

*IGF-I: Resultados en ratones
con diversos tipos de ataxia*

The vertebrate IGF trophic system

Family Members

Insulin
IGF-I, II and III
Relaxin1 and 3
Relaxin-like factor
INSL4-6

IGF-Receptors

Tyr-kinase receptors:

Insulin (IR)
IGF-I (IGF-IR)
IGF-II (IR-A)
? (IRR)

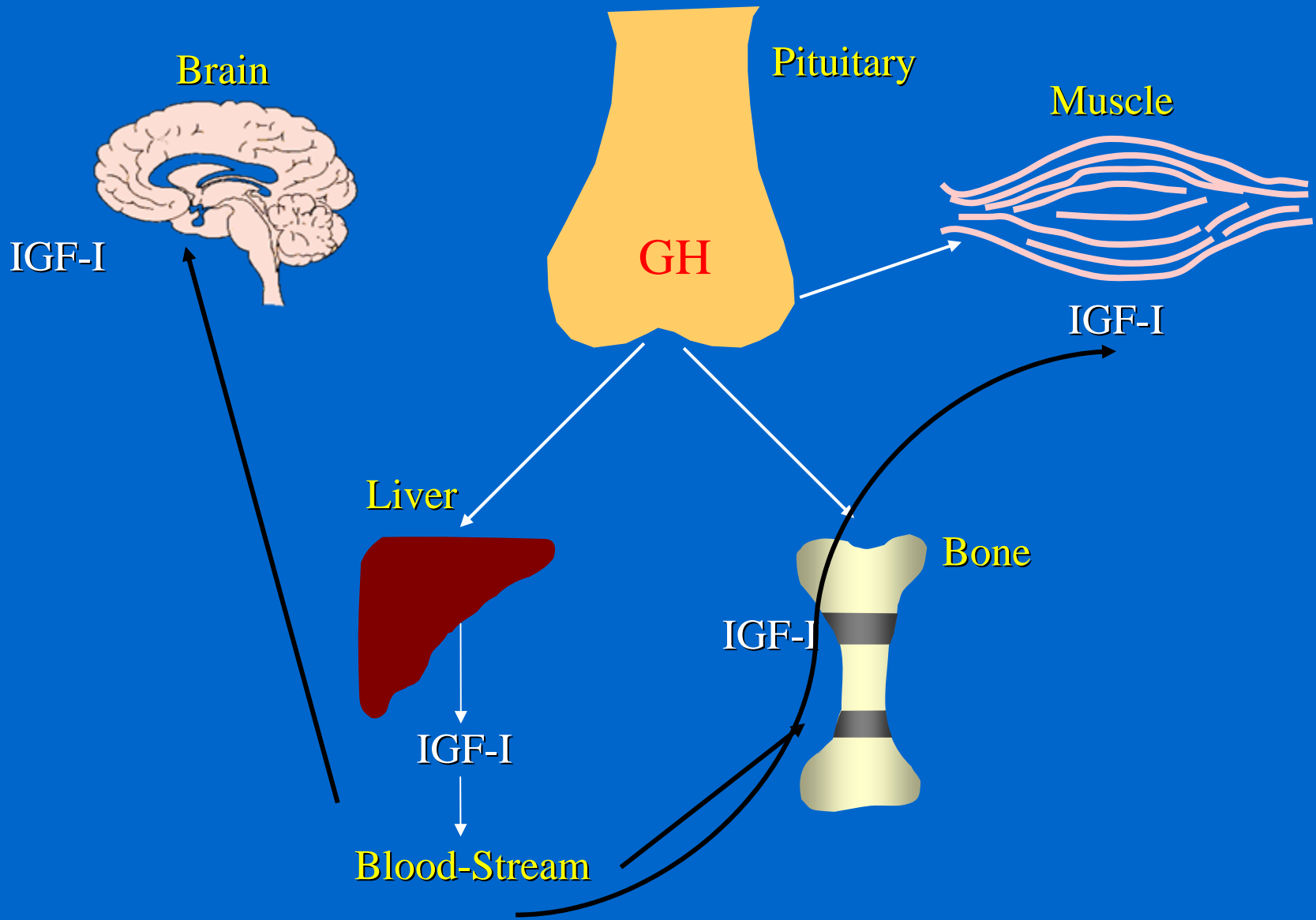
Non-signaling receptors:

IGF-II (Mannose-6-P)

IGF-Regulatory proteins

IGF Binding proteins (6 High affinity)
Ins-IGF Binding proteins (4 Low affinity)

THE GH - IGF-I AXIS



Circulating IGF levels are modified in human neurological diseases

DISEASE	IGF-I	INSULIN	BP- 1	BP- 2	BP- 3
CA	↓	↓	↑	-	↑
ALS	↓↑	↓	↑↓	↑	=
A -T	↑↓	↑	↓	↑	↓ =
C-M-T	↑	=	↓	↑	↓
MS	*↑ =	↓	=	*↑ =	=
Alzheimer	↑↓	↑	-	-	-
Stroke	↓	-	-	-	↓
Depression	↑	-	-	=	=
Spinal Cord Injury ^a	↓	-	-	-	-

CA:Cerebellar ataxia

A-T:Ataxia - telangiectasia

MS:Multiple sclerosis

- Not determined

ALS:Amyotrophic lateral sclerosis

C-M-T:Charcot Marie Tooth type 1A

^a In 30% of cases

* In relapsing-remitting stages

Animales que tengan degeneración de neuronas implicadas en control motor



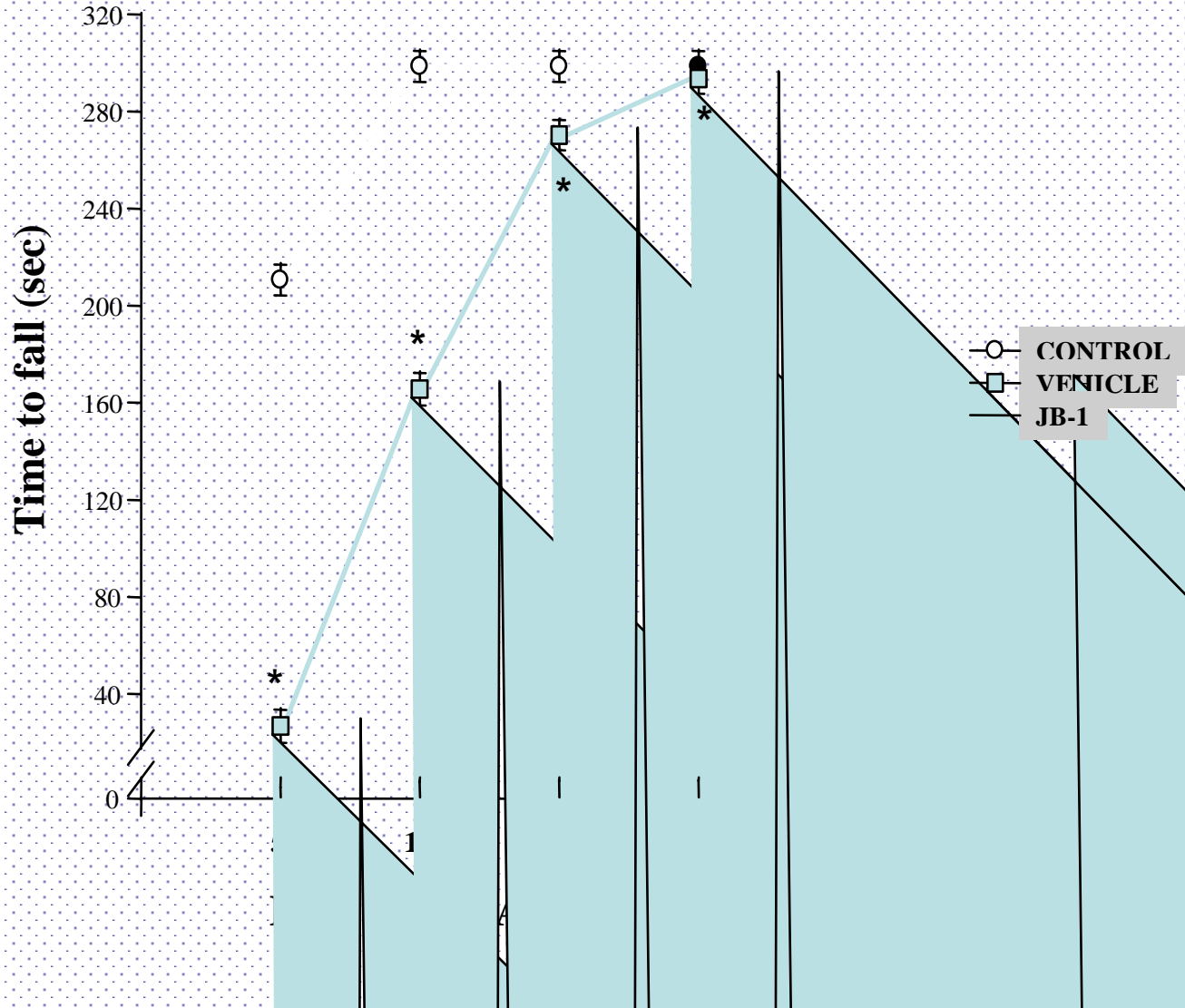
**Existen mutaciones espontaneas en roedores que producen ataxia:
lurcher, weaver, stargazer, pcd, leaner, shaker...etc**

Evaluation of motor coordination in laboratory rodents: the rota-rod apparatus

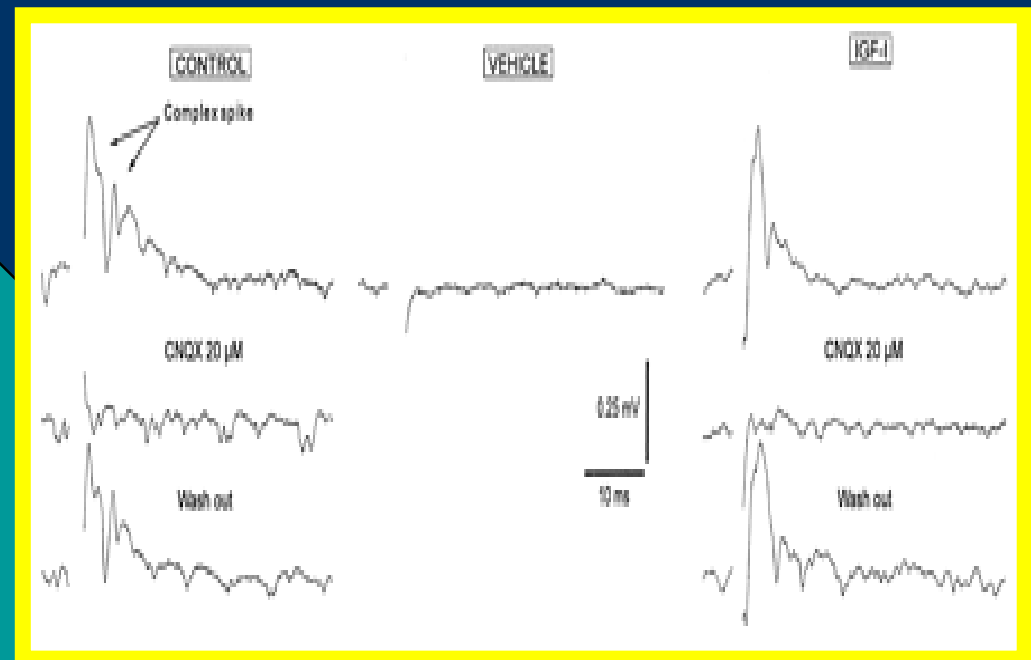
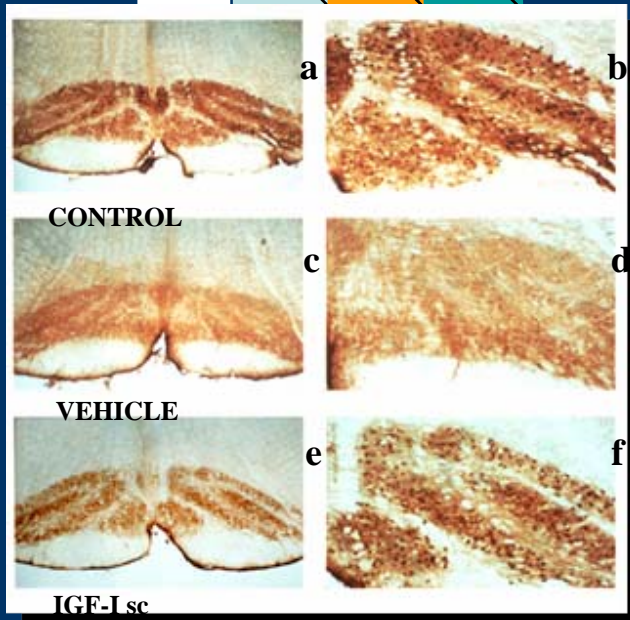
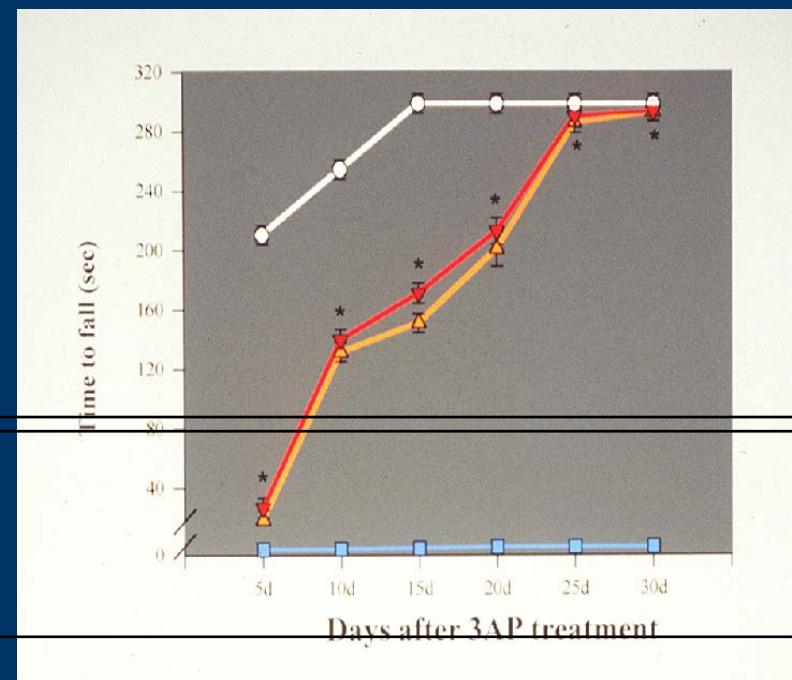
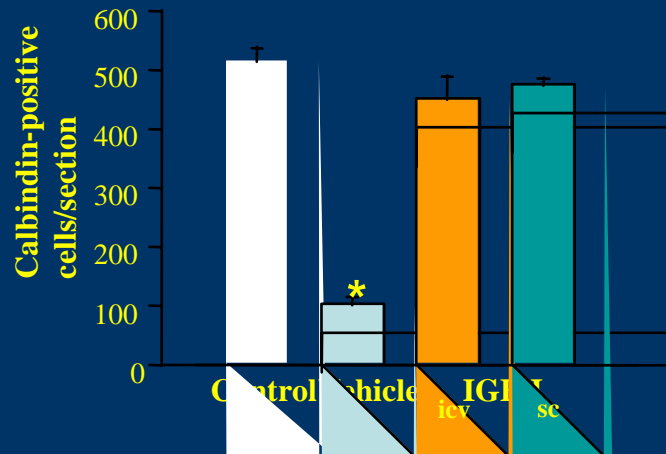
Lesión neurotóxica de circuitos cerebelosos: 3AP



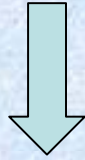
Motor coordination in JB-1-treated ataxic rats



Exogenous administration of IGF-I restores motor function in ataxic rats



Sin embargo, en al menos el 50% de los casos la ataxia tiene un origen genético



Etiología de la enfermedad

Enfermedades de tripletes

Estrategia seguida: insertar la mutación humana en ratones, imitar la pérdida de función por delección controlada



SCAs
Frda

Resultados:

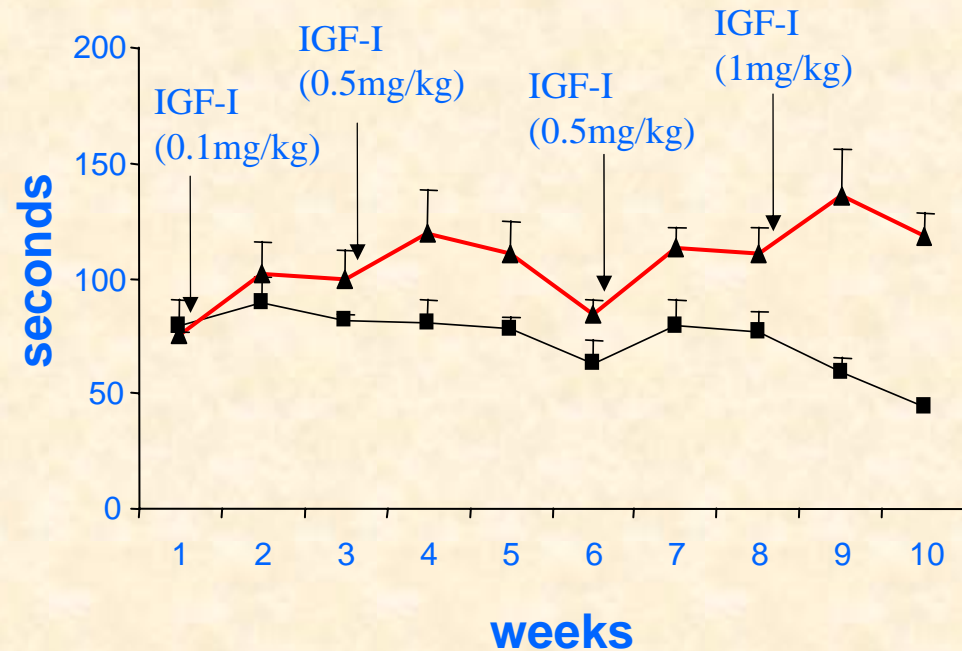
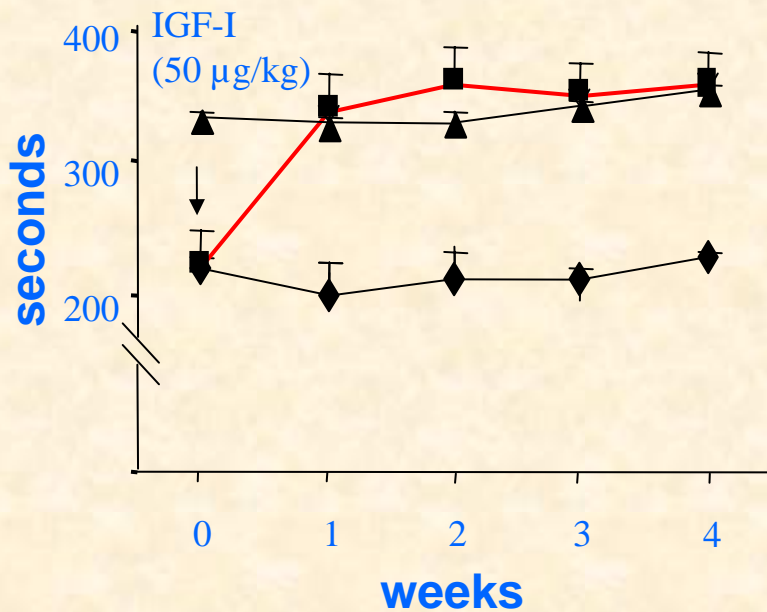
La expresión transgénica de proteínas humanas mutadas ha recreado en muchos casos la clínica humana

Limitaciones:

El KO para ATM no muestra síntomas obvios de neurodegeneración cerebelosa

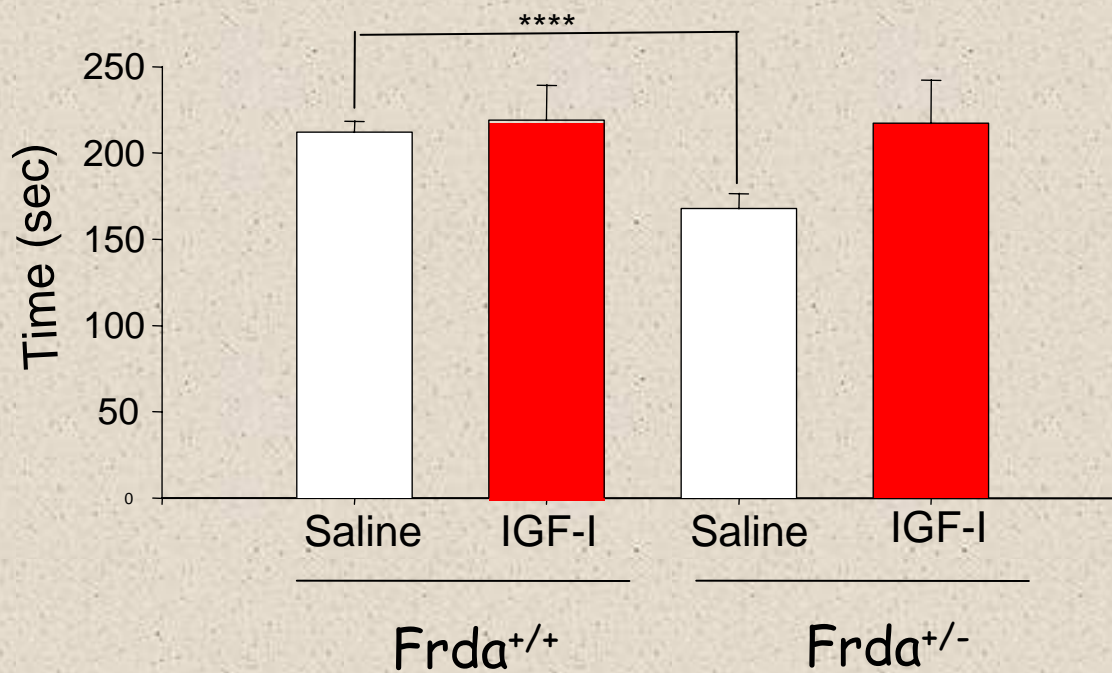
El uso de promotores célula específica es muy problemático en ataxias con degeneración amplia y difusa

IGF-I therapy in hereditary ataxia: the pcd (*Nna-1*^{-/-}) mouse



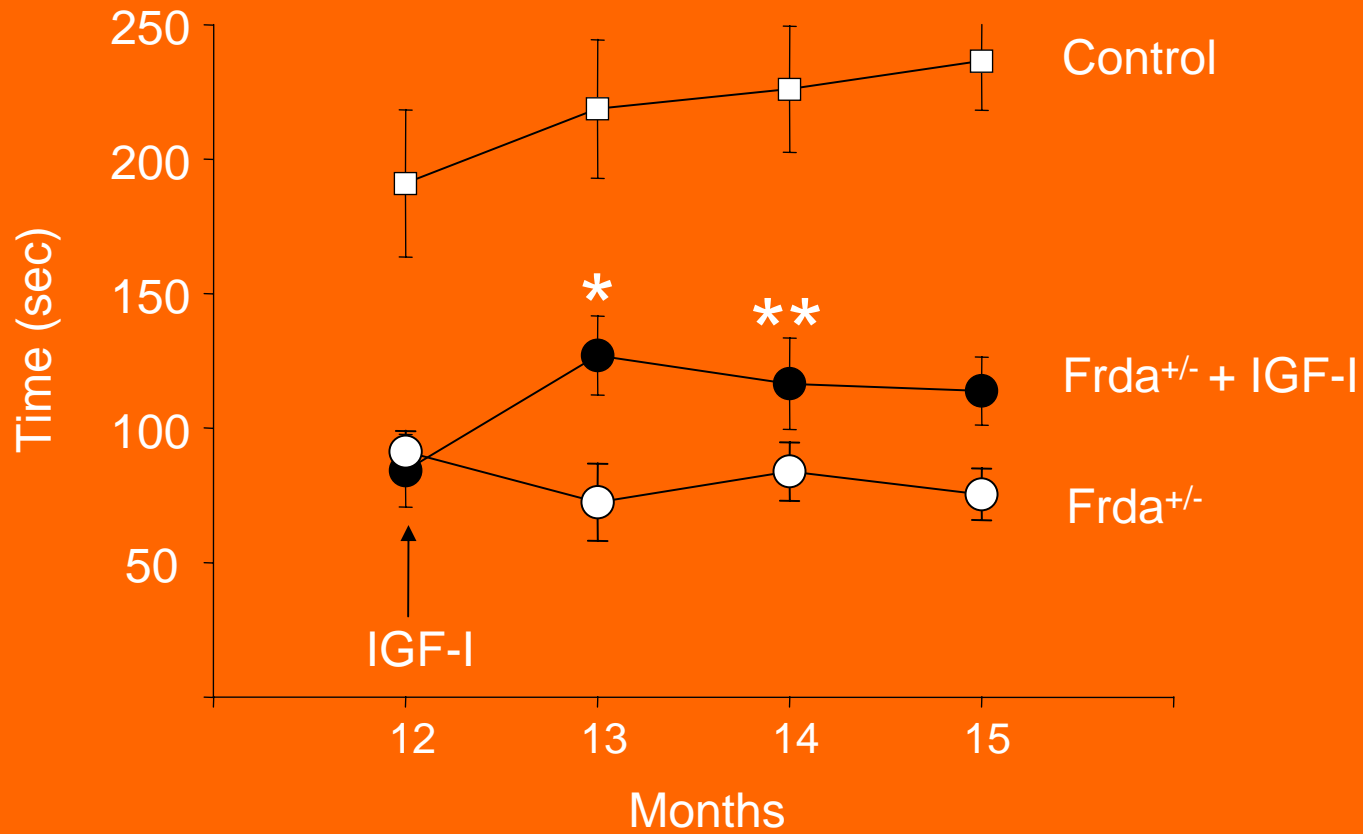
IGF-I therapy is also effective in the “Shaker” rat model (Tolbert et al., *Exp. Neurol.* 2003) and in the “Leaner” mouse model of inherited ataxia (Nahm et al., *Neurobiol. Dis.* 2003)

El IGF-I mejora coordinación motora en ratones heterocigotos jóvenes Frda (Cre/Lox)



****p<0.001

IGF-I in 1 year old Frda+/-



*p<0.05
***p<0.005

Therapeutic efficacy of IGF in models of cerebellar ataxia

Model	Efficacy
Chemical Lesion	+++
Pcd	++
Frataxin	+
SCA-1	+
Shaker	+
Leaner	+

+ Moderate
++ Good
+++ Excellent

Resumen.

Los modelos murinos constituyen la mejor herramienta a nuestro alcance para realizar estudios pre-clinicos de potenciales nuevas terapias