

MODELO ANIMAL PARA IDENTIFICAR COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA ESPORÁDICA

Descripción

Un grupo de investigación de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), junto a investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha establecido un modelo animal que reproduce la sintomatología de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) esporádica, de manera que la enfermedad aparece y se desarrolla de forma lenta. Por tanto, se dispone de **una nueva herramienta para estudiar la efectividad de principios activos con posibilidad de constituir tratamientos eficaces frente a la ELA esporádica**. La UCM y el CSIC han presentado una solicitud de patente para proteger el nuevo modelo animal y el método de análisis de la efectividad de los fármacos, y buscan empresas interesadas en adquirir los derechos de explotación de dicha patente.

Cómo funciona

El nuevo modelo animal desarrollado por la UCM y el CSIC se basa en ratas a las que se administra un aminoácido neurotóxico, el β -N-metilamino-L-alanina (L-BMAA), siguiendo unas dosis y pautas que se han establecido para reproducir los síntomas de la ELA.

En su forma libre, el L-BMAA y su aducto carbamiloado, pueden mediar degeneración neuronal mediante un mecanismo regulado por la activación de los receptores de aminoácidos excitatorios. La forma β -carbamato del L-BMAA es semejante al glutamato e interacciona con sus receptores celulares. Se ha propuesto que el mecanismo de neurotoxicidad del L-BMAA se basa en tres aspectos: 1) la acción directa sobre los receptores NMDA, 2) la activación de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR5 y mGluR1) y 3) la inducción de estrés oxidativo. Para determinar el nivel de afectación de los animales tratados con el L-BMAA, se ha desarrollado una escala de evaluación neurológica, basada en la deambulación, el test de suspensión por la cola y el test de fuerza.



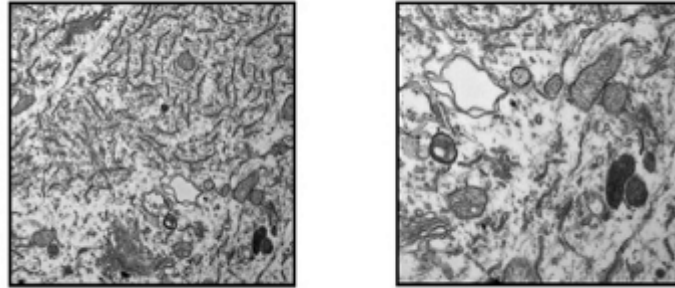
Test de fuerza y test de suspensión por la cola.

Se ha verificado la validez del modelo mediante diferentes pruebas:

- Estudios de microscopía electrónica con los que se ha confirmado la afectación de las motoneuronas y se han observado, en los animales tratados con L-BMAA, signos coincidentes con los de los enfermos de ELA;
- Análisis bioquímicos han mostrado niveles elevados tanto de GSK3 β como de formas de alto peso molecular y fragmentos truncados de TDP-43 en sistema nervioso central de los animales tratados con L-BMAA; ensayos realizados mediante HRMAS (*High Resolution Magic Angle*) con los que se ha podido detectar y cuantificar la neurodegeneración a través del análisis de determinados metabolitos presentes en el parénquima cerebral (metabolitos cuyo estudio ha sido utilizado anteriormente en ensayos realizados en enfermos de ELA).

El único modelo animal de ELA que existía hasta ahora se basa en ratas deficientes en un gen implicado en la ELA familiar (variedad de la enfermedad que afecta al 5-10% de los pacientes de ELA). Estas ratas sufren una rápida aparición de los síntomas, alcanzando un estado irreversible de la patología en tiempo muy corto, lo que dificulta el ensayo de moléculas potencialmente terapéuticas. En cambio, el nuevo modelo, **al conseguir que la sintomatología aparezca progresiva y lentamente**, permite ensayar principios activos potencialmente terapéuticos a lo largo de la evolución de la enfermedad y comprobar si revierten o frenan los síntomas.

Las personas enfermas tienen a su disposición una serie de medicamentos para poder combatir los síntomas que acompañan a la enfermedad, pero todavía **no existen fármacos con una capacidad terapéutica suficiente para frenar o revertir los síntomas** que provoca. De ahí la importancia del nuevo modelo animal de ELA, que facilita el estudio de principios activos que podrían constituir herramientas terapéuticas frente a esta enfermedad.



Las imágenes corresponden a motoneuronas de la médula espinal de animales tratados, las cuales presentan fragmentación del retículo endoplásmico y desorganización mitocondrial.

Ventajas

El modelo que se presenta aquí es el único modelo animal de ELA esporádica, variedad que afecta a más del 90% de todos los pacientes de esta enfermedad. La principal diferencia que presentan los animales tratados con L-BMAA con respecto al modelo animal de ELA familiar es que los síntomas progresan lentamente, por lo que se puede apreciar de forma precisa la evolución de los mismos y el efecto de las posibles terapias.

Cabe destacar otros dos aspectos:

- Reproducibilidad del modelo: todos los resultados obtenidos de los diferentes análisis se pusieron de manifiesto en, al menos, el 90% de los animales tratados con L_BMAA;
- Facilidad para llevar a cabo ensayos *in vivo* en la rata.

¿Dónde se ha desarrollado?

El grupo que desarrolla esta investigación está dirigido por Rosa María Arahetes Portero. Se trata de un grupo multidisciplinar que se inició en el año 2009 con el objetivo de llevar a cabo un modelo de esclerosis lateral amiotrófica esporádica en rata. Los componentes de este grupo pertenecen a la Facultad de Ciencias Biológicas de UCM y al Instituto de Química Médica del CSIC. Todos los miembros de este equipo tienen una amplia experiencia investigadora y suman los conocimientos necesarios para haber desarrollado este modelo animal y para poder probar diferentes moléculas potencialmente terapéuticas.

Y además

Para proteger el modelo animal y el método para utilizarlo, se ha presentado una solicitud de patente ante la Oficina Española de Patentes y Marcas que aún está dentro del plazo en el que se puede solicitar su **extensión internacional a través de una solicitud PCT**.

La UCM y el CSIC están interesados en contactar con empresas que deseen adquirir una **licencia de explotación de la patente** que lo protege.

Las imágenes corresponden a motoneuronas de la médula espinal de animales tratados, las cuales presentan fragmentación del retículo endoplásmico y desorganización mitocondrial.

Investigadora responsable

Begoña Gómez Miguel: bgomezmi@bio.ucm.es
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I
Facultad de Ciencias Biológicas