

FUNDELA

Boletín Científico 72

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos científicos referentes a los últimos avances de la investigación tanto clínica (estudios farmacológicos, con células madre, epidemiológicos) como básica (genética, proteínas, vitaminas, modelos animales, estudios de laboratorio, biomarcadores, biología humana celular y patológica), tratamientos sintomáticos y cuidados al paciente con ELA.

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

- **PROYECTO EUROPEO MINE: WWW.PROJECTMINE.COM**
- **MARCADORES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS.**
- **DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON DEMENCIA Y/O ENFERMEDAD DE MOTONEURONA FAMILIAR**
- **EVALUACION, ASESORAMIENTO Y APLICACIÓN DE AYUDAS TÉCNICAS DE APOYO PARA PACIENTES CON ELA: LOGOPEDIA, PRODUCTOS ORTÉSICOS Y SISTEMAS ALTERNATIVOS DE COMUNICACIÓN.**
- **APOYO PARCIAL A ENSAYOS CLÍNICOS: MASITINIV, Y TIRASEMTIV, FORTITUDE-ALS, ARICLOMOL**
- **CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN "POR UN MUNDO SIN ELA"**
- **BOLETIN CIENTIFICO**

Donaciones a entidades beneficiarias del mecenazgo (salvo programas prioritarios): Para tener derecho a esta deducción es indispensable poder acreditar la efectividad de la donación realizada mediante certificación expedida por la entidad donataria. Se indicará el importe de las donaciones que cumplan los requisitos recogidos en el apartado "[DONACIONES A LAS ENTIDADES E INSTITUCIONES PREVISTAS EN LA LEY 49/2002](#)".

IRPF	Personas jurídicas	Personas físicas
Primeros 150 €	35%	75%
Resto	35%	30%
Donaciones plurinacionales (importe o valor igual o superior a la misma entidad durante al menos los dos ejercicios anteriores) > 150€	37,5%	35%
Límite deducible del 10% de la base imponible o liquidable del contribuyente		

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

<http://www.fundela.es/colabora/donar/>

Colaboradores voluntarios de este número:

- Dra. María Teresa Solas (Bióloga, Universidad Complutense de Madrid. Vicepresidenta de FUNDELA)
- Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Unidad de ELA – Hospital San Rafael, Madrid)
- Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario La Paz, Madrid)
- Dra. María Luisa Fajardo (Epidemióloga. Consejería de Salud. Comunidad de Andalucía)

- Dra. Yolanda Campos (Científica titular del Instituto de Salud Carlos III. Madrid)
- Dra. Victoria Alonso (Científica titular del Instituto de Salud Carlos III. Madrid)
- D. Gerardo Alonso (Biólogo, Unidad de Patología Mitocondrial. Instituto de Salud Carlos III, Madrid)
- Dña. Maribel Matallanas. (Voluntaria FUNDELA)
- Dña. Marcela Giraldo (Gestión de Redes Sociales)
- D. Alejandro Nieto (Diseño gráfico, publicidad y web)

Sumario

EDITORIAL

PÁGINA 3

RESUMEN DE PONENCIAS ENCAL. TOURS 2019

PÁGINA 4 A 10

REUNIÓN CONSORCIO MinE en Amsterdam, Mayo 2019

PÁGINA 11

OTROS RESUMENES DE ARTICULOS

PÁGINA 12 A 14

Noticias

PÁGINA 15 Y 16

3º CONVOCATORIA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “POR UN MUNDO SIN ELA”

1. Desde el día 21 de junio (**DIA MUNDIAL DE LA ELA**), hasta el 2 de agosto de 2019 a las 24 horas, plazo de 30 días hábiles para presentar **las solicitudes a través del correo de FUNDELA: fundela@fundela.info**
2. El proyecto tendrá una duración de 1 año con una cuantía de 30.000 euros.
3. Los proyectos versaran sobre investigación básica y/o clínica en ELA contribuyendo al descubrimiento de tratamientos efectivos
Expondrán los objetivos a conseguir así como la adecuación económica para ello y el plan de trabajo a realizar a lo largo de la duración del proyecto. **Se emitirán informes trimestrales que se incorporaran a los boletines científicos en los que FUNDELA recoge la actualización sobre la investigación en ELA**
Se podrán financiar proyectos que ya están en marcha siempre que sean nuevos aspectos que no están cubiertos por la financiación actual y/o proyectos que necesitan financiación adicional
4. Se acompañara a las solicitudes un C.V. completo del Investigador Principal y abreviado de los últimos 5 años del resto del equipo
5. En la segunda quincena de Septiembre se hará pública la resolución de la adjudicación del proyecto en la web de FUNDELA que comenzara haciéndose efectivo el 21 de octubre mediante un convenio con la Institución donde el I.P. realice su investigación.
Será imprescindible la presentación de una carta o certificado donde dicha Institución acepte la firma del convenio si el proyecto fuera el adjudicatario
Se valorará la adecuación del C.V. del equipo investigador a las características de la convocatoria, la planificación de los objetivos y la relevancia en la contribución a la consecución de un tratamiento efectivo para la ELA
6. **LOS DOCUMENTOS A RELLENAR:** Estarán disponibles en la web de FUNDELA desde el día 21 de junio.

Esta convocatoria es posible gracias a las donaciones de personas jurídicas y físicas.

JUNTA DIRECTIVA FUNDELA

**#ALS/MNDWithoutborders
#ELA/EMNSinbarreras**

Los estudios que se resumen a continuación fueron presentados durante el congreso europeo sobre ELA organizado por ENCALS (European Network to Cure ALS) celebrado en Tours durante los días 15,16 y 17 de mayo. Este tipo de encuentros permite el intercambio de ideas entre jóvenes investigadores y reconocidos investigadores a nivel internacional, dando la oportunidad de compartir nuevas ideas y discutir sobre los avances logrados en el campo de la ELA.

RESULTADOS DEL ENSAYO FORTITUDE-ALS EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Cytokinetics, la compañía farmacéutica americana promotora del estudio, anuncia en nota de prensa los resultados del estudio FORTITUDE-ALS, un ensayo clínico de fase II con reldesemtiv en pacientes con E.L.A., presentados en la reunión anual de la Academia Americana de Neurología.

Resumen:

-El ensayo no alcanzó significancia estadística en el análisis del objetivo primario de eficacia.

-Los pacientes que tomaron reldesemtiv, en todas las dosis ensayadas, se deterioraron menos en su capacidad vital respiratoria SVC y en la escala funcional ALSFRS-R, que los pacientes que tomaron placebo, con diferencias clínicamente útiles crecientes con el tiempo.

-Las terminaciones tempranas y los efectos adversos serios, como medidas de seguridad y tolerancia, estuvieron equilibrados en todos los grupos de tratamiento del ensayo.

Diseño del estudio:

Un ensayo en fase II investiga los efectos de diferentes dosis de un fármaco en un grupo de pacientes y tiempo de observación limitada, para determinar primero la seguridad y luego la posible eficacia de las diferentes dosis. Si los resultados son alentadores, se determina la dosis más eficaz y más segura y se programa un ensayo fase III en un número alto de pacientes durante un año de tratamiento para un resultado definitivo sobre el fármaco.

El ensayo FORTITUDE-ALS fue en fase II, aleatorizado, doble ciego, de diferentes dosis, controlado por placebo, en estudio de grupos paralelos realizado en 458 pacientes de centros en EEUU, Canadá, Australia, y tres centros europeos (Dr. Van den Berg en Holanda, Dra. Hardiman en Irlanda, y Dr. Mora en España). Con 44 pacientes, cerca del 10% del total, el Hospital San Rafael de Madrid fue el centro con mayor número de pacientes participantes en este estudio.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria

en 4 grupos 1:1:1:1 para recibir bien 150 mg, 300 mg, 450 mg de reldesemtiv, o placebo, oralmente, dos veces por día durante 12 semanas. La variable primaria de eficacia (el parámetro determinado para medir la eficacia del fármaco) fue el cambio desde el inicio en el porcentaje previsto de la capacidad vital respiratoria lenta (SVC), una media de la función respiratoria, a las 12 semanas. Variables secundarias incluyeron el cambio en la puntuación de la escala funcional de la ELA (ALSFRS-R) y en la pendiente de deterioro del mega-valor de la fuerza muscular medida por dinamometría manual. También la incidencia y gravedad de efectos adversos, y las concentraciones de plasma de reldesemtiv en tiempos determinados a lo largo del ensayo.

Adicionalmente, se midieron variables exploratorias, como el efecto del reldesemtiv versus placebo en auto-mediciones de función respiratoria hecho en casa por el paciente con asistencia del cuidador, la progresión de la enfermedad por medio de la medición cuantitativa de las características del habla y de las habilidades para escribir en el tiempo, así como el cambio desde el inicio de la calidad de vida medida la escala ALSQ-5.

Resultados:

FORTITUDE-ALS no alcanzó significancia estadística en una pre-especificada relación dosis respuesta en su variable primaria de cambio desde inicio en la capacidad vital lenta (SVC) después de 12 semanas de tratamiento ($p=0.11$). Análisis similares de la escala funcional ALSFRS-R y de la pendiente del mega-valor de fuerza muscular dieron valores de p de 0.09 y 0.31 respectivamente. Sin embargo, los grupos de pacientes con las diferentes dosis de reldesemtiv se deterioraron menos que los pacientes con placebo en la SVC (-27%) y en la ALSFRS-R (-25%), con diferencias mayores y clínicamente útiles emergiendo con el tiempo.

Aunque el análisis dosis-respuesta para las variables primaria y secundarias no alcanzó significancia estadística al nivel de 0.05, un análisis post-hoc agrupando todas las dosis, mostró que los pacientes con reldesemtiv se deterioraron menos que los pacientes con placebo.

El ensayo mostró efectos a favor del reldesemtiv en todas las dosis ensayadas y tiempo de análisis, con magnitudes de efecto clínicamente útiles observadas a las 12 semanas tanto en la primera variable como en las secundarias. Las diferencias entre reldesemtiv y placebo en los valores de la SVC y la ALSFRS-R observadas después de 12 semanas de tratamiento eran todavía evidentes cuatro semanas después de la última dosis del fármaco en estudio.

La incidencia de terminaciones tempranas del tratamiento, de efectos adversos serios, y de efectos adversos clínicos fueron similares entre los grupos placebo y los grupos con las diferentes dosis del fármaco. Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, náusea y cefalea. La causa principal de terminación temprana en pacientes con placebo fue la progresión de la enfermedad.

En los pacientes con reldesemtiv fue la disminución de la filtración glomerular basada en la cistatina C y en relación a dosis. Elevaciones de transaminasas también se relacionaron con dosis usadas.

“Los resultados del FORTITUDE-ALS están entre los más impresionantes que hemos visto en un ensayo clínico de fase II en la ELA” dijo el Dr. Shefner, principal investigador internacional del ensayo. “Especialmente notorio son la consistencia y duración de los efectos observados en todos los grupos de dosificación del fármaco en las variables clínicamente útiles”.

“Aunque FORTITUDE-ALS no alcanzó el objetivo primario, estamos fortalecidos por los resultados del ensayo ya que validan más aún el potencial de la activación del músculo esquelético en el tratamiento de pacientes con ELA” dijo Fady I. Malik, Ph.D., vicepresidente ejecutivo de Investigación y Desarrollo de Cytokinetics. “Este ensayo fase II de reldesemtiv demostró consistencia del efecto según dosis, en las diferentes variables y en diferentes tiempos, y creemos que los resultados apoyan la progresión de reldesemtiv para futuros ensayos clínicos hacia el registro potencial”.

Sobre el reldesemtiv:

La contractibilidad del músculo esquelético es llevada a cabo por la sarcómera, la unidad fundamental de la contracción muscular esquelética, y una altamente ordenada estructura citoesquelética compuesta de varias proteínas clave. Entre ellas, la miosina es la proteína motora que convierte energía química en fuerza mecánica por medio de su interacción con la actina. Un paquete de proteínas reguladoras, que incluye la tropomiosina y varios

tipos de troponina, hacen la interacción miosina-actina dependiente de cambios en los niveles intracelulares de calcio.

Reldesemtiv, desarrollado por Cytokinetics, ralentiza la velocidad de liberación de calcio del complejo regulatorio de troponina de las fibras musculares esqueléticas rápidas, lo cual sensibiliza la sarcómera al calcio conduciendo a un incremento en la contractibilidad muscular.

Reldesemtiv ha demostrado actividad farmacológica que puede conducir a nuevas opciones terapéuticas para enfermedades asociadas con debilidad muscular y fatiga.

Reldesemtiv ha completado cinco ensayos clínicos fase I en voluntarios sanos, que evaluaron la seguridad, tolerabilidad, biodisponibilidad, farmacocinética y farmacodinámica del fármaco. Un ensayo fase II en pacientes con atrofia muscular espinal demostró que reldesemtiv incrementó las mediciones de resistencia y aguante musculares, consistente con su mecanismo de acción.

Dr. Jesús Mora. Unidad de ELA, Hospital San Rafael. Madrid - España

FARMACODINÁMICA Y EFICACIA EXPLORATORIA EN UN ESTUDIO DE DOSIS SIMPLE Y MÚLTIPLE DEL OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO (BIIB067) ADMINISTRADO EN PACIENTES CON ELA

El objetivo de este ensayo fue evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la farmacodinámica de un oligonucleótido antisentido (BIIB067) diseñado para reducir el ARNm de la superóxido dismutasa (SOD1) en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con mutación del gen SOD1.

Aproximadamente el 2% de los casos de ELA están relacionados con mutaciones de SOD1. Se han identificado más de 200 mutaciones de SOD1 con una variación sustancial en la tasa de progresión de la enfermedad. La toxicidad de SOD1 mutante es secundaria a la ganancia de función, lo que sugiere que la reducción de SOD1 puede ser terapéutica.

Este estudio es aleatorio, controlado con placebo y con tratamiento de dosis única (DU) y de dosis múltiples ascendentes (DMA). En la parte DMA del estudio, 50 participantes con mutación

de SOD1 confirmada fueron aleatorizados (por cada paciente con placebo había 3 con tratamiento) para recibir dosis de fármaco crecientes: 20, 40, 60 o 100 mg o placebo durante 12 semanas.

La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Se observaron aumentos dependientes de la dosis en las concentraciones del fármaco en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCF). También se observó una reducción estadísticamente significativa de SOD1 en LCF en la cohorte de 100 mg (n = 10) versus placebo (n = 12) (p = 0,002), sugiriendo una reducción sustancial de SOD1 en tejido del SNC. Este descenso, podría conducir a la preservación de las motoneuronas y al freno de la progresión de la enfermedad, aunque se necesitan más estudios para su confirmación.

Por otro lado se evaluaron escalas revisadas, capacidad vital lenta (SVC) y fuerza muscular en la cohorte de 100 mg frente al placebo. En los participantes con mutaciones de SOD1 aparejadas a una progresión rápida, se observó una mayor diferencia entre los grupos de 100 mg y placebo en estas medidas en comparación con aquellos con otras mutaciones. Los datos del declive funcional medido con la escala ALSFRS-R arrojó un descenso al día 85 de -1.1 en los grupos con tratamiento frente a un -5.3 del grupo placebo. En lo que se refiere a la SVC se observó una tasa de descenso a día 85 del -6.4 en los pacientes tratados frente a un -14.8 del grupo control.

Como conclusión, este primer informe de BIIB067 en pacientes con ELA debida a mutaciones en SOD1 demuestra la reducción de SOD1 en el LCF y apoya firmemente la investigación adicional de la eficacia del fármaco.

Referencias:

Timothy M. Miller, MD, PhD¹, Merit E. Cudkowicz, MD, MSC², Pamela Jean Shaw, MD, FRCP, FAAN³, Danielle Graham⁴, Stephanie Fradette⁴, Hani Houshyar⁴, Frank Bennett, PhD⁵, Roger M. Lane, MD, MPH⁵, Ivan Nestorov⁴, Laura Fanning⁴, Ih Chang⁴, Toby Ferguson⁴
¹Washington University ²Massachusetts General Hospital ³The University of Sheffield, Sheffield Inst for Translational Neuroscience ⁴Biogen ⁵Ionis Pharmaceuticals

MEDICINOVA LANZA UN ENSAYO EN FASE 2B/3 CON IBUDILAST PARA PACIENTES CON ELA

MediciNova ha lanzado el ensayo clínico Fase 2b/3 que explorará el potencial del ibudilast (MN-166) en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La compañía confía que el éxito de la prueba y los datos recopilados apoyarán la presentación de una nueva solicitud de medicamento y la aprobación de ibudilast para el tratamiento de la ELA.

Ibudilast es una pequeña molécula que fue diseñada

para inhibir la actividad de las enzimas PDE4 y PDE10 y de la proteína MIF. Se cree que este enfoque podría reducir la actividad de las células inmunitarias en el cerebro y aumentar la producción de factores neurotróficos que apoyan la supervivencia y el crecimiento de las células nerviosas que controlan el movimiento.

Se espera que pronto comience el reclutamiento de pacientes en EE.UU. Se reclutarán aproximadamente 150 participantes con ELA con discapacidad leve de no más de 18 meses, determinada por una puntuación de al menos 35 en la Escala Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R).

Los pacientes que estén en tratamiento con Radicava (edaravone) o Nuedexta (Dextrometorfano/quinidina) también podrán ser elegidos para participar en el estudio si suspenden los tratamientos tres meses antes de ingresar al estudio.

Los participantes iniciarán el tratamiento con Rilutek (riluzol) durante al menos 30 días, después de lo cual comenzarán a tomar 100 mg por día de ibudilast o un placebo durante un período de nueve meses. Durante el ensayo, los investigadores evaluarán el impacto de ibudilast en la progresión de la ELA y la discapacidad funcional de los pacientes mediante la determinación de los cambios en la puntuación ALSFRS-R al final del período de tratamiento. Además de este objetivo principal, también se evaluarán los cambios en la fuerza muscular, la calidad de vida y la función respiratoria de los pacientes, así como el perfil de seguridad y tolerabilidad del fármaco.

A esta terapia de investigación se le otorgó el estado de vía rápida y la designación de medicamento huérfano por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento de la ELA. Estas designaciones están destinadas a acelerar y respaldar su desarrollo clínico, revisión y posible aprobación.

Los beneficios de Ibudilast en ELA se han explorado en un ensayo en Fase 2 anterior (NCT02238626) en combinación con Rilutek. Los resultados mostraron que el tratamiento complementario con ibudilast podría mejorar significativamente la actividad funcional y la calidad de vida en pacientes con ELA en comparación con Rilutek solo. La terapia combinada también podría retrasar el empeoramiento de la enfermedad y mejorar las tasas de supervivencia.

MediciNova está explorando el impacto del ibudilast administrado solo en pacientes con ELA en un ensayo de fase 1/2 (NCT02714036). Este ensayo ya ha completado la inscripción de pacientes y está en curso.

Referencias:

https://alsnewstoday.com/2019/06/07/enrollment-starting-soon-in-phase-2b-3-trial-of-ibudilast-forals/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

PERFILES SÉRICOS DE MICROARN REVELAN LA IMPLICACIÓN DE FXR1 Y FXR2 EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Este trabajo fue el ganador del premio "ENCALS Young Investigator Award".

Este estudio supone la continuación otros anteriores llevados a cabo por el mismo equipo de investigadores, donde identificaron un descenso en suero de una batería de microARNs (los microARNs son pequeñas moléculas de ARN que se unen a las proteínas para modificarlas) en pacientes con ELA familiar, esporádica y aquellos portadores de alguna mutación que aún no habían desarrollado la enfermedad. Todos estos microARNs tenían la peculiaridad de compartir la misma secuencia de 5 nucleótidos (G*CGG; * = G, A o U), lo que indicaba una desregulación de una o varias proteínas de unión al ARN.

El propósito de este estudio fue identificar qué proteínas de unión al ARN interactuaban con los microARNs descubiertos, y saber si esas proteínas están desreguladas en la mayoría de los pacientes con ELA, independientemente de la mutación que portasen.

Mediante el uso de ensayos de pulldown, espectrometría de masas y validaciones bioquímicas, hallaron que 3 miembros de la familia de las proteínas "X frágil": FMR1, FXR1 y FXR2 interactuaban directa y específicamente con los microARNs asociados a la ELA. Además, inmunohistoquímicas realizadas en secciones de médula espinal de pacientes revelaron niveles de expresión aberrantes y agregados de FXR1 y FXR2.

Cultivos de motoneuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC en inglés) que portaban mutaciones en FUS (uno de los 4 genes más afectados en la ELA), mostraron una interacción de FXR1 con FUS y sugerían un papel de FXR2 en la formación de inclusiones tóxicas de FUS. En resumen, este estudio ha permitido relacionar los cambios en los niveles de microARNs en sangre con nuevos marcadores neuropatológicos del sistema nervioso central. Del mismo modo han verificado que probablemente la desregulación de las proteínas de la familia "X frágil" pueda ser utilizada como predictor temprano para mayoría de los pacientes con ELA, no obstante se deben realizar más estudios para esclarecer la contribución real de estas proteínas.

Referencias:

Axel Freischmidt(1), Anand Goswami(2), Katharina Limm(3), Vitaly L. Zimyanin(4), Maria Demestre(5), Karlheinz Holzmann(6), Anika M. Helferich(1), Priyanka Tripathi(2), Alfred Yamoah(2), Peter J. Oefner(3), Tobias M. Böckers(5), Eleonora Aronica(7), Dietmar R. Thal(8),

Peter M. Andersen(9), Albert C. Ludolph(1), Andreas Hermann(4), Joachim Weis(2), Jörg Reinders(3), Jochen H. Weishaupt(1).

(1) Department of Neurology, Ulm University, Ulm, Germany.

(2) Institute of Neuropathology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany. (3) Institute of Functional Genomics, University of Regensburg, Regensburg, Germany.

PROTEÍNAS DE UNIÓN AL ARN CON REPETICIONES DE HEXANUCLEÓTIDOS COMO MODIFICADORES DE LA TOXICIDAD POR ARN EN ELA CAUSADA POR MUTACIONES EN C9ORF72

La expansión de la repetición 'GGGGCC' en C9orf72 es la causa más frecuente en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Se han propuesto tres mecanismos causantes de la enfermedad derivados de dichas repeticiones: uno de pérdida de función del gen C9orf72 y dos de ganancia, resultantes del secuestro de proteínas de unión al ARN esenciales (toxicidad por ARN) o de la formación de proteínas de repetición dipeptídicas tóxicas C9orf72 (toxicidad DPR). Sin embargo, la contribución individual de cada mecanismo al desarrollo de la ELA aún no se ha dilucidado.

En este estudio, se utilizó un modelo de pez cebra con mutación en C9orf72 para identificar e investigar modificadores de la toxicidad del ARN a partir de proteínas candidatas de unión al ARN. Los modificadores se evaluaron mediante la sobreexpresión de los mismos mediante la inyección conjunta de ARNm que codifica estas proteínas de unión a ARN candidatas junto con ARN que contiene 90 repeticiones de 'GGGGCC'.

En la actualidad, se han descubierto cuatro nuevos modificadores potenciales, siendo hnRNPK el que muestra efectos de rescate más destacados. El análisis funcional de esta proteína descubrió dos dominios estructurales que son esenciales para modificar la toxicidad del ARN. Por lo tanto, esto sugiere que tanto la localización subcelular como el reconocimiento de ARN juegan un papel en el efecto observado.

Además, al silenciar el gen que codifica la proteína, la caída de hnRNPK da como resultado una ramificación aberrante y una longitud axonal reducida, lo que sugiere que hnRNPK también es esencial para el desarrollo del axón.

Además, datos preliminares muestran una mala localización citoplásmica de hnRNPK en las neuronas motoras derivadas de iPSC de pacientes (su localización normal es en núcleo), lo que respalda los resultados anteriores.

Estos hallazgos proponen a hnRNPK como una nueva y

prometedora diana para futuras investigaciones y validaciones en otros modelos de enfermedad, incluidas las neuronas motoras derivadas de iPSC de pacientes con C9orf72, modelos de ratón y tejidos postmortem.

Referencias:

Elke Braems (1,2), Valérie Bercier (1,2), Laura Fumagalli (1,2), Bart Swinnen (1,2,3), Philip Van Damme (1,2,3), Ludo Van Den Bosch (1,2).

(1) KU Leuven - University of Leuven, Department of Neurosciences, Experimental Neurology, Leuven, Belgium

(2) VIB, Center for Brain & Disease Research, Laboratory of Neurobiology, Leuven, Belgium

(3) University Hospitals Leuven, Department of Neurology, Leuven, Belgium.

SIRT2 ESTÁ SOBREEXPRESADA EN EL MODELO CELULAR NSC-34 Y CONTRIBUYE AL CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un desorden degenerativo caracterizado por la pérdida selectiva de motoneuronas. La mayoría de los casos diagnosticados se asocian a la denominada ELA esporádica, mientras que un 10% corresponde a la ELA familiar (transmitida genéticamente). Entre estos últimos, el 20% son debidos a mutaciones en el gen que codifica la proteína Cu²⁺/Zn²⁺ superóxido dismutasa (SOD1). Una característica de esta patología es la degeneración de las mitocondrias, lo que conlleva un incremento de las especies reactivas de oxígeno (EROs).

Sirtuína-2 (SIRT2) es una de las siete enzimas de la familia de las sirtuínas capaz de provocar cambios postraduccionales en proteínas mediante deacetilación (eliminación de grupos acetilo), proceso dependiente de NAD⁺. SIRT2 es la sirtuína más abundante en cerebro, y está localizada principalmente en neuritas (prolongaciones de la neurona) y conos de crecimiento. Se ha observado que esta enzima se acumula en cerebro y médula de ratones con la edad y que la reducción de su expresión favorece la acetilación de los microtúbulos y la resistencia de los axones a la degeneración. Además, su inhibición se ha relacionado con una mejora en el curso de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o la enfermedad de Huntington. Todo ello hace pensar que SIRT2 podría estar relacionada con la ELA.

Por ello, este trabajo abordó el estudio de las EROs y la viabilidad celular tras la inhibición de SIRT2 en el modelo celular NSC-34 (con mutación

el SOD1) y sus respectivos controles. Las células se incubaron durante 24 horas con un inhibidor específico de SIRT2 (AK1), al mismo tiempo y de manera paralela, se incubaron células sin AK1 a fin de comparar resultados.

En condiciones normales, tanto las especies reactivas de oxígeno como la mortalidad de las células portadoras de la mutación se vieron incrementadas con respecto a las células control. Análisis mediante western blot también evidenciaron un aumento significativo de la expresión de SIRT2 en las células con la mutación, hecho que se podría relacionar con la sustancial reducción de los niveles de acetilación de α -tubulina (componente de los microtúbulos y diana de SIRT2).

Sin embargo, el tratamiento con AK1 indujo un ascenso significativo de las EROs y una reducción de la viabilidad celular sin modificar el grado de la acetilación de α -tubulina.

Estos datos parecen apuntar a que posiblemente SIRT2 tenga un papel beneficioso en al menos los aspectos estudiados en este trabajo. No obstante, estudios más exhaustivos tienen que llevarse a cabo.

Referencias:

Alonso-Munguía G., Rubio-Alarcón M., Yunta M., Campos Y. Unidad de Patología Mitocondrial. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

PÉRDIDA HETEROCIGOTA DE TBK1 TIENE EFECTOS CONTRARIOS EN ESTADIOS TEMPRANOS Y TARDÍOS DE LA ELA EN RATONES

Las mutaciones heterocigotas de pérdida de función de la quinasa 1 de unión a TANK (TBK1) causan ELA familiar, pero los mecanismos posteriores de estas siguen siendo desconocidos. TBK1 es una quinasa pleiotrópica (produce efectos distintos y no relacionados) involucrada en la regulación de la autofagia selectiva y la inflamación, procesos clave en la ELA. Este estudio demostró que la eliminación heterocigota (solo una copia del gen) de Tbk1 sola no provoca signos de degeneración de motoneuronas o autofagia alterada en ratones durante un período de observación de 200 días.

Sin embargo, la eliminación hemiciigótica (solo existe una copia del gen) de Tbk1 modula de manera inversa las fases tempranas y tardías de la enfermedad en ratones que sobreexpresan el gen mutado SOD1, induciendo tanto la neuroinflamación como la desregulación proteostática (equilibrio proteico).

En la etapa inicial, la delección heterocigota de Tbx1 deteriora la autofagia en motoneuronas y acelera tanto el inicio clínico como la denervación muscular en ratones con mutación en SOD1. En etapas tardías de la enfermedad, sin embargo, alivia significativamente la neuroinflamación microglial, desacelera la progresión de la enfermedad y prolonga la supervivencia. Estos resultados indican un marcado efecto de TBK1 en las células inflamatorias del cerebro en condiciones proinflamatorias, y apuntan a un papel complejo y de doble filo en aquellas ELAs relacionadas con mutaciones en SOD1.

Este tipo de estudios profundizan en la implicación de genes ya relacionados con la ELA, permitiéndonos obtener un conocimiento más riguroso de sus mecanismos de acción.

Referencias:

- Brenner D1, Sieverding K1, Bruno C1, Lüningschrör P2, Buck E1, Mungwa S2, Fischer L1, Brockmann SJ1, Ulmer J1, Bliederhäuser C1, Philibert CE3, Satoh T4, Akira S4, Boillée S3, Mayer B5, Sendtner M2, Ludolph AC1, Danzer KM1, Lobsiger CS3, Freischmidt A1, Weishaupt JH
1. Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Germany.
 2. Institute of Clinical Neurobiology, University Hospital of Wuerzburg, Wuerzburg, Germany.
 3. Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité 1127, Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 7225, Sorbonne Université, Paris, France.
 4. Department of Host Defense, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan.
 5. Institute of Epidemiology and Medical Biometry, Ulm University, Ulm, Germany.
 6. Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Germany jochen.weishaupt@uni-ulm.de.

MOTONEURONAS DERIVADAS DE iPSC TIENEN ALTERACIONES EN LA AMORTIGUACIÓN DEL CALCIO

Las expansiones de hexanucleótidos en C9orf72 son la causa más frecuente de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y demencia frontotemporal (DFT), representando hasta el 50% de los casos familiares de ELA (ELAf). Por otro lado, el depósito de inclusiones citoplasmáticas de TDP-43 es una neuropatología común para aproximadamente el 97% de los casos de ELA, incluidos los casos de mutaciones en C9orf72.

La identificación de vías comunes entre C9orf72 y TDP-43 contribuiría significativamente a una mejor comprensión del mecanismo de la enfermedad. Por ello, el objetivo de este estudio fue iden-

tificar qué vías de la regulación del calcio estaban alteradas en los casos de ELA/DFT con mutaciones en C9orf72 y TDP-43, así como la posibilidad de descubrir un mecanismo patológico común entre las dos mutaciones mediante el uso de motoneuronas derivadas de iPSC (células madre pluripotentes inducidas) de pacientes con ELA.

El registro de las ondas de calcio se realizó mediante perfusión continua de estímulos (KCl 50 mM, glutamato 100 μM, carbacol 50 μM) o la aplicación directa de thapsigargin 10 μM.

En las motoneuronas derivadas de iPSC con mutación en C9orf72 (MN C9orf72), se encontró una liberación de calcio significativamente mayor cuando las neuronas eran despolarizadas. La eliminación del calcio del citosol se retrasó significativamente en MN C9orf72 después de la estimulación con KCl y glutamato, hecho que se correlacionó con niveles bajos de la proteína calbindina (proteína de transporte intracelular de calcio) y un aumento de la muerte celular.

En lo referido a las motoneuronas con mutación en TDP-43 (MN TDP-43), los niveles de proteínas de unión al calcio no experimentaron diferencias significativas.

Por otro lado, también se observó un deterioro en la capacidad amortiguadora de calcio de las mitocondrias en MN C9orf72, donde se detectaron niveles bajos del Uniportador Mitocondrial de Calcio (UMC, transportador de calcio en mitocondrias). Ambos eventos se relacionaron con una reducción de la captación de Ca²⁺ del citosol en comparación con controles sanos.

El potencial mitocondrial se redujo en MN C9orf72, mientras que el MN TDP-43 no mostró diferencias en comparación con los controles sanos.

En MN TDP-43, se encontraron deficiencias en la liberación de calcio en el retículo endoplasmático (RE) a través del receptor IP3 cuando las neuronas fueron estimuladas por carbacol, hecho que se achacó a un estrés en el RE.

Por último, tanto las MN C9orf72 como las MN TDP-43 mostraron una regulación positiva de las subunidades del receptor de glutamato permeables al Ca²⁺, así como un desequilibrio en la expresión de los reguladores de la captación de Ca²⁺ mitocondrial.

Referencias:

- Ruxandra Dafinca(1)*, Nidaa Ababneh(1), Ana Candalija(1), Jakub Scaber(1), Paola Barbagallo(1), Lucy Farri-
mond(1), Kevin Talbot(1).
1. Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.

MEGA ANÁLISIS REVELA NUEVAS REGIONES DE RIESGO PARA LA ELA EN EL ADN

Un nuevo estudio con datos del Proyecto MinE ha identificado nuevas regiones de riesgo en el ADN que posiblemente alberguen genes implicados con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) hasta ahora no estudiados. Al reducir el área de búsqueda a estas regiones, aumentan las posibilidades de encontrar genes relevantes en la ELA.

Además de recopilar datos de secuenciación del genoma completo (WGS), Project MinE y sus colaboradores también recopilan datos basados en arrays. El microarray de ADN es una técnica que muestrea el genoma de forma dispersa, en lugar de secuenciarlo todo. Esta técnica ha demostrado ser muy eficaz, ayudando por ejemplo, a la identificación de la región C9orf72.

En este nuevo estudio, Van der Spek y su equipo analizaron 115.000 individuos, de los cuales más de 23.000 eran pacientes con ELA. Los resultados preliminares de este análisis identificaron dos nuevas regiones de riesgo independientes. Los resultados también replicaron hallazgos previos, incluyendo TNIP1 / GPX3, C9orf72, KIF5A, TBK1, SCFD1, SARM1, UNC13A y C21orf2.

Estos resultados suponen un gran avance y resaltan el hecho de que el análisis de datos basados en microarrays en ELA ha evolucionado lo suficiente como para poder identificar regiones de riesgo poco comunes en el ADN.

Aunque aún se tienen que replicar estos resultados, existe una gran esperanza en los hallazgos encontrados hasta el momento. El aumento de la cantidad de perfiles de ADN indudablemente revelará aún más sobre la difícil arquitectura genética de la ELA. De igual forma, estos resultados son muy interesantes, ya que podrían allanar el camino para el futuro desarrollo de nuevos medicamentos.

Referencias:

<https://www.projectmine.com/es/mega-analysis-reveals-new-als-risk-regions-in-dna/>

REUNIÓN CONSORCIO MinE en Amsterdam, Mayo 2019

Durante los días 23 y 24 de mayo ha tenido lugar en el Hotel del aeropuerto Schiphol de Ámsterdam una reunión científica del Project MinE en la que los diferentes grupos de trabajo han compartido los importantes avances realizados, que ayudaran a obtener resultados en la investigación y tratamiento de la ELA. Asistió a la reunión la Dra. Victoria López, que junto con la Dra. Yolanda Campos, científicas del Instituto de Salud Carlos III, participan en los grupos de trabajo de Project MinE.

Se ha informado que ya están secuenciados 11.861 genomas de los 13.476 aportados por distintos países, lo que supone un 88% del total de los recibidos. De especial relevancia es que, además, ya son 10.500 los genomas analizados disponibles en el navegador de genomas de Project MinE. Este recurso, accesible vía la web del proyecto, presenta el análisis de las variantes encontradas, frecuencias y correlaciones en los genomas secuenciados que son de crucial importancia para que toda la comunidad científica integrada en el proyecto, pueda realizar investigación en la ELA. Conjuntamente con los genomas de Project MinE se está realizando un mega análisis con genomas de otros importantes proyectos de secuenciación de genomas de pacientes con otras enfermedades: Alzheimer's Disease Sequencing Project (ADSP), Myocardial Infarction Genetics Consortium (MIGen), Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE), GEI Studies, Psoriasis, International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium (IIBDGC), Autism Sequencing Consortium y Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed). Ello permitirá aumentar la potencia del estudio, llevando el número de controles de 7500, inicialmente previstos, hasta 29209, además de poder comparar los genomas de pacientes con ELA con aquellos que tengan otras patologías.

El estudio de asociación del genoma completo, en inglés GWAS (Genome-wide association study) o WGAS (Whole genome association study) ha sido indispensable para encontrar las regiones del genoma de pacientes de ELA donde centrar el estudio. Se han encontrado 100 genes que presentan variantes relacionadas con la ELA, si bien son hasta ahora sólo 38 los genes considerados de riesgo para la manifestación de la enfermedad. Se está analizando especialmente la patogenicidad de las variantes raras (con una frecuencia menor a 0.001%) encontradas en los genomas de ELA, en particular en aquellas que producen cambio en la proteína. Los grupos de trabajo están realizando importantes avances para encontrar y priorizar las consecuencias de estas variantes raras así como de otras variantes como son expansiones, repeticiones, inserciones y deleciones desarrollando la metodología para realizar este trabajo que por su complejidad presenta limitaciones bioinformáticas para el análisis. Existe ahora mismo un esfuerzo especial para desa-

rollar herramientas que permitan determinar el número exacto de expansiones nucleotídicas, como por ejemplo se da en el gen más frecuentemente afectado en los pacientes con ELA y antecedentes familiares, el C9orf72. Ello es debido a que el sistema elegido para la secuenciación de las muestras no permite determinar exactamente ese número, así como otras posibles expansiones de gran tamaño. Se está intentando poner a punto tanto herramientas diseñadas por los propios investigadores como probando algunas de las ya disponibles.

Se van a utilizar técnicas de Machine learning (modelos de predicción de Ensembl) para el análisis de variantes en regiones no codificantes (promotores, miRNAs, lncRNAs, snRNAs, snRNAs exRNAs y scaRNAs), regiones donde la presencia de variantes de efecto desconocido es muy alta y de análisis complejo.

Se ha informado que Illumina, la plataforma encargada de la secuenciación de las muestras, está realizando un nuevo análisis de las muestras para los estudios epigenéticos. Los objetivos en los que está trabajando el grupo de epigenética se centran en un meta-análisis EWAS entre casos ELA frente a controles. Para ello se está haciendo uso del trabajo realizado por el Genetics of DNA Methylation Consortium GoDMC que estudia las bases genéticas de la variación de la metilación del ADN. Se sabe que hay regiones que presentan variantes genéticas que influyen en el estado de metilación de esa región, por lo que hay que integrar ambos hallazgos. Los estudios preliminares se están realizando buscando las diferencias en la metilación del ADN de gemelos y la correlación con las variantes encontradas de riesgo genético de la ELA.

En las primeras aproximaciones, además de la búsqueda de nuevos genes relacionados con la enfermedad, se está analizando la relación de diversas características de los pacientes (sexo, edad, lugar de inicio de los síntomas, presencia de demencia frontotemporal, expansiones en el gen C9orf72, etc.) con las variantes detectadas en los genomas de ELA y como ello puede influir en la supervivencia del paciente, con el objetivo de ayudar a entender mejor la progresión de la enfermedad y poder desarrollar nuevos tratamientos.

Puesto que el grupo ENCALS, constituido por especialistas médicos e investigadores básicos para la investigación y la cura de la ELA, ya lleva unos años de trayectoria, y en él se han realizado reuniones específicas de los investigadores del consorcio MinE, se ha propuesto que las reuniones del MinE tengan lugar en paralelo siempre a los congresos que se celebran por parte de ENCALS, por lo pronto y desde hace 3 años, ya se llevan realizándose, tanto en el Symposium Internacional, como en la reunión anual del ENCALS.

Dra. Victoria Alonso

CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA (ELA)

La caracterización de las variables epidemiológicas y de los posibles determinantes de aparición de la ELA nos pueden proporcionar pistas muy valiosas sobre su etiología y, potencialmente, sobre otras enfermedades neurodegenerativas.

Por ello, a continuación detallamos algunos de los datos más relevantes sobre la epidemiología de la enfermedad, recogidos en los últimos años, lo que nos muestra el interés existente entre los profesionales que trabajan para encontrar una pronta cura.

PREVALENCIA E INCIDENCIA

La prevalencia es la proporción de la población que está afectada por una enfermedad en un momento determinado. Está determinada por la incidencia (nuevos casos diagnosticados) y la supervivencia de la enfermedad

Según la revisión realizada por Chio et al., la prevalencia de esta enfermedad en poblaciones europeas o en aquellas con descendientes europeos es de 2.6 a 3 casos/100.000 personas.

Los pocos estudios realizados en países fuera de Europa que encontramos en la literatura, nos indican que existen diferencias en la prevalencia de la ELA entre poblaciones afroamericanas, nativas americanas e hispanas de ascendencia europea.

A nivel mundial, la incidencia anual se encuentra en torno a una tasa bruta de 1.75/100.000 habitantes y una tasa estandarizada por la población mundial de 1.68/100.000.

Según la revisión realizada en 2017 por Logroscino et al., hispanos, africanos, americanos y asiáticos tienen una menor tasa bruta de incidencia en relación con las poblaciones caucásicas. Esta distribución heterogénea de la incidencia de la ELA se debe en gran medida a la existencia de "subcontinentes" (regiones con características demográficas similares dentro un continente). Las más homogéneas son las poblaciones de origen europeo en Europa, América del Norte y Nueva Zelanda (1.81/100.000). Este y Sur asiático tienen una tasa de incidencia significativamente menor, en torno al 0.8/1000.000. Estas variaciones tan patentes se explican en parte por el bagaje genético de cada población.

Tanto la incidencia y prevalencia son menores en poblaciones con orígenes "mixtos" que en poblaciones europeas o de ancestros europeos.

EDAD DE APARICIÓN

Se observan diferencias en la edad de aparición de los síntomas, estando en torno a los 65 años en poblacio-

nes con ancestros europeos y alrededor de los 55 en poblaciones genéticamente heterogéneas.

Existe un pico de riesgo de desarrollar la enfermedad entre los 50 y 75 años, apreciándose un descenso del mismo a partir de dicho rango.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO

Se estima que el riesgo de padecer ELA a lo largo de la vida es de 1:350 en hombres y 1:400 en mujeres, esto supone que por cada mujer afectada por la enfermedad hay entre 1.2-1.5 hombres afectados. Si bien es cierto que algunos autores han postulado un descenso en el ratio H/M comparado con antiguas publicaciones.

GENÉTICA

C9orf72, SOD1, TARDBP y FUS son los genes mutados más comunes en la ELA. Según el meta-análisis realizado en 2016 por Zou et al. en poblaciones asiáticas y europeas, estos genes aparecen mutados de manera global en el 47.7% de los casos de ELA familiar y en el 5.2% de los casos esporádicos.

Atendiendo a cada tipo de población estudiada, se pudo ver que en las europeas la mutación más común era la repetición en C9orf72 (33.7% en ELA familiar y 5.1% en ELA esporádica), seguida de la que afecta a SOD1 (14.8% en ELA familiar y 1.2% en ELA esporádica), TARDBP (4.2% ELA familiar, 0.8% ELA esporádica) y FUS (2.8% ELA familiar, 0.3% ELA esporádica).

Por el contrario en las poblaciones asiáticas la mutación más frecuente era la de SOD1, seguida por FUS, C9orf72 y TARDBP.

PROGRESIÓN, SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD

La tasa de progresión de la enfermedad (medida en la escala ALSFRS-R) es similar entre EEUU y Europa (entre -0.89 y -1.6 puntos/mes) y las poblaciones japonesas (entre -1.03 y -1.21 puntos/mes), tal y como apunta el estudio realizado por Takahashi et al. en 2017.

Los datos referentes a la supervivencia son variables, aunque el fallo respiratorio suele darse a los 3-4 años tras la aparición de la enfermedad.

Sólo un estudio en Cuba ha abordado la mortalidad en una población formada por distintas etnias. La tasa de mortalidad estandarizada, era considerablemente menor en la población mixta que en los de raza blanca o negra. Esta afirmación apoya la hipótesis de que las poblaciones heterogéneas se caracterizan por un menor riesgo de padecer ELA. Esto se debe a que la ELA es una enfermedad compleja desde el punto de vista genético, dónde múltiples genes interactúan con otros factores ambientales. Las poblaciones mixtas, contie-

nen una amplia variedad y diferentes combinaciones de alelos de riesgo, lo que les protegería del riesgo de desarrollar la enfermedad.

FACTORES DE RIESGO

Los factores ambientales se han estudiado ampliamente, pero hasta la fecha no se han encontrado evidencias sólidas que permitan afirmar la existencia de una relación directa entre un determinado factor y la ELA. Si bien, existen estudios que encuentran cierto vínculo entre las altas concentraciones en plasma de contaminantes orgánicos persistentes, con un impacto negativo en la supervivencia de pacientes con ELA (Goutman et al., 2019). Otro reciente estudio del Karolinska Institutet (utilizando datos del Proyecto MinE), parece que ha encontrado una relación causal estadísticamente significativa entre el hábito tabáquico y el riesgo de padecer ELA mediante el método de la varianza inversa (odds ratio: 1.25, 95% intervalo de confianza: 1.01, 1.55, P=0.04), sin embargo deben realizarse análisis más exhaustivos.

PERSPECTIVAS

Según un estudio realizado en Reino Unido el pasado mes de febrero por Gowgland et al., concluye que en el próximo siglo el número de nuevos casos diagnosticados de ELA (incidencia) se verá duplicado debido a los cambios demográficos que sufriremos. Por otro lado, y en combinación con lo anterior, la mejora en el desarrollo de los tratamientos y los recursos sanitarios, favorecerán un aumento de la prevalencia de la enfermedad como consecuencia de un aumento en la supervivencia, lo que se traduce en más personas con ELA y que viven más.

Al hilo de lo anterior, un estudio llevado a cabo en Estados Unidos el pasado mes de marzo por Bhattacharya et al. demostró que en poblaciones de pacientes con cobertura médica existía una mayor prevalencia de la enfermedad (mejor cobertura médica favorece que los pacientes tengan mayor esperanza de vida), hecho que resalta la necesidad de ofrecer opciones de tratamiento y recursos efectivos a los pacientes de ELA para intentar conseguir cronificar la enfermedad e incluso erradicarla en un futuro.

CONCLUSIÓN

La existencia de diferencias en la arquitectura genética entre poblaciones (en gran parte debida a los ancestros) ha de tenerse en cuenta a la hora de realizar pruebas genéticas o desarrollar terapias. Precisamente, es esa distribución heterogénea de la ELA la que pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios multicéntricos internacionales que nos permitan ahondar en puntos clave como la posible conexión entre la ascendencia, el ambiente y epidemiología de la ELA en general.

Referencias:

- Amyotrophic lateral sclerosis among patients with a Medicare Advantage prescription drug plan; prevalence, survival and patient characteristics.* <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1582674>
- Predicting the future of ALS: the impact of demographic change and potential new treatments on the prevalence of ALS in the United Kingdom, 2020-2116.* <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1587629>
- Amyotrophic lateral sclerosis.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4)
- Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis.* <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-315018>
- Current issues in ALS epidemiology: Variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor.* <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.035>
- An assessment of treatment guidelines, clinical practices, demographics, and progression of disease among patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan, the United States, and Europe.* <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.035>
- High plasma concentrations of organic pollutants negatively impact survival in amyotrophic lateral sclerosis.* <http://orcid.org/0000-0001-8780-663>

ALSUNTANGLED NO. 50: TRATAMIENTO FUNGICIDA

THE ALSUNTANGLED GROUP

ALSUntangled [Desmontando la ELA] analiza terapias y tratamientos alternativos o sin medicamentos autorizados para su aplicación a las personas (PALS) con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En este caso analizamos el uso de medicamentos fungicidas en PALS, tras recibir más de 500 solicitudes.

Descripción general

Los hongos son un grupo de organismos vivos que incluye a las levaduras, los mohos y las setas. Al igual que las bacterias, es habitual encontrar hongos viviendo en nuestra piel y en el interior del tracto gastrointestinal, pero tanto su sobrecrecimiento como determinadas especies pueden causar enfermedades (2). Se ha desarrollado toda una serie de medicamentos fungicidas para tratar infecciones por hongos; normalmente estos medicamentos causan más efectos secundarios que los medicamentos antibacterianos. En 2006, William K. Reid, un médico especializado en hematología y oncología, registró una patente para el uso de medicamentos fungicidas para tratar distintas enfermedades neurológicas incluyendo la ELA (3). El doctor Reid aseguró haber tratado a pacientes con ELA (ver "casos clínicos") con fungicidas (normalmente con voriconazole), en ocasiones combinándolos con otros métodos (3,4). **Recientemente,**

un grupo de investigadores españoles dijo haber encontrado evidencias de infecciones por hongos en el sistema nervioso central (SNC) de pacientes con ELA .

Modelos preclínicos

No existen modelos preclínicos relativos a la ELA que exploren el papel de las infecciones micóticas ni de los medicamentos fungicidas. Por tanto, ALSUntangled califica los "modelos preclínicos" con una puntuación de U [desconocido o sin referencias??].

Ensayos clínicos

No se han realizado ensayos clínicos sobre el uso de medicamentos fungicidas en pacientes con ELA. Por tanto, ALSUntangled califica el apartado de "ensayos clínicos" con la puntuación de U (No existen ensayos clínicos sobre la utilización de medicamentos fungicidas en PALS)

Conclusión

No se sabe si hay hongos en el cerebro de los PALS. Si realmente los hubiera, no se sabe si tienen algún tipo de efecto patógeno, y se desconoce si los medicamentos fungicidas alteraría la evolución de la enfermedad de la ELA. No existen modelos preclínicos para el estudio de la ELA, ni casos clínicos de ELA verificados, o ensayos clínicos sobre la ELA que indiquen que el uso de fungicidas pueda tener efectos significativos para la mejora de los PALS, y estos medicamentos, sin embargo, pueden resultar dañinos. A día de hoy, desaconsejamos encarecidamente que los PALS reciban tratamiento mediante medicamentos fungicidas para tratar la enfermedad de la ELA. Esperamos que en el futuro los laboratorios independientes investiguen la presencia de hongos en el SNC de los PALS utilizando unos métodos experimentales más adecuados.

Referencias:

ISSN: 2167-8421 (Print) 2167-9223 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/jiafd20>

To cite this article: THE ALSUNTANGLED GROUP (2019): ALSUntangled No. 50: Tratamiento fungicida, Esclerosis Lateral Amiotrófica y Degeneración Frontotemporal, identificador DOI:

10.1080/21678421.2019.1622197

Para incluir un vínculo al artículo original: <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1622197>

Publicado en Internet: 03 de junio de 2019

ACTUALIDAD DE LOS MIEMBROS: MND ASSOCIATION UK, REINO UNIDO

Suzanne Ostler, Directora de Comunicaciones, MNDA

Los titulares de los periódicos de Inglaterra, Gales, e Irlanda del Norte hablan del posible vínculo entre la ELA/EMN y el fútbol, ofreciendo una oportunidad para que las distintas Asociaciones de la ELA se unan al debate.

Los periodistas especializados en deportes y salud de algunos de los principales periódicos de tirada nacional del Reino Unido se han visto obligados a tratar de entender mejor el estado actual de la investigación para el diagnóstico de futbolistas de alto nivel en todo el mundo.

MND Association celebrará su 40 aniversario durante el 2019 con la organización de dos eventos de alto nivel – una fiesta en el jardín de una mansión durante el día mundial de la ELA y toda una semana de eventos en una de las principales galerías de arte de Londres.

MND Association fue fundada en 1979 por un grupo de familias afectadas por esta enfermedad. Ante la falta de información, de atención médica coordinada o de apoyo, se sentían “aisladas”, “desamparadas” y “a ciegas”. Querían cubrir la falta de apoyo y promover la investigación de la enfermedad.

Tras 40 años, la Asociación invertirá este año cerca de 15,5 millones de libras [unos 18 millones de euros] en investigación en todo el mundo, para poder encontrar sus causas, tratamientos viables y finalmente, una cura para esta enfermedad.

Gracias a la campaña de marketing digital dirigido que hemos organizado centrándonos en los neurólogos y en los logopedas, hemos visto como se incrementaba el número de personas con ELA/EMN que solicitaban becas y préstamos para la compra de equipos a la MND Association.

Publicamos una serie de anuncios o banners en la página web interna del Sistema Nacional de Sanidad que aparecían cuando los profesionales sanitarios accedían al sistema, y que les animaba a que hablaran de los sistemas alternativos de comunicación para personas que sufren ELA. Tras dos meses de campaña publicitaria, las solicitudes de becas y préstamos para la compra de equipos experimentaron un incremento del 213% en las zonas en que se publicaron los anuncios, frente al 15% de incremento en el resto de zonas. Esta actividad forma parte del esfuerzo constante de la Asociación en la promoción de la concienciación.

Referencias:

<https://mndresearch.blog/>

INFORMATION UPDATE. Alliance newsletter! April 2019

LA FDA ESTÁ REVISANDO UNA NUEVA SOLICITUD DE MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA: RILUZOLE ORAL

Dos terapias riluzol se aprueban: tabletas con el nombre de marca Rilutek , y una suspensión oral que se vende como Teglutik.

Exservan, ingrediente activo, que contiene riluzol y se coloca sobre la lengua (administración lingual). La película se disuelve rápidamente y libera el riluzol, que es absorbido por el tracto gastrointestinal de la misma manera que se toma una tableta o una cápsula. Estudios previos con pacientes demostraron que Exservan se puede tomar de forma segura y fácil, dos veces al día, sin agua.

Referencias:

https://alsnewstoday.com/2019/04/18/fda-new-drug-application-als-therapy-oral-film-exservan/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

DÍA MUNDIAL DE LA ELA

Cada año, la Alianza Internacional de Asociaciones de ALS / MND celebra el 21 de junio como el día mundial de reconocimiento de la ELA/EMN, una enfermedad que afecta a personas en todos los países del mundo. La ELA/EMN es un problema global. No discrimina raza, etnia, estatus socioeconómico o región. Hay personas que viven con ELA/EMN en todo el mundo. Por cada persona diagnosticada, el impacto de la enfermedad se sentirá para siempre en sus seres queridos. Los miembros de la alianza en todo el mundo utilizamos el hashtag #ALSMNDWithoutBorders el 21 de junio para crear conciencia y fondos en este Día Mundial.

¿Por qué el 21 de junio?

El 21 de junio es el solsticio de verano, un punto de cambio, por eso cada año la comunidad ELA/EMN realiza una serie de actividades para expresar su esperanza de que este día sea otro punto de inflexión en la búsqueda de la causa, el tratamiento y la cura de la ELA/EMN.

Únete a la lucha ... Corre la voz

El Día mundial es un evento que no conoce fronteras, por lo que todos pueden participar. Cualquier evento (grande o pequeño), cualquier actividad, cualquier acto, puede ser parte de la concientiza-

ción de ELA/EMN.

Maneras de difundir la palabra:

Use el hashtag **#ALSMNDWithoutBorders** para compartir información y educación sobre ELA/EMN en las redes sociales.

Celebre las alianzas y colaboraciones nacionales e internacionales que nos unen en la lucha mundial contra ELA/EMN.

Muestre su apoyo a los Derechos Fundamentales de las personas que viven con ELA/EMN leyendo y compartiendo esta herramienta de defensa.

Organiza un evento para recaudar fondos para su asociación local ELA/EMN.

Alianza Internacional de Asociaciones de ELA:

<https://www.alsmndalliance.org/>

21 DE JUNIO DE 2019
DÍA MUNDIAL DEL ELA

