologías asociadas a procesos tumorales y de inmunomodulación. Además de ello, MEDINA también ha realizado una apuesta clara por las enfermedades neurodegenerativas que afectan a un número reducido de personas como es la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). El centro lleva a cabo en la actualidad todas las fases iniciales de descubrimiento de nuevos fármacos a partir de productos naturales microbianos. La colección de microorganismos productores de la Fundación MEDINA consta de más de 100.000 diferentes cepas de enorme diversidad (actinomicetos y hongos) aisladas de muestras de origen natural (suelos, maderas, líquenes, raíces, excrementos, sedimentos e invertebrados marinos,...etc.) y recogidas en todos los continentes. Estos microorganismos han sido el punto de partida del descubrimiento de un amplio número de moléculas activas desarrolladas como fármacos: antibióticos y anti fúngicos, agentes inmunosupresores y agentes hipolipemiantes, ampliamente utilizados en la práctica clínica durante los últimos 60 años.

La Fundación MEDINA apuesta por una investigación en enfermedades neurodegenerativas, y en especial en ELA, en la que ha centrado sus esfuerzos en la búsqueda de nuevos y mejores fármacos que puedan suponer una alternativa terapéutica para los pacientes que sufren esta enfermedad. Para ello se han puesto a punto y realizado cribados de alto rendimiento utilizando dos dianas terapéuticas (GSK3 beta y CK-1) y un ensayo para la detección de antioxidantes, habiéndose empleado para ello más de 30.000 extractos de productos naturales de origen microbiano. Actualmente se está llevando a cabo el aislamiento, purificación y elucidación estructural de las moléculas responsables de la actividad de los diferentes hits (extractos activos) obtenidos a partir de los cribados realizados en las diferentes dianas. Estos procesos se encuentran en diferentes estadios, habiéndose identificado hasta el momento cuatro familias de productos naturales con actividad específica en estos ensayos, y cuya potencial aplicabilidad como fármacos frente a la ELA deberá ser evaluada en futuras fases del proyecto.

AVANCES PARA EL DESARROLLO DE UN MODELO ANIMAL Y CELULAR DE ELA ESPORÁDICA MEDIANTE ADMINISTRACIÓN DE L-BMAA.

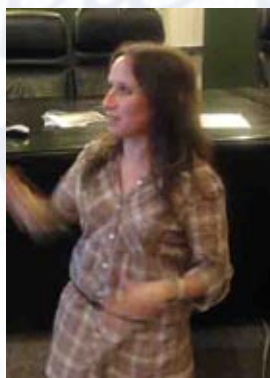
Dra. Rosa M. Arahuetes. Dra. Begoña G. Miguel. Emma Muñoz. Estefanía de Munck. Dr. Agustín Ortiz. Dra. M^a Teresa Solas

El presente proyecto nace de una colaboración entre el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad Complutense de Madrid y la Fundación MEDINA, cuyo objetivo es proponer un tratamiento eficaz para la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

Actualmente se conoce que, entre el 5 y el 10% de casos de ELA son pacientes que tienen familiares que padecen o han padecido la enfermedad. En el 20% de ellos existe una alteración genética, se trata de una mutación que afecta al gen de la superóxido dismutasa I. Sin embargo, se estima que más del 90% padece la forma esporádica de la enfermedad. Hace unos años se describió el complejo Esclerosis Lateral Amiotrófica-Parkinson Demencia (ALS-PDC) como una forma rara de degeneración neuronal que sucede, sorprendentemente, entre grupos de personas geográficamente dispersos, así esta enfermedad apareció con una alta frecuencia entre habitantes de la isla de Guam, jugadores de fútbol italianos

y veteranos de la Guerra del Golfo Pérsico. Hoy se conoce que el denominador común de todos estos afectados es el efecto neurotóxico de un aminoácido el L-β metil amino alanina (L-BMAA), producido por cianobacterias (genero Nostoc), presentes en: a) las raíces de Cycas, que constituían la base de la alimentación tradicional de los nativos de la isla de Guam, b) el césped de los campos de futbol y c) los suelos del desierto de Qatar en la región del Golfo.

□ El L-BMAA es un aminoácido no proteico, no lipofílico y polar. En presencia de bicarbonato, este compuesto genera un aducto carbamilo similar al glutamato, un neurotransmisor excitatorio implicado



Emma Muñoz.

en la patogénesis de la ELA. El L-BMAA llega al cerebro a través del transportador de aminoácidos neutros de la barrera hematoencefálica y actúa en los tres receptores glutamatérgicos: 1) AMPA, 2) NMDA y 3) mGluR1 y mGluR5. La activación de re-



Estefanía de Münk.

ceptores AMPA y NMDA permeables a calcio

umentan el calcio intracelular. Además, se produce un aumento de ROS, la activación de caspasas y finalmente la muerte neuronal.

En los últimos años ha incrementado el interés de la implicación de esta toxina en enfermedades neurodegenerativas. Actualmente no existe un modelo animal para la investigación de ELA esporádica por lo que resulta muy interesante establecerlo y el tratamiento con L-BMAA puede constituir una herramienta muy válida para este objetivo. Este modelo animal



Dra. Maite Solas Alados.

nos facilitaría alcanzar un mejor conocimiento de la enfermedad, así como estudiar la acción de moléculas

potencialmente terapéuticas para su tratamiento.

Los resultados obtenidos hasta ahora nos indican que:

- La más adecuada administración del L-BMAA es la inyección intraperitoneal, con el fin de que el modelo sea reproducible.
- La edad más sensible para lograr, en tiempos relativamente cortos, afectación por el aminoácido, ha sido a los 21 días, justo finalizado el periodo de lactancia.
- Las dosis a utilizar en los tratamientos que han mostrado resultados positivos son entre 200 y 300 mg/Kg de L-BMAA.
- El tratamiento con L-BMAA no afecta a la evolución ponderal de los animales ni a la ingesta de comida.
- Los test de evaluación motora son fáciles de manejar y aportan datos de interés. Se han llevado a cabo pruebas de equilibrio y coordinación motora con el rota-rod.
- Los análisis de microscopía electrónica de neuronas motoras procedentes de muestras de tejido de animales afectados, indican alteraciones en retículo endoplásmico y en mitocondrias.
- Ensayos in vitro en cultivos neuronales con L-BMAA ponen de manifiesto un descenso significativo de la viabilidad neuronal, el cual depende de la dosis utilizada. También hemos obtenido resultados muy interesantes de afectación mitocondrial a nivel de despolarización de membrana y de niveles de calcio en la mitocondria. Hemos comprobado también un importante incremento en la producción de ROS en células tratadas con el derivado aminoácido. Actualmente estamos localizando las vías de transducción de señal que pueden estar afectadas por el L-BMAA hasta ahora hemos encontrado implicación de diferentes isoformas de PKC en la acción del L-BMAA sobre la viabilidad celular.

Los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores y tenemos confianza en que este modelo pueda constituir una herramienta importante para el estudio de posibles agentes terapéuticos.

BIOCIENCIA | ENSAYOS CLÍNICOS INYECCIONES DE MEDICAMENTOS VIVOS E INTELIGENTES

elmundo.es

Ángel Díaz | Madrid

Actualizado miércoles

04/05/2011 16:04 horas

Las células son como medicamentos vivos e inteligentes: poseen gran capacidad de solucionar distintos problemas, pero también son incontrolables e imprevisibles si no se sabe a la perfección lo que se está haciendo. En la actualidad, hay alrededor de 3.000 ensayos clínicos de terapia celular en el mundo, pero sólo unos 100 han alcanzado la fase 3, es decir, cuentan con un número significativo de pacientes. La mayor parte de ellos, además, pertenece al ámbito de la hematología, pionera en el uso de las células -concretamente las de la médula ósea- para tratar enfermedades, como la leucemia o los linfomas.

Fuera de este terreno, que en realidad lleva décadas de ventaja respecto a otras formas de terapia celular, los estudios que han alcanzado su fase final se pueden contar con los dedos de las manos. "En estos momentos, nadie ha terminado con éxito un ensayo en fase 3 con células madre que no sea de hematología. Pero éstos están consolidados desde hace mucho tiempo: la novedad está en las células no hematológicas, para tratar enfermedades no hematológicas", señala Damián García Olmo, director del grupo de Terapia Celular del Hospital La Paz, en Madrid. Éstos son sólo algunos de los

estudios que, con el exigible respeto a los protocolos científicos, están avanzando en España en el campo de la terapia celular, aplicable en un amplio abanico de trastornos y enfermedades. En unos casos está más avanzado, en otros se empieza ahora experimentar y, en ocasiones, ya se ha comenzado a tratar pacientes; pero todos ellos son significativos de hacia dónde se encamina el futuro del trasplante celular y de tejidos:

Enfermedades degenerativas
José María Moraleda, catedrático de Hematología en la Universidad de Murcia y coordinador de la Red de Terapia Celular, está trabajando en el Hospital Virgen de Arrixaca (Murcia) desde hace cinco años en un ensayo clínico para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (Ela), la enfermedad degenerativa que padece el físico Stephen Hawking. "Hemos superado la fase de demostrar que las células, con el método que utilizamos, son seguras, y ahora estamos intentando demostrar su eficacia". La idea es inyectar estos 'medicamentos vivos' dentro de la médula espinal (el tejido neuronal que transmite los estímulos nerviosos), mediante distintos procedimientos y comprobar si las capacidades motoras de los pacientes mejoran. "La siguiente fase nos permitirá ver si el trasplante celular tiene algún efecto positivo", aventura este experto. Por el momento, se ha observado en ratones de laboratorio con Ela esporádica (la variante más común de la enfermedad) que los ejemplares tratados con células sobreviven más tiempo y su proceso de parálisis avanza más lentamente. "La infusión de células protege a las neuronas moto-

ras (encargadas del movimiento) para que sobrevivan más y mejor", señala Moraleda.

Reparar cicatrices

Damián García Olmo, jefe de Cirugía Colorrectal y director del grupo de Terapia Celular del Hospital La Paz, quiere usar los trasplantes de células para resolver uno de los grandes problemas de la cirugía: la cicatrización. Para ello, nada mejor que acudir a un caso extremo y ver si la terapia puede ayudar: "Elegimos como modelo la fístula perianal [un absceso que une el conducto anal a la piel exterior] porque es la que más difícilmente cicatriza, sobre todo en pacientes con la enfermedad de Crohn [inflamación intestinal provocada por un proceso autoinmune]", explica García Olmo. "Hemos tenido algunos problemas, hemos aprendido y creo que, de aquí a cuatro o cinco años, podremos tener resultados aplicables en cirugía", añade. Otros estudios están probando procedimientos similares pero aplicados al infarto de miocardio, un tratamiento que también se podría beneficiar de la regeneración del tejido mediante células madre, explica García Olmo. "Y el tercer gran grupo de patologías es el del mundo de la traumatología y la ortopedia", relata este investigador. El procedimiento, con sus innumerables matices, recovecos y dificultades, es siempre el mismo: regenerar tejidos dañados mediante el implante de células con capacidad para diferenciarse y convertirse en la 'medicina' necesaria.

Reparar la córnea

El trasplante común de córnea, que consiste en extraer este tejido ocular a un do-

nante cadáver e implantarlo en el paciente, es ya una práctica clínica consolidada. Sin embargo, a veces fracasa porque este tejido necesita renovarse cada día, por medio de un nicho de células madre denominado limbo. Si el limbo se encuentra en mal estado, la córnea deja de ser transparente y el paciente pierde la visión. Ana Sánchez, catedrática de Fisiología de la Universidad de Valladolid, y su grupo llevan una década trabajando con células madre, y en la actualidad están ya trasplantando células madre del propio paciente en el limbo de la córnea para que ésta pueda renovarse y evitar el mencionado problema.

“Si hay un ojo sano, cogemos una biopsia del limbo y lo cultivamos en el laboratorio sobre una membrana, que luego se coloca como si fuera un parche en el ojo. Se coloca una lentilla para que no se mueva, a los días se retira y las células quedan en el limbo”, relata Sánchez. “Si el enfermo tiene dos ojos lesionados, hay que recurrir a un cadáver: las células son de otra persona y hay que usar inmunodepresores, pero, como el limbo está poco vascularizado, suele funcionar bien”, explica. “Hemos hecho 30 pacientes con un 80% de éxito”.

Reconstrucción mamaria

César Casado, jefe del servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora del Hospital La Paz de Madrid, trabaja con células grasas extraídas de la propia piel del paciente, mediante un proceso de succión y centrifugado. Una vez que se han separado las células del tejido adiposo, se pueden usar en distintos tratamientos plásticos que requieran

reconstruir o aumentar regiones de la anatomía, incluido el rostro. “Tendría muchas posibilidades estéticas”, indica este experto, quien aventura que “la reconstrucción mamaria del futuro [para pacientes que han superado un cáncer de mama] va a ir por ahí”. Las células de la grasa también podrían ser muy útiles para pacientes con atrofia facial, ya sea congénita o adquirida. Una ventaja fundamental de este sistema es la rapidez, ya que la grasa se infiltra en cuestión de horas. Además, “no es agresivo porque son células del propio paciente”, asegura Casado, aunque admite que se necesita más experiencia para controlar el grado de absorción e implantación de las células.

Cultivar la piel

El equipo del doctor Casado también trabaja en el cultivo de piel en el laboratorio, para tratar a pacientes que han sufrido accidentes o quemaduras. El proceso, “laborioso y muy caro”, consiste en extraer unos centímetros de piel sana del paciente, que se puede obtener de la espalda u otras zonas que no hayan sido afectadas, y después cultivar este tejido en el laboratorio para multiplicar su tamaño. La piel, que también puede extraerse de un donante cadáver, se procesa en una suerte de malla con cuchillas, y una vez que se ha producido la cantidad necesaria se puede implantar en el paciente para reparar distintos daños. Ana Sánchez y su equipo vallisoletano también trabajan en proyectos para regenerar la piel, así como en el diseño de prótesis de hueso y cartílago. Esta última sería aplicable en cirugía plástica y máxilofacial, para reponer la

nariz o el pabellón auricular, por ejemplo, en pacientes que han sido víctimas de tumores o accidentes. “Hacemos una matriz con células del propio paciente y se pueden moldear. Si la hago en un molde de oreja, me queda una oreja”, comenta esta doctora. Por el momento, estos proyectos se encuentran en fase experimental, aún con animales. La infusión de cartílago en la rodilla, útil en lesiones deportivas y otra clase de dolencias, se está probando con ovejas, y ya tienen preparado un pequeño pabellón auricular, diseñado por un dentista, que intentarán implantar en ratas de laboratorio.

VÍNCULAN TAMAÑO DE LOS DEDOS AL RIESGO DE MAL NEURODEGENERATIVO

BBC Mundo voz independiente Salud

Última actualización: Martes, 10 de mayo de 2011

La longitud de los dedos de la mano podría revelar el riesgo que tiene una persona de desarrollar enfermedad de la neurona motora, afirma un estudio.

La longitud del dedo anular podría indicar fragilidad de la neurona motora.

La investigación, llevada a cabo en el Reino Unido, midió los dedos de la mano de 110 personas, incluidas 47 que sufrían esclerosis lateral amiotrófica o ELA, la forma más común de la enfermedad de la neurona motora.

El estudio, llevado a cabo por científicos de la universidad King's College de Londres, encontró que los pacientes

con ELA tienen más probabilidades de desarrollar dedos anulares relativamente largos. Aunque no se conocen las causas de la enfermedad de la neurona motora, ni se sabe por qué afecta a unas personas y otras no, se cree que varios factores genéticos pueden contribuir a ésta. Y también se piensa que los factores prenatales podrían tener un impacto en el trastorno. "Ésta es sólo una clave sobre lo que podría estar haciendo a las neuronas motoras más frágiles"

Tal como explican los científicos en *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría), las neuronas motoras dependen de la testosterona (la hormona masculina) para sobrevivir. Se sabe que los hombres tienen más probabilidades de desarrollar enfermedad de la neurona motora que las mujeres y también están expuestos a niveles más altos de testosterona antes de nacer. El equipo de investigadores, dirigido por el profesor Ammar Al-Chalabi, sospechaba que este alto nivel de testosterona prenatal podría ser un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad de la neurona motora más tarde en la vida. Para investigar el vínculo los científicos analizaron la proporción entre el dedo anular y el dedo índice de una persona.

Estudios en el pasado ya han vinculado la proporción entre estos dos dedos a varias características individuales, incluido el rendimiento deportivo y el nivel de agresión de un individuo. Y se cree que estas características se establecen en el útero.

Según los científicos, un dedo anular más largo, en relación

al dedo índice, podría deberse en parte a la exposición que tuvo un bebé a la hormona testosterona antes de nacer. Es por eso, dicen, que los hombres tienen dedos anulares ligeramente más largos que los dedos índices, mientras que esto no ocurre en las mujeres.

Neuronas frágiles

Ahora, el estudio encontró que los dedos anulares de las personas con ELA eran consistentemente más largos que los de las personas sin la enfermedad.

Las neuronas motoras controlan los músculos voluntarios. "Este estudio sugiere que incluso antes de nacer, las neuronas motoras pueden quedar afectadas y volverse más vulnerables más tarde en la vida" afirma el profesor Al-Chalabi.

"La longitud de los dedos parece estar vinculada al equilibrio hormonal en el útero, de manera que lo que vemos como una tendencia hacia dedos anulares más largos es un marcador del equilibrio hormonal durante el embarazo". El investigador subraya, sin embargo, que éste es solo uno de los múltiples factores de la enfermedad por lo tanto no debe verse como un riesgo de desarrollar el trastorno.

"Ésta es sólo una clave sobre lo que podría estar haciendo a las neuronas motoras más frágiles" agrega el científico.

Por su parte, el doctor Brian Dickie, de la Asociación para la Enfermedad de la Neurona Motora en el Reino Unido afirma que "este estudio simple, pero cuidadosamente diseñado, plantea preguntas interesantes sobre cómo los eventos que ocurren antes del nacimiento podrían incrementar el riesgo de desarrollar

enfermedad de la neurona motora más tarde en la vida". "Pero es importante recordar que la exposición a niveles altos de testosterona en el útero no es una causa directa de la enfermedad".

"Mucha gente con dedos anulares largos nunca desarrollará la enfermedad de la neurona motora. Hay numerosos factores genéticos y ambientales que necesitan coincidir para desencadenar el desarrollo de la enfermedad" agrega el experto.