

# Boletín Científico N° 12

## FUNDELA

REVISTA DE LA FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN  
EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)  
Número 12 – diciembre 2005

### Edita

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

- Correo electrónico: [fundela@fundela.info](mailto:fundela@fundela.info)
- Teléfono: 91 315 37 50

### Consejo Editorial

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

### Redacción

#### Editorial

Yolanda Campos.

#### 13th Reunión de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA

Teresa Salas

#### Sesión Clínica

Yanira Ramírez  
Francisco Hurtado

#### Sesión Básica

Alberto García Redondo  
Laura Mendaña Blanco

#### Artículos y Noticias de Interés

Europa Press  
Francisco Sánchez Madrid  
Jose Clement Serrano

### Colaboradores

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

### Índice de Contenidos

Contenido	Página
Editorial.....	2
13th Reunión de los miembros de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA.....	3
Sesión Clínica (Resúmenes del 16th Symposium Internacional en ELA/EMN.....	4
Sesión Básica (Resúmenes del 16th Symposium Internacional en ELA/EMN.....	5
Sesión Poster: Profesionales españoles que han presentado sus trabajos en el 16th Symposium Internacional y Reunión Alianza Internacional de Asociaciones de ELA / EMN.....	9
Artículos de Interés .....	9
Hoja de Colaboración con FUNDELA .....	12

## Editorial

---

Entre el 8 y 10 de diciembre de 2005 se ha celebrado en Dublín el 16º Simposium Internacional sobre Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y otras alteraciones de la motoneurona. En este evento, patrocinado por la Alianza Internacional de Asociaciones de ALS/MND, se han reunido más de 800 científicos y clínicos para compartir los recientes avances en el conocimiento de la patología de estas enfermedades, así como las últimas aportaciones al cuidado y calidad de vida para los pacientes.

En la sesión de apertura del congreso, el profesor Nigle Leigh, del King's College de Londres, hizo hincapié en la necesidad de que tanto investigadores básicos como clínicos pongan en común sus conocimientos, a fin de ser capaces de entender como las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad se desarrollan a nivel molecular, de forma que todo ello lleve a la creación de tratamientos efectivos. Desde que en 1869 fuera descrita por primera vez esta enfermedad, se han ido identificando distintas variedades de la misma, con diferente forma de comienzo, evolución, duración e incluso algunas de ellas con un carácter hereditario constatado. Pero en todos los casos el rasgo común es su curso fatal y la inexistencia de una terapia curativa. Es por ello que el Dr. Leigh apuesta por la existencia de colaboraciones internacionales, en las que se puedan incluir mayor número de pacientes, a fin de llegar al conocimiento de la causa molecular mediante la identificación de las distintas formas de la enfermedad.

Ahondando en este sentido el Profesor Paul Ince, neuropatólogo de la Universidad de Sheffield, presentó un estudio sobre las variaciones en el daño de las neuronas motoras, en distintas áreas del cerebro y médula espinal, en distintas formas de presentación de la esclerosis lateral amiotrófica.

Otro aspecto tratado en este congreso ha sido el del deterioro en la función cognitiva. Aunque se sabe que algunos pacientes sufren alteraciones en dicha función, en mayor o menor grado, esta deficiencia ha sido minusvalorada durante mucho tiempo. En este simposium se ha puesto de manifiesto, mediante el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen, que entre el 30 y el 50% de los pacientes presentan cambios a este nivel, en muchos casos sutiles, pero ahora detectables en dichos estudios neurofisiológicos.

También han sido relevantes los estudios presentados en relación al proceso de inflamación y el papel de la microglía en el desarrollo de la enfermedad. Se sabe que cuando la motoneurona sufre un daño es capaz de emitir “señales de alerta” a las células de su entorno, las células microgliales. Estas son las encargadas de desarrollar una serie de reacciones con el fin de proteger a las motoneuronas de posteriores daños, lo que conocemos como inflamación. Parece que en el caso de la Esclerosis Lateral Amiotrófica esta función de la microglía se halla comprometida, haciendo que su función, más que protectora, pueda convertirse en nociva para la motoneurona.

El profesor Appel presentó un trabajo, basado en un modelo animal, sobre esta doble faceta de la microglía, lo que él denominó “el doble filo” de la misma. También comentó que existe la posibilidad de inducir a las células microgliales para proteger a las motoneuronas en estudios “in vitro” y sugirió que posiblemente dichas células tengan una capacidad menos protectora en los pacientes con ELA que en la población sana.

Otro aspecto interesante tratado en este Simposium fue el posible papel del origen étnico en la incidencia de la enfermedad. Hasta ahora los estudios epidemiológicos realizados se han centrado en la población caucásica. Sin embargo, como comentó la Dra. Orla Hardiman es posible que el fondo genético pueda afectar la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Así parece que la esclerosis lateral amiotrófica es menos frecuente en la población negra o asiática que en la blanca. Sin embargo, es necesario establecer con nuevos estudios si esta diferencia observada en otras poblaciones es debida al origen étnico, y no a otros factores externos como la asistencia sanitaria apropiada o la esperanza de vida.

Por último, destacar la sesión dedicada a la mitocondria en este congreso. Esta organela celular, cuya función primordial es la producción de energía en la célula, ha ido tomando cada vez más relevancia en la patofisiología de la ELA. El Dr. Clare Wood-Allum, de la Universidad de Sheffield, hizo una presentación de cómo se llegó a la identificación de una proteína, llamada Peroxiredoxina 3, la cual está presente en bajas concentraciones en las motoneuronas de los pacientes con ELA, con respecto a los individuos sanos. El proyecto comenzó, hace varios años, examinando células individuales usando técnicas de proteómica que permitieron identificar los cambios en las distintas proteínas en las células afectadas. El siguiente paso fue determinar de qué proteínas se trataba y su función. Así, de las 12000 proteínas estudiadas se encontraron alteraciones en los niveles de 29. De ellas fueron identificadas 24 y la Peroxiredoxina 3 fue seleccionada para posteriores estudios. El trabajo con esta proteína ha permitido encontrar un posible agente que mantiene los niveles de Peroxiredoxina 3 dentro de la normalidad en las células dañadas. Este estudio, que está en desarrollo, abre la esperanza de una nueva terapia para la lucha contra la esclerosis lateral amiotrófica.

**Yolanda Campos.**

**Investigadora Hospital 12 de Octubre de Madrid.**

## 13th REUNIÓN DE LOS MIEMBROS DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA

**Teresa Salas**

**Psicóloga, Hospital Carlos III**

**Madrid**

Como todos los años y desde su fundación la Alianza Internacional de asociaciones de ELA/EMN celebró su 13th reunión internacional en la ciudad de Dublín (Irlanda) los días 4, 5 y 6 de diciembre. Este año acudieron 69 delegaciones, tres más que el último año, esta es una representación del 50% del total de socios que conforman la Alianza. Durante este año se ha incrementado la Alianza con 5 nuevas asociaciones.

Los puntos de la agenda que se trataron en estos días de reunión fueron los mismos que conforman los proyectos y programas de la Alianza como son la Biblioteca de recursos en documentación, la Página web, las becas para miembros de la Alianza que quieran asistir a las reuniones anuales o que necesiten fondos para gestionar su propia asociación y la presentación de la Memoria Económica.

Además de tratar estos asuntos y dar resultados de ellos, hubo muchas intervenciones de países explicando como se celebra el Día mundial de la ELA – 21 DE JUNIO, en sus países con eventos de interés como los que indicamos a continuación:

- FUNDELA (España) explicó que desde el año 2002, año en que se constituye FUNDELA, lleva realizando una jornada científica sobre la ELA. Esta actividad rota todos los años de Hospital y está dirigida cada año por un representante de la junta directiva de FUNDELA y por el neurólogo responsable de la atención de pacientes de ELA del hospital anfitrión del evento. Este acto está enfocado a la formación de profesionales relacionados con el manejo de la enfermedad, teniendo de contenido ponencias de investigación general y manejo clínico.
- Este año es el primero que se hace durante todo el día (de 9h a 19 horas), y se invitaron a profesionales de varias comunidades españolas. La divulgación se realizó a nivel nacional mediante el apoyo de los medios de comunicación (prensa, radio, web de interés). La inscripción a la jornada es gratuita, salvo que los asistentes necesiten certificado de asistencia, por el cual se les cobra 30 euros. Este año contamos con 120 asistentes.
- La Asociación Canadiense explicó sobre el evento “Walk for ALS/EMN”, realizado en 59 localidades, con la participación de 14,000 participantes de diferentes edades, esta organizado por voluntarios, los cuales preparan esta actividad con 6 meses de anticipación. Se

recaudó 1,7 millones de dólares, donde el 60% de la recaudación está destinada a los fondos de investigación y el 40% para tratamientos y cuidados de los pacientes de ELA.

- ALSA (EEUU), realizó la misma actividad que la asociación canadiense (Walk for ALS/EMN), donde participaron 150 personas y recaudaron 10 millones de dólares.
- Australia realizó pequeños eventos como Jornadas de Formación, almuerzos y venta de pulseras
- México realizó reuniones científicas dirigida a cuidadores y profesionales de la salud
- Italia realizó una reunión científica dirigida a pacientes, familiares, profesionales, voluntarios y público en general con los objetivos de concienciar al público, establecer la diferencia entre ELA - Esclerosis Múltiple con la cual existe una gran confusión.
- La asociación de Islandia realiza jornadas científicas todos los meses con el objetivo de promocionar la investigación en ELA.

También hubo intervenciones de otras asociaciones indicando como se atiende a sus pacientes en sus países, como por ejemplo:

- Suiza tiene 26 centros especializados en la atención a pacientes con ELA
- Dinamarca cuenta con unidades en la atención de pacientes con ELA en todos los hospitales de su país. La Asociación dirige un programa de atención domiciliar que está integrado por dos psicólogos, 4 fisioterapeutas, 3 terapeutas ocupacionales, 3 consultores y médicos con guardias localizadas. Los consultores se encargan de realizar cursos para familiares con el fin de que puedan intercambiar criterios de actuación acerca del manejo diario de los pacientes.
- Italia tiene un proyecto de atención domiciliar en colaboración con la Sanidad Italiana, empezó en el año 2003. En este proyecto colaboran un grupo de profesionales voluntarios (1 neurólogo, 1 oncólogo, 1 paciente, 1 psiquiatra, 2 psicólogos y un experto en técnicas de comunicación. Su objetivo es el de asesorar a pacientes, familiares y cuidadores en el manejo de la enfermedad y su tratamiento.

En el programa de Asociación con otros países (Partnership Programme), participaron varias asociaciones/fundaciones que habían apoyado a otros países sobre tratamiento e investigación en la Esclerosis Lateral Amiotrófica, entre ellos figuran:

- España a Perú (FUNDELA)
- La Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN a Nueva Zelanda
- Canadá a Yugoslavia
- Colaboración entre Canadá y España (FUNDELA)
- Canadá a Perú

Como Plan estratégico y un programa a desarrollar para el año 2006 se hará en base a un problema común identificado por los países miembros de la Alianza “La pérdida de tiempo en decidir el tipo de Ayudas que necesita el paciente”. Se van a establecer protocolos de atención para antes, durante y después del diagnóstico.

La Alianza realizó la quinta reunión “Pregunta a los expertos”. En esta sesión profesionales de alto renombre dieron conferencias muy actuales como son: La Dra. Orla Hardiman – “Últimos avances en Diagnóstico y Tratamiento de la ELA”, el Dr. Robert Miller – “Actuales ensayos clínicos en ELA/EMN”, el Profesor Christopher Shaw – “Entendiendo las causas y el desarrollo de los tratamientos en la ELA/EMN” y la Dra. Linda Greensmith – “El uso de modelos animales en la Investigación de la ELA”

El premio humanitario fue otorgado este año a la Asociación de Sud Africa.

Finalmente hubo una presentación de la Asociación de Japón, próxima anfitriona de la 14ª. Reunión Anual de la Alianza de Asociaciones de ELA/EMN, 5º Forum de Profesionales afines y 17º Congreso Internacional de ELA/EMN. Estas reuniones se llevarán a cabo desde el 26 de noviembre al 2 de diciembre del 2006, en la ciudad de Yokohama en Japón.

## SESION CLÍNICA

### DISFAGIA, COGNICION Y COMUNICACION

**Yanira Ramírez, Fonoaudióloga  
Madrid**

Para el avance del conocimiento sobre la ELA, cada año en los Simposiums específicos sobre esta enfermedad, se presentan ponencias que abarcan nuevos campos de interés, tanto en el proceso de evaluación diagnóstico como en el tratamiento, con unos niveles de especialización muy interesantes.

A continuación indicaremos alguno de ellos que tienen que ver con la evolución diagnóstico y el tratamiento de aspectos relacionados con la disfagia, la cognición y la comunicación en personas afectadas de ELA.

En relación con el primer aspecto, la disfagia, se presentó un estudio desarrollado por el Departamento de Audiología y Foniatría, Departamento de Neurología e Imagen Diagnóstica de la Universidad de Turín, Italia. Ellos realizaron una comparación entre dos métodos para la evaluación de la disfagia, uno de los sistemas era la vídeo fluoroscopia y el otro, la endoscopia por fibra óptica, después de evaluar a 64 pacientes durante 4a 6m y realizando seguimientos cada dos meses, llegaron a la conclusión que los dos exámenes son complementarios.

Puesto que la vídeo fluoroscopia es objetiva, evalúa la fase esofágica y el grado de aspiración y la endoscopia por fibra óptica, evalúa el grado de obstrucción faríngea y la sensibilidad laríngea, es fácil de aplicar, de bajo costo, repetible y no requiere exposición a la radiación.

El Departamento de Otorrinolaringología, el Departamento de Neurología, el Colegio Médico de la Universidad Jagiellonian, en Cracovia, Polonia. Este grupo de investigadores, teniendo en cuenta, que los síntomas de la disfonía, la disartria y la disfagia suelen ser en algunos casos las primeras evidencias de la enfermedad. Aportaron los resultados de un estudio donde realizaron una valoración otorrinolaringológica con el objeto de utilizarla como recurso para mejorar el diagnóstico en la ELA en etapas más tempranas. Evaluaron a 39 pacientes durante 14 meses, 16 de ellos con ELA de inicio bulbar y 23 de inicio espinal. Los resultados mostraron que el examen laringológico puede mostrar disfunciones tempranas de las cuerdas vocales en pacientes con ELA de inicio espinal y de esta manera puede indicar una presentación temprana de disfunción bulbar. Por lo tanto, consideran que el examen laringológico puede ayudar en el diagnóstico de los pacientes con ELA, especialmente en los estados tempranos de la enfermedad.

Abordando otro aspecto, la cognición, se encuentran varios estudios intentando desarrollar herramientas más eficaces, para valorar de la manera más fiable, el comportamiento cognitivo de las personas con ELA. Es el caso de la Universidad de Illinois y el Centro Médico de la Universidad Rush de Chicago, en Estados Unidos de América. Ellos desarrollaron una batería, para evaluar la capacidad cognitiva de los pacientes con ELA, con opciones de respuestas binarias para minimizar la demanda motora. Se evaluaron 18 pacientes. En la batería se contemplaban los siguientes aspectos: memoria episódica verbal, memoria episódica no verbal, memoria de trabajo, habilidad viso espacial, y memoria semántica. Ellos concluyeron que esta batería podía ser administrada en 30 minutos permitiendo valorar los múltiples sistemas cognitivos con una mínima demanda motora y puede ser usada para valorar los cambios de la función cognitiva en la ELA.

La siguiente, es una investigación neuropsicológica (longitudinal) en ELA, realizada por la Clínica de la Enfermedad de la Motoneurona, el Departamento de Neurología y el Hospital Universitario Gui de Chauliac, Montpellier, Francia.

En este estudio, se plantea que actualmente se admite la existencia de una discapacidad cognitiva, principalmente de tipo frontotemporal, en los pacientes con ELA con una mayor frecuencia en pacientes bulbares.

Para este estudio, se evaluaron 36 pacientes desde el año 2004 hasta la fecha. Cada paciente fue evaluado con las siguientes escalas: MADRS, GDS, MMSE, MDRS,

Grober y Buschke, TMT, memoria de almacenamiento, relojes, fluencia verbal. Posteriormente permitieron evaluar: función intelectual global, lenguaje, praxias, gnosias, memoria, función ejecutiva (control inhibitorio, planificación, flexibilidad mental, atención y concentración).

Los resultados correspondían con los mencionados en la literatura, se encontró el síndrome de disfunción ejecutiva de origen frontal con dificultades en las capacidades de control. En pacientes bulbares es una de las alteraciones más frecuentes. Ellos plantean que la discapacidad cognitiva no solo plantea un problema nosológico sino también clínico. Que se conoce muy poco acerca de la historia natural de la discapacidad cognitiva en la ELA. Pero que, una medición neuropsicológica longitudinal puede permitir determinar con cierta exactitud la evolución de esta discapacidad cognitiva. Para ellos sería importante poder analizar mejor la interacción entre la discapacidad cognitiva de los pacientes y los resultados de la enfermedad por la severidad de los síntomas o por la adaptación a los procedimientos de intervención como son la gastrostomía o la ventilación no invasiva. Este estudio neuropsicológico longitudinal no puede responder a este planteamiento, sin embargo la alteración en la adaptación a los procedimientos de intervención de los pacientes, justifican estudios que vayan más allá de estudios longitudinales. Por lo tanto, se proponen evaluar a todos sus pacientes, desde el principio hasta el final de la enfermedad, para conocer más acerca de la incidencia de la discapacidad cognitiva en la ELA.

Por último describiremos algunos dispositivos que son utilizados para el acceso a los sistemas alternativos y aumentativos de comunicación.

Probablemente por su originalidad, es digno de mención, el dispositivo que desarrollaron en el Hospital Severance Yongdong, de Seoul, Corea del sur, allí desarrollaron un nuevo dispositivo para la comunicación, utilizando la función de los músculos del esfínter anal, sus creadores se basaron en que la musculatura de los esfínteres anales se preserva, los pacientes pueden controlar voluntariamente el esfínter, pueden controlar la intensidad de la contracción y la duración de la contracción. Este sistema fue utilizado para seleccionar a través de barrido sobre un tablero alfabético, las letras contrayendo el esfínter anal de tal manera que con este procedimiento se puede llegar a construir palabras y frases. Los creadores de este dispositivo comentan que este dispositivo está diseñado para las fases más avanzadas de la enfermedad donde solo se mantiene la función de los músculos del esfínter. Este sistema puede ser activado por cualquier parte del cuerpo que mantenga movimientos adecuados como los labios o los dedos. La efectividad del sistema es de aproximadamente el 99%. Ellos esperan extender su uso a los pacientes que quieran comunicarse a través del teléfono móvil con sus familiares o cuidadores.

También mencionaremos el dispositivo que permite rastrear con el ojo (eye tracking) y es utilizado para los sistemas alternativos y aumentativos de comunicación.

Este dispositivo fue desarrollado en el Centro para la Tecnología Asistida, en Oslo, Noruega. Los objetivos de este trabajo eran: cómo valorar las habilidades de las personas con ELA para que puedan utilizar el rastreador visual, qué dispositivo es el mejor para los pacientes, cómo valorar las posibilidades de ayuda local, para ofrecer un soporte necesario en el uso del sistema y cómo organizar los esfuerzos de enseñanza hacia los pacientes, sus familiares y el personal en general. En los resultados se pudo observar que no todos los pacientes se beneficiaban del uso del rastreador visual para la utilización del sistema alternativo y aumentativo de comunicación. Se logró dar un buen soporte técnico. Las personas que aprendían de manera más temprana el uso de este dispositivo, parecía que tenían más ventajas para el manejo, en sus últimos días. Ellos concluyen que un número de pacientes que físicamente pueden ser hábiles para manejar este dispositivo para la comunicación, no lo utilizan. Incluyen estas posibles razones: demencia frontotemporal, depresión y dificultades para escribir

## **FISIOTERAPIA Y CALIDAD DE VIDA**

**Francisco Hurtado, Fisioterapeuta**

**Madrid**

La Universidad Federal De Sao Paulo (Brasil) ha realizado un estudio de Terapia Física en agua caliente con ejercicios realizados a baja intensidad. El objetivo ha sido el valorar los efectos generales que se podían observar después de llevar a cabo un tratamiento controlado durante un periodo de tiempo.

El método ha sido el manejo y control de seis pacientes durante un periodo medio de entrenamiento de diez meses, con 40 min. por sesión, dos veces por semana.

El programa de ejercicios incluía una fase de calentamiento, una de entrenamiento y otra de enfriamiento e incluía el trabajo de la mayoría de los grupos musculares de miembros superiores e inferiores y del tronco, guiados individualmente por un fisioterapeuta. Se utilizaron diferentes escalas de valoración de fuerza, funcionales, calidad de vida, presión insp. y esp max y capacidad vital forzada. Los resultados después de diferentes valoraciones fueron positivos y no presentaron efectos negativos, llegando a la conclusión que un programa de ejercicios en agua caliente a baja intensidad e individualizado para cada persona tiene un impacto positivo en la calidad de vida de la persona. Todos los pacientes con Capacidad Vital Forzada 1.5 sin signos clínicos de apnea pueden ser sometidos a Hidroterapia. El programa fue bien tolerado y puede ser recomendado para estos pacientes.

Otro estudio que se ha llevado a cabo ha sido en el Hospital Carlos III de Madrid (España), por el equipo del Dr. Mora, el cual ha consistido en valorar si los pacientes llevan a cabo correctamente un entrenamiento muscular específico de Fisioterapia Respiratoria en sus casas. El

estudio se ha hecho con veinte pacientes y los pasos que se han seguido han sido los siguientes: en la primera sesión los pacientes fueron instruidos para realizar los ejercicios adecuadamente bajo la supervisión del fisioterapeuta y en la segunda sesión la cual fue un mes más tarde el paciente realizó los ejercicios sin ayuda del fisioterapeuta.

Los resultados que se consiguieron fueron que un 20% llevó a cabo el entrenamiento correctamente durante todo el mes. El 70% de los pacientes no sabían que lo estaban realizando incorrectamente y el 30% tenían dudas sobre la realización. Las conclusiones han sido que los pacientes elásticos no realizan un correcto entrenamiento muscular específico de Fisioterapia Respiratoria. En un alto porcentaje (80%) la ejecución es pobre y en el 70% de los casos no saben que lo realizan mal, por lo que se recomienda una buena coordinación entre fisioterapeuta y paciente para asegurarse que el paciente lleva a cabo un adecuado entrenamiento.

## **SESION BÁSICA (I)**

**Dr. Alberto García Redondo, Bioquímico**  
**Centro de Investigación Hospital U. 12 de Octubre**  
**MADRID**

### **INFLAMACIÓN: Una mirada cercana al “Sable de doble filo”**

Nada más dañarse las neuronas motoras, ellas lanzan una ‘señal de peligro’ hacia las células vecinas conocidas como microgliales. Esto dispara un complejo grupo de reacciones que protegen las células de un daño ulterior – proceso que conocemos como inflamación.

En la ENM (Enfermedad de Neurona Motora), la respuesta bioquímica a esta señal está comprometida, dando lugar las propias células microgliales a un daño de las neuronas motoras más allá de protegerlas.

En el segundo día del 16º Symposium Internacional de ELA/ENM, varios investigadores presentaron una serie de aproximaciones científicas para conseguir entender mejor los complejos mecanismos implicados en este proceso.

La sesión la abrió el Prof. Stan Appel, del Instituto Neurológico Metodista de Houston. El Profesor Appel, presentó de forma elegante un trabajo en un modelo animal de ENM en que exploraba lo que dio por llamarse ‘el Sable de Doble Filo’ de la microglía.

El comentó: “Una cuestión clave es si la microglía puede ser inducida para proteger contra el daño de la neurona motora *in Vitro*”. También añadió que otra cuestión era si la microglía en gente con ENM posee menor efecto protector que en la gente sana.

El profesor Appel también presentó descubrimientos tempranos que alejan el balance de las reacciones desde la toxicidad, mediante un camino de destrucción celular, hacia un camino neuroprotector. Para los resultados finales de este trabajo debemos esperar al año que viene en Yokohama.

La cuestión de si la inflamación se encuentra realmente conectada a la ENM quedó sin duda alguna confirmada por el siguiente orador, el Dr. Eric Pioro de la Clínica Cleveland en los EE.UU. Presentó los resultados de sus estudios que muestran que la ENM se acelera si la ‘señal de peligro’ en las neuronas motoras está permanentemente conectada.

### **MITOCONDRIA: Los “hogares energéticos” de la célula pueden ocultar la clave para el tratamiento de la ENM.**

Las mitocondrias – los hogares productores de la energía en todas las células – poco a poco están llegando a tener un mayor reconocimiento en el papel que juegan en la Enfermedad de Neurona Motora. Los científicos que dirigen la investigación en esta área presentaron sus últimos hallazgos en este tema en la conferencia internacional.

En la sesión de mitocondrias de hoy en el 16º Symposium Internacional de ELA/ENM, la Dra. Clare Wood-Allum, de la Universidad de Sheffield en el Reino Unido, presentaron un fascinante relato que nos llevaba desde las moléculas hasta la medicina.

Nos describió cómo mediante una investigación meticulosa en una variedad de sistemas, la llevó a identificar una proteína mitocondrial – llamada 3 peroxirredoxina – que está presente en niveles más bajos en las neuronas motoras afectadas por ENM, que en las de personas sanas.

El proyecto, que ha llevado varios años, empezó con el examen individual de células utilizando técnicas proteómicas, que identificaban los cambios en los niveles de proteínas en la célula. El siguiente paso era la identificación de proteínas de interés, y determinar su función en la célula.

De las 12.000 proteínas observadas utilizando técnicas proteómicas, la Dra. Wood-Allum encontró cambios en 29. De estas, se identificaron 24. Y finalmente la 3 peroxirredoxina se seleccionó para ulteriores estudios.

Esta investigación dio lugar a la identificación de un fármaco potencial que mantiene esta proteína en niveles normales. El trabajo continúa, y la Dra. Word-Allum sugirió que esto puede llevarnos a nuevas ‘oportunidades terapéuticas’.

## **ENSAYOS CLÍNICOS MÁS INTELIGENTES PARA LOS TRATAMIENTOS.**

El modo de transformar los ensayos clínicos en tratamientos potenciales para la ENM (Enfermedad de Neuronas Motoras) más eficientes fue presentado en el congreso internacional de ELA/ENM.

Todos los fármacos deben ser investigados previamente para comprobar su salubridad clínica y para demostrar su efectividad frente a la enfermedad, antes de que puedan ser legalmente prescritos a los pacientes.

Actualmente, sólo un fármaco – riluzole – ha sido aprobado en la UE y en EE.UU. como tratamiento para ENM, y éste tan sólo extiende la vida entre tres y seis meses.

Una cuestión que encaran los investigadores en la búsqueda de tratamientos más efectivos es el tiempo y el número de pacientes necesarios para llevar a cabo un ensayo – dos materias primas difícilmente bien suministradas por la ENM, una enfermedad relativamente ‘rara’ y de rápida progresión.

En el 16º Symposium Internacional en ELA/ENM en Dublín se nos presentaron un grupo de estudios que se dirigían a superar estas barreras.

El Dr. Paul Gordon, de la Universidad de Columbia en Nueva York, presentó los resultados de un estudio que muestra que mediante un único ensayo clínico, se pueden investigar varios fármacos simultáneamente. Textualmente dijo: “Es necesario un nuevo barrido de fármacos clínicos, y con utilización de recursos más eficiente”.

Además añadió: “Numerosos agentes tienen potenciales propiedades neuroprotectoras. Pero mediante la investigación de un compuesto cada vez, las oportunidades de encontrar un nuevo fármaco son bajas.” El Dr. Dan Moore del Centro Médico de California, en San Francisco, sugirió una idea novedosa, cambiando el diseño de ensayo clínico tradicional desde el principio, mediante la investigación de fármacos que son menos efectivos que los tratamientos actuales. Conocidos como “ensayos de inferioridad”, estos podrían reducir significativamente el número de personas con ENM necesarios para reclutar en el ensayo.

### **SESION BASICA (II)**

**Laura Mendaña Blanco, Bioquímica**

**Centro de Investigación Hospital 12 de Octubre  
Madrid**

## **LECCIONES DE OTRAS ENFERMEDADES DE MOTONEURONA**

## **NEUROPATÍAS MOTORAS DISTALES HEREDITARIAS**

Las neuropatías motoras distales tales como esclerosis lateral amiotrófica atrofia muscular espinal cursan con diferencias clínicas importantes que llevan a distintos patomecanismos.

Mutaciones en determinados genes pueden resultar tanto en neuropatías motoras distales hereditarias como en neuropatías hereditarias motoras y sensoriales, y en ocasiones ambos fenotipos se desarrollan en distintas ramas de una familia.

Se han descubierto distintos genes asociados a estas enfermedades como: pequeñas proteínas de choque térmico (HSP22, HSP27), glicil tRNA sintetasa...

Estos genes tienen distintas funciones, pero algunos tienen características comunes como proteínas implicadas en el procesamiento de RNA.

Estas características comunes apuntan a mecanismos que deben estar implicados en la muerte de las neuronas motoras en otras enfermedades de motoneuronas como ELA.

## **ATROFIA MUSCULAR ESPINAL**

La atrofia muscular espinal (AME) está causada por mutaciones en el gen SMN1 en el cromosoma humano 5. El correspondiente producto génico forma parte de un complejo multiproteico implicado en el ensamblaje de complejos snRNP espliceosómicos. La cuestión de por qué los niveles reducidos de proteína expresada causan la degeneración específica de neuronas motoras no está resuelta.

Se plantean dos hipótesis:

- 1- La pérdida de función del complejo proteico está particularmente disminuida en motoneuronas.
- 2- El complejo Smn realiza funciones adicionales en motoneuronas, por ejemplo en el transporte axonal y traslación de RNA presináptico.

La proteína Smn interactúa con muchas proteínas adicionales que se localizan junto a ella en axones motores.

Motoneuronas aisladas de ratones transgénicos Smn<sup>-/-</sup> muestran una supervivencia normal en presencia de factores neurotróficos pero el crecimiento de sus axones está interrumpido.

El crecimiento axonal reducido en motoneuronas deficientes en Smn se correlaciona con mRNA de  $\beta$ -actina reducido y niveles de proteína en axones distales y conos de crecimiento.

Estos descubrimientos indican que AME no está causada por un defecto celular primario que interfiere en la supervivencia celular pero sí por un fallo en el crecimiento axonal y en su mantenimiento.

En estos momentos hay estudios terapéuticos en fases iniciales en modelos de ratón:

- 1- up-regulation de la expresión de proteína SMN del gen SMN2.
- 2- up-regulation del transporte de mRNA por el axón y síntesis proteica local en la presinapsis para compensar los déficits funcionales causados por una deficiencia en SMN.

### **EXPERIMENTACIÓN EN REGENERACIÓN AXONAL, COMPENSACIÓN DEL CRECIMIENTO DE NEURITAS Y CUBRIMIENTO FUNCIONAL EN MÉDULA ESPINAL DAÑADA DE MAMÍFEROS ADULTOS.**

A pesar de que el sistema nervioso central en adultos tiene cierta estabilidad, se pueden observar procesos compensatorios en médula espinal en respuesta a diferentes daños.

Anticuerpos contra factores inhibidores de crecimiento axonal producen una disminución de esta característica inhibitoria *in vitro*.

En experimentos *in vivo* sucede lo mismo y las ramas axonales pueden crecer hasta 1cm, cuando lo normal es que crezcan hasta 1mm.

Estos animales muestran un aumento funcional en actividad motora y funciones sensoriales.

Movimientos de precisión en manos y dedos fueron restaurados en un alto nivel en animales tratados durante 4 semanas con anticuerpos anti-Nogo-A intratecal.

Además del crecimiento regenerativo del axón a larga distancia, se observó un aumento compensatorio del crecimiento de fibras intactas de sistemas del tracto espinal diferentes.

Estos estudios apuntan a un mayor nivel de plasticidad del SNC del adulto incluyendo la médula espinal de lo que se suponía. El inhibidor del crecimiento de neuritas Nogo-A parece jugar un papel crucial en la restricción de esta plasticidad en cortas dimensiones, un mecanismo que debe servir para estabilizar el SNC central normal del adulto

### **GENÉTICA DE ENFERMEDADES DE MOTONEURONAS: ¿DÓNDE NOS ENCONTRAMOS AHORA?**

Las enfermedades esporádicas tienen un fondo genético que provoca que las motoneuronas sean susceptibles.

Múltiples factores tanto genéticos como ambientales afectan a lo largo de la vida.

Las nuevas técnicas en terapia génica y silenciamiento de RNA deben llevarnos al descubrimiento de nuevos tratamientos.

### **MUTACIONES DE ESPASTINA EN SÍNDROMES ESPORÁDICOS DE MOTONEURONA SUPERIOR DE APARICIÓN TARDIA.**

La causa más común de la paraparesis espástica hereditaria (PEH) pura son mutaciones en el gen de la espastina (SPG4), representan el 40% de los pacientes.

Los objetivos de este estudio son descubrir como las mutaciones de la espastina están presentes en pacientes con esclerosis lateral primaria (ELP) y PEH.

Se estudiaron 99 pacientes alemanes con síndrome de motoneurona superior esporádica de aparición tardía inexplicable y sin historia familiar de PEH.

52 de estos pacientes tenían implicación bulbar y brazo sintomático, lo que sugiere que padezcan ELP. Los otros 47 pacientes solamente tenían síntomas en las piernas lo que lleva a un fenotipo de PEH pura.

Se encontraron 6 mutaciones de las cuales 4 eran nuevas, en el grupo de los pacientes con PEH. Se encontró otra mutación nueva en un paciente con un síndrome tetrapiramidal y pseudobulbar de progresión rápida y como consecuencia con una progresión hacia ELA.

Estos estudios muestran que las mutaciones en espastina es una causa relativamente frecuente en paraparesis espástica esporádica pero no en casos de ELP.

El caso de la mutación encontrada en un paciente con ELA sugiere un papel importante de mutaciones en espastina en la patogénesis de ELA.

### **MUTACIONES DE VAPB EN ELA**

El gen implicado en ELA8 se encontró en el cromosoma 20q y codifica para una proteína de membrana asociada a vesículas, el gen de proteína B asociada a sinaptobrevina (VAPB). Se encontró una mutación missense en un paciente brasileño con ELA de rápida progresión.

VAPB tiene un dominio de unión a microtúbulos que interacciona con vesículas de membrana.

Se analizaron 100 muestras de pacientes con ELA esporádica y 69 familiar de Norteamérica y Francia.

Se encontró una delección de 3 pares de bases y una mutación missense. Ninguno de estos cambios se encontró en 192 individuos control. Las mutaciones se hallan en regiones conservadas del gen VAPB.

Este estudio muestra la presencia de mutaciones de ELA adicionales en el gen VAPB. Las mutaciones se encontraron en poblaciones alejadas de la mutación brasileña inicial.

Ahora hay que determinar cómo estas mutaciones están relacionadas con la patogénesis de la enfermedad.

### **SEGREGACIÓN DEL HAPLOTIPO TAU EN ELA**

Dos haplotipos muy extendidos han sido descritos a lo largo del gen humano *tau*.

El haplotipo H1 más común está sobre representado en individuos con demencia frontotemporal (DFT), y otras enfermedades.

El polimorfismo CA3662 está asociado a complejo de Guam ELA-Parquinsonismo demencia.

Se sospecha que el gen *tau* es un locus susceptible en ELA.



Para probar la hipótesis de que la posesión del haplotipo H1 confiere susceptibilidad al desarrollo de ELA se han caracterizado los haplotipos de 791 individuos con ELA esporádica y 622 controles de 3 poblaciones independientes.

No se han encontrado diferencias significativas entre enfermos y controles. El genotipo H1 en homocigosis estaba sobre representado en individuos con ELA esporádica en una población con respecto a la población control.

Esto sugiere que el locus *tau* no es un significativo factor de riesgo para ELA, de todos modos, el estado H1 en homocigosis debe conferir susceptibilidad para ELA+DFT.

### **INCIDENCIA ELEVADA DE LA VARIACIÓN DE HFE H36D, PERO NO DE C282Y NY C65S, EN PACIENTES CON ELA ESPORÁDICA DE ORIGEN ITALIANO**

Se describieron niveles elevados de hierro en la médula espinal de pacientes de ELA, lo que lleva a la hipótesis de que la presencia de hierro en motoneuronas espinales las hace susceptibles a degeneración tipo ELA vía producción de radicales libres hidroxilo de peróxido de hidrógeno generados por la superóxido dismutasa de Cu/Zn (SOD1). El gen HFE en el cromosoma 6 está relacionado con la regulación de hierro. Mutaciones en la región codificante causan Hemocromatosis Hereditaria (HH).

En la población sana de origen italiano la frecuencia alélica para la mutación C282Y es 0.5%, 12% para H63D y 1.1% para la mutación S65C.

Se quiere demostrar cómo una mutación en el gen HFE puede representar un factor de riesgo para ELA.

Esta investigación demuestra una asociación significativa de ELA y la variación H63D en el gen HFE en una población italiana, apoyando la hipótesis de que la alteración del metabolismo del hierro debe conferir susceptibilidad a padecer enfermedades neurodegenerativas tales como ELA.

### **UN NUEVO LOCUS EN EL CROMOSOMA 9P PARA ENFERMEADES DE MOTONEURONAS (EMN) FAMILIARES Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL (DFT) IDENTIFICADO USANDO TÉCNICAS DE MICROARRAYS.**

## **Artículos de interés**

### **Traducción Francisco Sánchez Madrid**

información sobre la Reunión Anual de Neurología de USA que ha tenido lugar este mes. (Su web es: <http://apu.sfn.org/am2005/index>)= Neuroscience 2005 SFN Annual Meeting.

Se han estudiado 9 miembros con DFT en una gran familia inglesa que no comparten el fenotipo de ELA6. Se les extrajo el DNA genómico y se realizó hibridación en array.

No hubo resultados positivos en cromosoma 21, sin embargo se encontraron resultados positivos en el cromosoma 9.

En alelos cruzados los individuos no están afectados.

Se encontraron finalmente 3 genes implicados: Bag1, Kif24 y Dinactina 3.

## **SESIÓN POSTERS**

Los posters y comunicaciones presentadas por profesionales españoles en el 16º Simposium Internacional en ELA/EMN y en la Reunión de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN fueron:

- COMPLICATIONS IN QUANTITATIVE MUSCULAR ASSESSMENT (QMA) FOR ALS PATIENTS. Minaya F, Valera F, Marín S, Medina F, Mora J & Salas T.
- DESIGN OF AN INFORMED CONSENT DOCUMENT FOR QUANTITATIVE MUSCLE ASSESSMENT (QMA) IN PATIENTS WITH ALS. Marín S, Valera F, Minaya F, Valera MA, Mora J & Salas T.
- DO ALS PATIENTS CARRY OUT PHYSIOTHERAPY SPECIFIC RESPIRATORY MUSCLE TRAINING CORRECTLY?. Valera F, Marín S, Minaya F, Valera MA, Mora J & Salas T.
- CLINICAL AND NEUROPATHOLOGICAL STUDY OF A SERIES OF ALS-DEMENTIA SÍNDROME PATIENTS: ANALYSIS OF OUR EXPERIENCE. Gamez, Ortega\_Aznar A, pujadas F, Corbera M, Jacas C, Muñoz X & Alvarez-Sabin J.
- VISIT TO PERU (FUNDELA). Salas T.
- ALS GLOBAL DAY 2005 (FUNDELA). Salas T.

NOTA: Estos posters y comunicaciones serán colgadas con posterioridad en nuestra página web.

" Los científicos presentaron varios candidatos posibles como nuevas estrategias terapéuticas para ELA/EMN en la Reunión Anual de la Sociedad para la Neurología en Washington.

En una presentación de Cartel, una compañía biotecnológica alemana ofreció los resultados obtenidos en un modelo de ratón mutante para SOD1. El factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-g-csf) puede mejorar el funcionamiento motor de estos ratones. El G-g-csf es un estimulante del sistema inmune que se utiliza para mantener los niveles de leucocitos en tratamientos con quimioterapia. Resultados similares en Parkinson, están conduciendo a la compañía a investigar el potencial neuroprotector en varios desórdenes neurológicos.

Los investigadores de Sanofi-Aventis en Francia han manifestado que una droga similar a las *benzodicepinas*, parece ayudar en un modelo animal de ELA/EMN. Según se manifiesta en el Cartel, la droga mejoró el movimiento en ratones transgénicos SOD1 aunque no prolongó la supervivencia.

Copaxone, usado en el tratamiento de EM que había demostrado un cierto potencial terapéutico en ELA/EMN, no se ha demostrado eficaz en un modelo de ratón para SOD1, según los resultados presentados por Natalie P y J Rothstein, de la U. de Johns Hopkins, Baltimore. Fue probado con varias dosis e intervalos pero no surtió efecto sobre la supervivencia de los ratones ni el comienzo de la enfermedad.

Científicos de Wyeth en Princeton, New Jersey, expusieron que neutralizando una molécula que retarda el crecimiento muscular se producían aumentos significativos en la masa muscular y en la fuerza de ratones mutantes SOD1. Inhibiendo, mediante anticuerpos, el regulador distrofina, se retardaba la atrofia muscular y la pérdida de motoneuronas en la médula espinal. No se producía ningún aumento significativo en la supervivencia de los ratones pero puede ser útil para mejorar la calidad de vida de pacientes con ELA/EMN. "

#### **EFFECTOS NEUROPROTECTORES DEL INHIBIDOR DE LA COX2, CELECOXIB, FRENTE AL DAÑO DE MACROFAGOS ESTIMULADOS POR LPS.**

**Traducción: Dr. Francisco Sánchez Madrid**

Publicado: 25/7/05.

Revista: Acta Farmacológica China.

Autores: Huang Yong et al.

Centro: Instituto de Materia Médica, Departamento de Farmacología. Shanghai. Instituto de Ciencias Biológicas de la Academia China de las Ciencias. Escuela Graduada de la Academia de Ciencias China. Shanghai. China. Extracto.

**Objetivos:** establecer un modelo de motoneurona dañada y determinar los efectos neuroprotectores y su posible mecanismo de acción del inhibidor de la COX2, celecoxib, en este modelo.

**Método:** después de estimular los macrófagos con LPS e IFN-gamma en presencia y ausencia de celecoxib durante veinticuatro horas, el sobrenadante de macrófagos estimulado fue transferido a un cultivo de líneas celulares NSC34.

Después de que los macrófagos fueron estimulados con LPS e IFN-gamma durante 12-24h, se determinaron por RIA, fluorescencia e inmunoadsorción, la liberación por los macrófagos de la PGE2, NO, IL-1beta, ROS y TNF-alfa.

Los niveles de mRNA de la COX2, de la iNOS, TNF e IL-1beta, fueron determinados en los macrófagos por reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa después de que fueran estimulados durante 6-12h.

**Resultados:** el sobrenadante de macrófagos murinos estimulados con LPS inducía la muerte de las NSC34, mientras que el celecoxib las protegía de su toxicidad. Los aumentos en la liberación por parte de los macrófagos de PGE2, NO, TNF-alfa e IL-1beta inducidos por los LPS, fueron atenuados con un pretratamiento con celecoxib. Sin embargo, el celecoxib no mostraba efecto sobre los niveles de ROS y de INF-gamma en los macrófagos. Los niveles de mRNA de COX2, iNOS, TNF-alfa e IL-1beta de los macrófagos estimulados con LPS, se encontraban reducidos (excepto COX2) cuando eran pretratados con celecoxib.

**Conclusión:** un modelo *in vitro* de motoneurona dañada fue establecido usando la toxicidad de macrófagos murinos estimulados con LPS. En este modelo en celecoxib tiene efecto neuro- protector al inhibir la liberación de elementos neurotóxicos por los macrófagos activados.

#### **LAS MITOCONDRIAS Y LA ELA, UNA RELACIÓN SOSPECHOSA.**

**Dr. José Clement Serrano, Biólogo  
Dpto. de Biología Celular  
Universidad Complutense de Madrid.**

Las mitocondrias, son las fábricas de energía de las células, les proporciona el poder realizar sus funciones vitales para poder sobrevivir dentro de un ordenado control en un organismo pluricelular. Estos orgánulos conservan determinada independencia dentro del control celular. Pero algunas veces se producen problemas debido a alteraciones metabólicas o a defectos o susceptibilidades en su ADN.

Existen evidencias que indican que el mal funcionamiento de las mitocondrias puede estar implicado en el desarrollo de la ELA. Además de tener un papel esencial en la regulación del metabolismo y de las vías de apoptosis, se observan anomalías de tipo bioquímico y morfológico en mitocondrias de pacientes de ELA en exámenes post mortem. En experimentos realizados con ratones mutantes para la SOD1, la patogénesis está causada por la mutación de esta enzima. Trabajos de localización molecular sitúan esta proteína en la mitocondria donde se acumula en

forma de agregados que pueden ser los causantes de las alteraciones observadas.

Otra alteración se asocia con células gliales, los astrocitos que acompañan a las neuronas. Se ha observado que, cuando la mitocondria de las neuronas motoras empiezan a vacuolarse masivamente, se inicia una fuerte astrogliosis.

Este fallo en el funcionamiento de las mitocondrias causa muerte neuronal al sufrir excitotoxicidad mediada por iones calcio por el incremento en la generación de superóxidos, y por tanto, activarse las vías de apoptosis.

Estos cambios en las mitocondrias humanas han sido descritos no sólo en la ELA de origen familiar, sino también en las de tipo esporádicas. También han sido estudiados en ratones modelos para la enfermedad (SOD1). Numerosos estudios indican que dichas alteraciones ocurren en las neuronas antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Ello indicaría que podría tratarse de una de las causas que en conjunto pueden desembocar en el inicio de una ELA.

Un ejemplo de mal funcionamiento es un estudio realizado recientemente de vías apoptóticas inducidas por la expresión de la enzima SOD1 en la ELA familiar. En uno de los casos está mediada por la proteína Apaf1, una proteína implicada en el desarrollo neural. Se utilizaron diferentes líneas de ratones mutantes para la SOD1 y se estudió su expresión. Observaron que eliminando la expresión de Apaf1 se impedía la muerte neuronal. Y a la vez, se interceptaba la activación de la cascada de caspasas, evitando la apoptosis y simultáneamente disminuía el descenso del citocromo c. También se impedían las alteraciones morfológicas y bioquímicas de las mitocondrias provocadas por la producción de peróxidos.

Todas estas alteraciones que ocurren en las mitocondrias afectan especialmente a las neuronas motoras por su elevado metabolismo y su continua acción en la transmisión del impulso nervioso. Esta situación especial dentro del conjunto de las células en los tejidos corporales, es quizá, una de las razones o la razón principal por la que la ELA pueda afectar, en un principio, principalmente a las neuronas de tipo motor voluntario.

Las neuronas son especialmente sensibles a la entrada de iones calcio en su citoplasma y en especial a la señalización de multitud de cascadas enzimáticas en el interior de las mitocondrias. Si se comparan las neuronas que son vulnerables al progreso de la ELA con las que son resistentes, se puede comprobar que las primeras tienen una capacidad menor de tampón para iones calcio, lo que provoca un fuerte impacto en las cascadas metabólicas de las mitocondrias. Ello hace tener a estas neuronas un alto riesgo de ser afectadas. En condiciones fisiológicas, los

mecanismos tamponadores de iones calcio facilitan la relajación en las motoneuronas durante los pulsos de actividad rítmica en su funcionamiento. Sin embargo, en condiciones patológicas, la bajada en la actividad de los mecanismos tamponadores causan un daño acelerado en un círculo vicioso de daño mitocondrial afectando a la regulación de iones calcio y al daño excitotóxico.

No debemos olvidar otras mitocondrias que son afectadas en el transcurso de la ELA, como pueden ser las que se encuentran en la musculatura voluntaria de un enfermo. También se ven alteradas. Se han hecho estudios en los que se observaron distintos parámetros de la mitocondria como por ejemplo el radio mitocondrial, su ADN, la actividad de la citrato sintasa y las enzimas de la cadena respiratoria en pacientes de ELA. Los resultados indican una reducción de la actividad oxidativa en las fibras musculares, así como alteración de los parámetros observados. Sin embargo, estas alteraciones no son típicas de la ELA, dándose en cualquier patología nerviosa que afecte a los músculos. Ello indica que en los músculos no se inicia la enfermedad, sino sus efectos, como ya se sabía.

Las mitocondrias pueden ser la clave para poder solucionar en parte el desarrollo de la ELA. Queda mucho por conocer de estos asombrosos orgánulos celulares, sobre todo en las neuronas motoras donde tienen un papel fundamental por su elevado metabolismo. Quizá al avanzar en su conocimiento se podrán identificar causas que intervengan en el desarrollo de la enfermedad y sea más factible emplear nuevas dianas terapéuticas para corregir el problema.

#### Referencias:

- Cozzolino M, Ferri A, Ferraro E, Rotilio G, Cecconi F, Carri MT. Apaf1 mediates apoptosis and mitochondrial damage induced by mutant human SOD1s typical of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2005 Jul 18
- Hervias I, Beal MF, Manfredi G. Mitochondrial dysfunction and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2005 Dec 21
- Krasnianski A, Deschauer M, Neudecker S, Gellerich FN, Muller T, Schoser BG, Krasnianski M, Zierz S. Mitochondrial changes in skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic atrophies. *Brain.* 2005 Aug;128(Pt 8):1870-6.
- Levine JB, Kong J, Nadler M, Xu Z. Astrocytes interact intimately with degenerating motor neurons in mouse amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Glia.* 1999 Dec;28(3):215-24.
- Von Lewinski F, Keller BU. Ca<sup>2+</sup>, mitochondria and selective motoneuron vulnerability: implications for ALS. *Trends Neurosci.* 2005 Sep;28(9):494-500.
- Manfredi G, Xu Z. Mitochondrial dysfunction and its role in motor neuron degeneration in ALS. *Mitochondrion.* 2005 Apr;5(2):77

## Hoja de Colaboración con FUNDELA

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

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

Este proyecto de Investigación coordinado tiene como objetivos principales:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nombre: .....NIF:.....

Dirección:.....

CP/Ciudad/Provincia:.....

Teléfono/s:..... E-mail:.....

**Firma:**

**Fecha:**

*FUNDELA CONSIDERARÁ PUBLICAMENTE A PERSONAS O ENTIDADES COMO:*

*Amigo/a: En donaciones hasta 1.000 Euros*

*Benefactor/a: En donaciones hasta 3.000 Euros*

*Benefactor/a Mayor: En donaciones hasta 10.000 Euros*

*Protector/a: En donaciones hasta 30.000 Euros*

*Protector/a Mayor: Donaciones hasta 100.000 Euros*

*Mecenas: En donaciones superiores*

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