

Enero 2021



PROYECTO EUROPEO MINE:  
[Más info projectmine.com](http://Masinfo.projectmine.com)

## CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2021 “POR UN MUNDO SIN ELA”.

Apoyo parcial a ensayos clínicos:  
Masitiniv, Ariclomol, Ultomiris.

Marcadores electroencefalográficos  
de los trastornos cognitivos.

Evaluación, asesoramiento y aplicación de  
ayudas técnicas de apoyo para pacientes con  
ELA: logopedia, productos ortésicos y sistemas  
alternativos de comunicación.

### COLABORADORES VOLUNTARIOS DE ESTE NÚMERO

**Dra. M<sup>o</sup> Teresa Solas**  
Bióloga, U. Complutense de  
Madrid. Vicepresidenta FUNDELA

**Dr. Jesús S. Mora**  
Neurólogo, Unidad de ELA - H.  
San Rafael, Madrid

**Dra. Teresa Salas**  
Psicóloga, Unidad de ELA - H. U.  
La Paz/Carlos III, Madrid

**D. Gerardo Alonso**  
Biólogo, Unidad de Patología  
Mitocondrial. Instituto de Salud  
Carlos III, Madrid

**D. Carlos Donestevé**  
Voluntario FUNDELA

**Dña. Marcela Girarlo**  
Edición

**D. Alejandro Nieto Mochales**  
Edición

# Índice

<b>Editorial</b>	<b>4</b>
<b>Donaciones</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b>	<b>7</b>
Reuniones anuales, internacionales, sobre ELA/EMN	<b>7</b>
<b>Resumen 31 symposium internacional de ELA/EMN</b>	<b>9</b>
Actualizacion proyecto MINE	<b>9</b>
SESIÓN CLÍNICA	<b>12</b>
SESIÓN BÁSICA	<b>18</b>
SESIÓN PÓSTER	<b>22</b>
<b>Otras publicaciones de interés</b>	<b>24</b>
Mejora de resultados en ensayos clínicos para la Esclerosis Lateral Amiotrófica	<b>24</b>
Evidencias favorables sobre el uso de cannabinoides para tratar la ela	<b>26</b>
La diabetes parece reducir el riesgo de ELA	<b>28</b>
La universidad de sheffield se asocia con ACLIPSE para avanzar hacia la realización de ensayos clínicos con el tratamiento M102	<b>30</b>

Cómo afecta la ELA a la jerarquía de necesidades	<b>31</b>
Decodificación de deformaciones faciales mediante interfaces piezoeléctricas adaptables	<b>33</b>
El dispositivo stentrode permite el control de dispositivos por parte de pacientes con ELA con parálisis parcial de las extremidades superiores	<b>35</b>
<b>Webinar alianza internacional asociaciones de ELA/EMN</b>	<b>37</b>
Innovación en ensayos clínicos en ELA	<b>37</b>

# Editorial

## COMUNICADO DE PRENSA DEL PROYECTO MINE

11 dic 2020

<https://www.projectmine.com/project-mine-receives-2020-healey-center-international-prize-for-innovation-in-als/>

### Project MinE recibe el Premio Internacional Healey Center 2020 a la innovación en ELA

Hoy el Project MinE ha recibido el prestigioso Premio Internacional Healey Center a la Innovación 2020 en ELA. Este premio mundial reconoce la excelencia en la investigación de un equipo cuyos esfuerzos han catalizado descubrimientos excepcionales

que conducen a un avance transformador en el desarrollo de terapias en la ELA, lo que colectivamente tiene un impacto en la ELA.

El Proyecto MinE fue iniciado en 2014 por los pacientes con ELA Robbert Jan Stuit, Bernard Muller y Garmt van Soest, siendo ahora el proyecto mas grande del mundo, de secuenciación del genoma completo en una sola enfermedad. La iniciativa ha contribuido significativamente al descubrimiento de varios genes de ELA (NEK1, C21orf2, TBK1 y KIF5a) y genera su éxito a través de la colaboración internacional entre pacientes, profesionales clínicos y asociaciones de pacientes de 19 países.



Project MinE se caracteriza por la colaboración única entre países que comparten una solución ICT a medida para poder procesar datos genómicos a gran escala. Los hallazgos del Proyecto MinE han revelado una nueva comprensión de la genética de la ELA y los



genes que se identificaron a partir de este esfuerzo se utilizan actualmente y de forma activa en pruebas de diagnóstico, terapia génica y esfuerzos en el descubrimiento de fármacos en este campo.

El Sean M. Healey & AMG Center de ELA en el Hospital General de Massachusetts (MGH) otorgó el premio anual Healey Center International Prize for Innovation in ALS/MND en la sesión de clausura del Symposium MND 2020.

El premio fue otorgado a todo el consorcio del Proyecto MinE.

# Donaciones

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



**project Mine**  
Data Browser

Proyecto europeo mine.  
[+INFO](#)

97% recaudado



Convocatoria de proyectos de investigación “Por un mundo sin ELA”.  
[+INFO](#)




Apoyo parcial a ensayos clínicos: MASITINIV, ARICLOMOL, ULTOMIRIS.  
[+INFO](#)



Marcadores electroencefalográficos de los trastornos cognitivos.  
[+INFO](#)

75% recaudado



Evaluación, asesoramiento y aplicación de ayudas técnicas de apoyo para pacientes con ELA: logopedia, productos ortésicos y sistemas alternativos de comunicación.  
[+INFO](#)



Boletín científico.  
[+INFO](#)

## Cómo donar

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”.

## CUANTÍA DEDUCCIÓN POR DONACIONES REALIZADAS

IRPF	PERSONAS JURÍDICAS	PERSONAS FÍSICAS
Primeros 150 €	35%	75%
Resto	35%	30%
Donaciones plurinacionales (importe o valor igual o superior a a 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

**Puede realizar una transferencia en la cuenta bancaria de FUNDELA en cualquiera de estas entidades colaboradoras:**

**Bankia:** ES49 2038 1101 7060 0098 6247

**Caixabank:** ES09 2100 5884 0702 0001 0872

**Bankinter:** ES53 0128 0290 4601 0002 3087

**Santander:** ES46 0049 0469 1921 1069 2938

# Introducción

## Reuniones anuales, internacionales, sobre ELA/EMN

19 de noviembre al 11 de diciembre de 2020

El último año ha hecho que nuestro trabajo, y nuestras vidas, sean aún más desafiantes de lo habitual. Pacientes/familiares, Investigadores, Laboratorios, estamos unidos en la búsqueda de poner fin a la ELA y poner fin al COVID. Y, sin embargo, a pesar de una pandemia global, logramos unirnos virtualmente para llevar a cabo nuestras reuniones anuales sobre la ELA. FUNDELA participo en todas!!!!

Como aspectos destacados del contenido, podemos decir que las reuniones de este año han ofrecido más de 75 presentaciones de expertos, de más de 12 países, a las cuales hemos seguido virtualmente entre 800 y 900 personas

Antes que nada queremos hacer extensiva nuestras felicitaciones a los ganadores de premios que normalmente se suelen dar en estas reuniones:

### 1. Ganador “Allied Health Professional Award 2020”:

**John Costello** del Boston Children’s Hospital, es un líder en atención, investigación y, sin duda, uno de los principales expertos del mundo en comunicación aumentativa y alternativa (CAA) para personas que viven con ELA/EMN.

### 2. Ganador “Humanitario Award 2020”:

**Carol Birks:** directora ejecutiva de MND Australia, ha dedicado más de veinte años a garantizar que se brinde atención y apoyo de calidad a las personas que viven con EMN no solo en Australia y la región de Asia Pacífico, sino en todo el mundo. ¡Sus contribuciones a la comunidad ELA/EMN son ilimitadas!

### 3. Ganador “Forbes Norris Award 2020”:

Profesor **Ammar Al-Chalabi:** Las contribuciones del profesor Ammar Al-Chalabi han mejorado la calidad de vida de las personas con ELA/EMN desde un enfoque de medicina personalizada. Además de su enfoque centrado en la persona para la atención del paciente, Ammar es un ENORME contribuyente a la investigación.

### 4. Una de las innovaciones realmente esperanzadoras de la reunión ha sido el contar con el segundo año consecutivo de la entrega de un premio a los avances terapéuticos “International Healey Center Prize for Innovation in ALS”, entregada por Reagan Healy, esposa de Sean Healey, paciente de ELA que no se amilano ante la enfermedad y viendo la necesidad de acelerar el descubrimiento de tratamientos efectivos que respalden la innovación y fomenten la colaboración entre investigadores, fundó el Centro Healey para ELA. Sean sabía que se necesitaba un enfoque múltiple, que la

financiación a los equipos de investigación era primordial y que se debía de fomentar la excelencia científica. Con la entrega de estos premios, seguro que Sean se sentiría muy orgulloso por la naturaleza altamente competitiva y lo importante que resulta ser el premio en sí mismo.

Este año se recibieron 10 solicitudes de grupos investigadores de 8 países diferentes. El objetivo del premio es apoyar y recompensar al equipo investigador ganador por haber logrado avances significativos y novedosos en el campo de la ELA.

El premio de 250 mil dólares USA, de este año es para el gran grupo, que está compuesto el **Proyecto MinE**. Un equipo que ha desarrollado el mayor proyecto de secuenciación del genoma completo de una sola enfermedad en el mundo y desde el primer día como un equipo increíble creyó en la colaboración de todos, en el intercambio abierto de datos y lo convirtió en una esperanza para las personas que sufren ELA.

### **Ya hay fecha de convocatoria para el Premio "Internacional Healey Center a la innovación en ELA 2021"**

**Convocatoria:** 3 de mayo al 9 de julio de 2021

**Resultado:** Agosto 2021

**Entrega:** Diciembre 2021 en el 32th. Symposium Internacional de ELA/EMN

#### **Información/contacto:**

[healeycenterforais@mgh.harvard.edu](mailto:healeycenterforais@mgh.harvard.edu)

Asimismo este Centro informa del nuevo programa de Formación de Becarios Jóvenes, que proporciona 150 mil dólares al año, por espacio de 2 años, para investigadores junior que seguirán trabajando en sus laboratorios locales, con la opción de pasar 6 meses en algún laboratorio del grupo y formarse sobre el desarrollo de fármacos. Las solicitudes vencen en enero de 2021, cualquier información dirigirse a la web del Centro Healey



# Resumen 31 symposium internacional de ELA/EMN

## Actualización proyecto MINE

El pasado 4 de diciembre tuvo lugar la quinta reunión científica del Proyecto Mine. En un principio iba a tener lugar en junio durante la celebración del congreso europeo ELA/ENM (ENCALS), pero debido a la situación sanitaria global tuvo que cancelarse. No obstante, y dado que, pese a la pandemia, la investigación contra la ELA sigue hacia delante de manera interrumpida, se optó por hacer la reunión de manera telemática.

A ella asistieron más de 40 investigadores de renombre encabezados por el profesor Jan Veldink (UMC Utrecht) y Evelijn Zeijdner, coordinadora del proyecto en el Centro Neerlandés de ELA. Cada ponente pudo compartir con el resto de asistentes las actualizaciones en sus respectivas áreas de conocimiento según su grupo de trabajo. Durante la misma, se puso de manifiesto el gran esfuerzo que España está realizando al cumplir en este momento con el 97% de los perfiles de ADN enviados a Holanda a secuenciar, con su último envío de 155 muestras financiadas por FUNDELA, único partner de España.

Los grupos de trabajo se formaron durante la primera reunión científica del Proyecto MinE en 2017. Estos se han formulado en torno a un tema en particular y colaboran con su equipo en objetivos específicos. Actualmente existen 6 grupos de trabajo:

### Grupo de trabajo 1 – Fenotipos

Dado que la ELA tiene una variabilidad fenotípica notable, con una gran heterogeneidad en sus parámetros, como la edad de inicio, el lugar de inicio, la progresión/supervivencia de la enfermedad, el deterioro cognitivo, este grupo

se hace cargo de la investigación de los distintos fenotipos que existen en la ELA para una mejor comprensión de la enfermedad.

El objetivo es perfilar los datos clínicos básicos incluidos en bases como SOPHIA o Progeny. A su vez, exploran una corrección más detallada de la variación genética rara en los análisis fenotípicos.

En la reunión se presentó un estudio de retrotransposones como riesgo potencial de la línea germinal para la ELA. La regulación de estos retrotransposones se modifica con la edad y puede alterar el genoma del individuo o grupos de neuronas en el cerebro adulto (<https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/90/3/284.full.pdf>).

### Grupo de trabajo 2 – Pruebas de análisis y asociación

El objetivo de este grupo es proporcionar un método estandarizado para:

- 1. Alineación de los datos de secuenciación del genoma completo (WGS) del Proyecto MinE**, este paso consiste en buscar la posición dentro del genoma de referencia que más encaja con cada una de las secuencias.
- 2. Llamada de genotipo de los datos de WGS**. Aquí comparan las lecturas alineadas con el genoma de referencia, buscando aquellas posiciones donde exista una discrepancia entre la lectura y el genoma de referencia.
- 3. Control de calidad de los datos y pruebas de asociación** entre las variantes encontradas y los genes.

Tanto la alineación como la llamada se realizan con un software de código abierto para permitir que los colaboradores externos y consorcios con datos de secuencia adicionales (generados a parte del Proyecto MinE) también contribuyan con sus datos al avance de la investigación.

Los datos de análisis GWAS asociados con casos de ELA, se han enriquecido con más casos para hacer el test de carga, y se han encontrado variantes significativas en total en 15 genes (SOD1, TARDBP, NEK1, TBK1, KIF5A, C21orf2, FUS, NIPA1, OPTN, PFN1, VCP, MATR3, TUBA4A, FIG4, ANXA11, C9orf72, DCTN1, TIA1, SQSTM1, VAPB, ANG, HNRNPA1, y CHCHD10).

### Grupo de trabajo 3 – Epigenética

A pesar del éxito en la identificación de variantes genéticas asociadas con ELA, en muchos casos sigue habiendo incertidumbre acerca de la patogenia específica involucrada en la enfermedad y cómo se regula su función. Son de particular interés los procesos epigenéticos que regulan la expresión génica mediante modificaciones en el ADN. La metilación del ADN es la modificación epigenética mejor caracterizada, que influye de forma estable en la modulación de la expresión génica.

Este grupo realiza estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS) en muestras de pacientes y controles para identificar variaciones en la metilación asociada con la exposición ambiental, datos genéticos y la enfermedad. Sus objetivos son:

1. Identificar la variación epigenética asociada con las mutaciones de ELA y una puntuación de riesgo poligénica de ELA elevada
2. Asociaciones entre los perfiles de metilación del ADN y el fenotipo de la enfermedad (supervivencia, edad de inicio...).
3. Identificación de subtipos de metilación del ADN en relación con mutaciones de ELA utilizando varios algoritmos de agrupamiento en datos de metilación.

### Grupo de trabajo 4 - Infraestructura de datos

Debido a la enorme cantidad de datos que se manejan en el proyecto MinE (por ahora casi 11.000 secuencias), este grupo de trabajo se ocupa de cuestiones como el almacenamiento, el acceso y la reproducibilidad de los datos.

Los alineamientos frente a la última versión del genoma (GChr38), incluyendo los nuevos genomas secuenciados en Hartwing, se completarán durante el primer cuatrimestre del 2021.

### Grupo de trabajo 5 - Variación estructural genómica

Para descubrir la causa genética, es esencial identificar variaciones genéticas más grandes que un solo par de bases, como expansiones repetidas, variantes del número de copias (CNV) y variantes estructurales (SV). Estos grandes cambios genéticos son más difíciles de detectar que los que afectan a un solo par de bases, porque la evidencia de estos grandes cambios a menudo se ignora o se malinterpreta involuntariamente durante el análisis de laboratorio

El objetivo de este grupo de trabajo es descubrir grandes cambios genéticos a partir de datos de las secuenciaciones masivas del genoma que son causas elegibles de ELA. Para ello implementan los software en uso y exploran nuevas tecnologías o plataformas de lectura como Pacbio y Nanopore. A su vez, este grupo valida los hallazgos utilizando técnicas de laboratorio en todo el consorcio.

Usando la base de datos del Proyecto MinE se ha descubierto una expansión repetida en ATXN1 publicada recientemente en la revista científica Brain Communications (<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa064>)

### Grupo de trabajo 6 - Variación genómica no codificante

Es probable que una gran proporción de la heredabilidad de la ELA desconocida se encuentre en el ADN no codificante (no va a dar lugar a proteínas). El análisis de la secuencia no codificante no se beneficia de

características bien descritas lo que dificulta su uso eficiente para identificar posibles candidatos patógenos. Como resultado, se necesitan enfoques novedosos.

Es aquí donde entra en juego el aprendizaje automático (machine learning). Por lo que este grupo aplica enfoques tanto tradicionales como novedosos, aprovechando el rápido aumento de los datos de secuenciación disponibles para dar un importante paso adelante en la genética de la ELA. Tiene como diana determinar la variación genómica no codificante centrándose en el peso que tienen ciertos genes codificantes sobre elementos no codificantes y clases específicas de ARN no codificantes, con el uso de un enfoque de aprendizaje automático.

Sus objetivos son:

1. Mapeo de diferentes categorías de ADN no codificante (intrones, miARN, lncRNA, siRNA, piRNA, snoRNA, snRNA, exRNA y scaRNA).
2. Desarrollar métodos para llamar variantes en diferentes subtipos de regiones no codificantes.
3. Aumento del poder de detección para patrones de asociación complejos y efecto modificador medible a través de enfoques de aprendizaje automático que incluyen bosques aleatorios y redes neuronales artificiales.

## Project MinE España

Entre los socios colaboradores de España en el Proyecto MinE, contamos con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III de Madrid. Por un lado, la Dra. Yolanda Campos (unidad de patología mitocondrial) colabora dentro del grupo de trabajo 1, y la doctora Victoria López (unidad de biología computacional) está presente en el grupo 5.

Actualmente ambas colaboran en un ambicioso proyecto donde analizan el exoma de más de 200 pacientes con ELA (tanto esporádicos como familiares) y más de 100 controles. Una vez secuenciados los perfiles de ADN (Illumina HiSeq) y alineados con el genoma de referencia (GRCh37), se procede a la anotación de las variantes genómicas en un panel de 23 genes estrechamente relacionados con la ELA (C9orf72, SOD1, TARDBP, FUS, TBK1, TUBA4A, MATR3, CCNF, NEK1, ANXA11, TIA1, ALS2, C2CD6, NEFH, SIGMAR1, SETX, VAPB, VCP, DCTN1, ANG, SQSTM1, FIG4, OPTN) utilizando la herramienta genómica Bystro, considerando un MAF <0.01 como punto de corte.

Tras identificar las variantes, se valora su patogenicidad de acuerdo con las puntuaciones in silico asociadas al daño provocado y a la conservación de las proteínas mediante el uso del motor de búsqueda Varsome. A su vez se hace uso de la base de datos de agregación del genoma (gnomAD) para proporcionar una mayor población de control adicional.

Pronto conoceremos los resultados de este proyecto que sin duda arrojará una valiosa información sobre la genética de la ELA en general y sus posibles peculiaridades dentro de la población española.

## SESIÓN CLÍNICA

### Estudio en fase 3 refals con Levosimedan en pacientes con ELA

**Prof. Merit Cudkowicz (USA)**

**Referencia: Boletín 73 de FUNDELA**

La doctora Cudkowicz presentó los resultados del ensayo clínico patrocinado por la farmacéutica finlandesa Orión Corporation, que desafortunadamente, no logró superar los parámetros de evaluación preestablecidos.

El ensayo clínico REFALS fase 3, doble ciego, asignado aleatoriamente y controlado con placebo, estudio los efectos de la administración oral de Levosimendan en los pacientes con ELA entre junio de 2018 y junio de 2020.

El estudio contó con un total de 496 participantes en 94 centros distintos de hasta 14 países incluyendo Estados Unidos, Canadá, Australia y varios países de la Unión Europea, durante un total de 48 semanas.

Aunque no logró mejoras estadísticamente significativas en la capacidad vital respiratoria (SVC, su parámetro de evaluación primario) y en la funcionalidad general, sí se observaron mejoras relevantes en las puntuaciones de la escala funcional de la ELA (ALSFRS-R) de los participantes con menor tiempo de enfermedad, menor capacidad respiratoria al inicio del estudio y con una mayor velocidad de avance de la enfermedad, dejando así abierta la posibilidad de futuras aplicaciones de este medicamento para determinados subgrupos de pacientes.

### Actualización del ensayo clínico nurown fase 3 en ELA

**Ralph Kern (Israel) & Merit Cudkowicz (USA)**

**Referencia:** <https://www.alsmndalliance.org/advocacy/brainstorm-nurown/>

<https://ir.brainstorm-cell.com/2020-11-17-BrainStorm-Announces-Topline-Results-from-NurOwn-R-Phase-3-ALS-Study>

<https://alsnewstoday.com/news-posts/2020/11/18/nurown-fails-to-slow-disease-progression-in-als-patients-top-line-data-show/>

El ensayo clínico en Fase 3 de NurOwn, de la farmacéutica Brainstorm, que ha mantenido mucha atención en los medios, ha contado con un total de 189 participantes que han recibido el tratamiento durante un máximo de 28 semanas.

La misión principal de estos ensayos es la del probar el tratamiento con células madre obtenidas a partir del fluido cerebro espinal y su efecto sobre la velocidad de avance de la enfermedad, evaluando también su efecto sobre la capacidad respiratoria, la funcionalidad y supervivencia combinadas, entre otros factores.

Aunque los resultados apuntan a ligera mejoría tras el tratamiento con NurOwn, en particular en los grupos con una puntuación de ALSFRS-R por encima de 35, estos resultados favorables no son estadísticamente significativos.

Por otro lado, el doctor Ralph Kern quiso resaltar la posibilidad de que este tratamiento con células madre mesenquimales haya tenido cierto efecto sobre determinados biomarcadores reduciendo la neuroinflamación y el daño neuronal e incrementando diversos aspectos en cuanto a la protección neuronal.

## Beneficio funcional y de supervivencia a largo plazo de amy0035 en ELA: resultados de los ensayos centaur y extensión abierta

Prof. S Paganoni (USA)

Referencia: Boletines de FUNDELA n° 74, 79, 80

El ensayo clínico presentado por la doctora Paganoni tienen como misión principal demostrar los beneficios sobre la funcionalidad y la supervivencia a largo plazo de AMX0035, un compuesto optimizado a base de fenilbutirato y taurusodiol (CENTAUR), en los pacientes con ELA.

Durante el estudio, el compuesto se administra a los pacientes a diario de forma oral, disuelto en agua.

Aunque los ensayos siguen desarrollándose en su fase ampliada de extensión abierta, la doctora Paganoni compartió en exclusiva con los asistentes al Simposio información general sobre los resultados preliminares de AMX0035 sobre la supervivencia de los pacientes, es decir, su efecto sobre la curva de evolución de la enfermedad.

Los resultados provisionales de la parte aleatoria del estudio pueden calificarse de muy esperanzadores, al mostrar una ralentización significativa del deterioro funcional de las personas tratadas con AMX0035 frente al placebo (de hasta 2,32 puntos en la escala ALSFRS-R tras seis meses).

Tras la etapa aleatoria del ensayo, se dio paso a un periodo de estudio de extensión abierta en el que los participantes de ambos grupos (tratamiento y placebo) elegían voluntariamente si querían ser tratados con AMX0035, por lo que optaron el 92% de los participantes en la primera fase.

De nuevos los resultados, en este caso, sobre la supervivencia fueron significativos.

Para garantizar la fiabilidad de los datos, el equipo liderado por la doctora Paganoni realizó toda una serie de comprobaciones sobre la muestra de participantes y de comparaciones con el Modelo de Predicción de la Supervivencia desarrollado por la plataforma TRICALS, que arrojó una media de supervivencia de los participantes tratados con AMX0035 de 11,5 meses por encima de la predicción del Modelo.

*Es importante recalcar, con independencia de si se ha conseguido alcanzar los resultados esperados superando los parámetros de evaluación propuestos a priori, todos y cada uno de los ensayos clínicos realizados conllevan importantes avances para el conocimiento de la ELA.*

*Todos estos estudios aportan infinidad de datos sobre áreas específicas de la enfermedad, de los pacientes y de los compuestos estudiados que abrirán la puerta a nuevas investigaciones, ayudando entre otros, a identificar subgrupos de pacientes para la aplicación de determinados tratamientos, y áreas específicas de máxima eficacia.*

*También, debido a las circunstancias especiales impuestas en todo el mundo, se han desarrollado nuevas formas de atención, tratamiento, reclutamiento y seguimiento, reforzando las colaboraciones a nivel internacional y entre distintas áreas de conocimiento.*

*Pero, sobre todo, nos hablan de la capacidad de reacción, esfuerzo e ingenio de toda la comunidad de la ELA (pacientes, familiares y cuidadores, investigadores y personal clínico y sanitario) para continuar con los ensayos clínicos y llevarlos a buen puerto en medio de una pandemia como la de la COVID-19.*

*El mensaje es claro: esta comunidad avanza unida y nada va a frenar la investigación de la ELA hasta lograr una cura.*

## El poder de los registros de pacientes con ela en la era de la medicina personalizada

**Prof. O Hardiman (Irlanda)**

### Referencia:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329211/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29598923/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553481/>

<https://doi.org/10.1002/ana.23969>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049464/>

Ahora sabemos que la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una condición heterogénea asociada con más de una mecanismo patógeno con diferentes manifestaciones clínicas y trayectorias, todo lo cual ayuda a mejorar nuestra comprensión sobre la enfermedad. Los conjuntos de datos basados en la población son cruciales para definir la gama completa de fenotipo y demografía de la enfermedad.

Esto se debe a que los registros basados en la población diseñados de manera prospectiva comprenden a todos los individuos afectados en un área de influencia geográfica definida.

El propósito de estos registros es capturar todos los casos independientemente de la edad, la salud o el nivel socioeconómico, proporcionando gran cantidad de información sobre la incidencia de la enfermedad, la prevalencia, la distribución espacial, la heterogeneidad en el fenotipo clínico, los resultados y el análisis de riesgo.

Aunque todos los registros basados en la población contienen sesgos ocultos y factores de confusión, tanto el Consorcio Europeo ENCALS como el Registro de ELA de EEUU, han generado marcos simplificados para su inclusión en un Registro de ELA general, que incluyen datos demográficos básicos, categorización de acuerdo a los criterios de El Escorial en el momento del diagnóstico, lugar de aparición, evolución desde el primer síntoma y estado cognitivo, mediante una herramienta de detección estandarizada con validación específica del país y genotipo. Esto ha permitido una colaboración armonizada entre los registros europeos existentes y el desarrollo de vínculos con registros en evolución en América Latina (proyecto de Epidemiología de América Latina - LAENALS).

Principales observaciones de los registros existentes:

- Tasas más altas en poblaciones de extracción europea
- La Epidemiología de la ELA no se distribuye uniformemente
- Tasas más bajas en poblaciones de origen ancestral mixto
- Las causas genéticas de la ELA difieren entre las poblaciones ancestrales
- La variante C9orf72 prevalece en las poblaciones europeas y es rara en Asia
- Las características fenotípicas pueden diferir entre poblaciones ancestrales

Esta combinación de múltiples conjuntos de datos basados en la población proporciona información que incluye la presencia de variabilidad demostrando que la ELA es un proceso de múltiples pasos, proporcionando un marco de predicción sólido con posibilidad de ayudar en la estratificación de ensayos clínicos.

En el futuro, los registros basados en la población, particularmente en las regiones de origen ancestral mixto, nos facilitarán información adicional valiosa sobre la interacción entre la genómica y el riesgo ambiental. Los registros, cuando se combinan con bases de datos genómicas, también serán cruciales para la identificación rápida de pacientes adecuados para tratamientos basados en la medicina de precisión actuales y en evolución que utilizan genómica y moléculas pequeñas.

En resumen la Dra. Hardiman nos transmitió en su excelente conferencia que:

- Los registros basados en la población son esenciales para caracterizar completamente la ELA
- Los registros “maduros” y la combinación de datos de varios registros pueden proporcionar información importante e impulsar nuevas investigaciones
- La financiación para mantener los registros es un desafío

## ¿Hemos llegado ya? Cómo medir la progresión no motora en la esclerosis lateral amiotrófica

**Dr. Michael Strong (Canadá)**

Mientras que antes se pensaba que era algo excepcional en los casos de ELA, ahora se considera generalmente aceptado que las alteraciones en la cognición o en el comportamiento, incluyendo la demencia abierta, pueden darse hasta en el 60% de los pacientes con ELA.

La heterogeneidad de todas estas manifestaciones clínicas es tal que el término “desorden del espectro frontotemporal de la ELA” (FTSD-ALS, por sus iniciales en inglés) ha acabado siendo aceptado en la práctica para el estudio de estas enfermedades.

Al ir incrementándose nuestro conocimiento de FTSD-ALS, también se ha ampliado el abanico de herramientas que pueden utilizarse para documentar su presencia, incluyendo tanto las herramientas de screening (cribado) y de pruebas neuropsicológicas, la evaluación de las disfunciones del lenguaje y del habla, además de toda una serie de metodologías de imagen, biomarcadores y sustitutos electrofisiológicos para las funciones neuronales subyacentes.

Sin embargo, como con la gran mayoría de pruebas, muchas de estas herramientas carecen de la capacidad para describir de manera adecuada toda la serie de cambios neuropatológicos que, a priori, deben impulsar alteraciones fundamentales en las funciones de las redes neuronales, cuya manifestación externa es la disfunción neuropsicológica.

Si aceptamos la tesis de que los eventos neuropatológicos discretos, por ejemplo impulsados por una serie cada vez más amplia de defectos genéticos, acaban encontrando una expresión común mediante la disfunción de la red, entonces será el estudio y evaluación de las disfunciones de la red a lo largo del tiempo lo que deberá constituir el centro de la evaluación de la progresión.

De esta forma la clave será saber si las herramientas contemporáneas de evaluación neuropsicológica, con independencia de su modalidad, son lo suficientemente robustas

como elementos de evaluación en un momento temporal determinado como para aportar un análisis en múltiples momentos que pueda utilizarse como reflejo de la progresión.

Puesto que si podemos utilizar este tipo de pruebas para detectar la progresión, podremos utilizarlo también para detectar lo opuesto, es decir la ausencia de progresión.

Por eso, la ponencia del doctor Strong abre con la cuestión de si “hemos llegado ya a ese punto”, pero, tras repasar algunos de los principales trabajos realizados sobre el avance del deterioro cognitivo y del comportamiento en los pacientes con ELA, y reconociendo, una vez más, que este existe y puede estar presente en más del 50% de los pacientes, su respuesta será que no, que aún no contamos con evaluaciones lo suficientemente robustas como para poder realizar un mapeo de la progresión de la enfermedad en las funciones no-motoras.

En parte esto se debe a la propia heterogeneidad de las características cognitivas y del comportamiento de la ELA, que a su vez reflejan la vulnerabilidad de las distintas redes neuronales específicas.

Para ilustrar este punto, podemos recordar que las áreas cognitivas que suelen verse más afectadas con el avance de la ELA son: las funciones ejecutivas (fluidez verbal, organización de conceptos y flexibilidad mental, alteraciones en la atención, memoria de trabajo, razonamiento e impulsividad...); la memoria (codificación, recuperación y consolidación episódica de la memoria, capacidad de memoria visual y semántica...); lenguaje (verbos y su procesamiento, errores gramaticales, parafasias semántica y fonémicas, pausas en la narración, comprensión y procesamiento sintáctico...); apraxia (constructiva, orofacial, del habla y respiratoria); cognición social (teoría de la mente, empatía, interacción social...) y del comportamiento (apatía, desinhibición, labilidad, falta de empatía, conducta perseverativa...).

Como vemos, un amplio espectro cuyo estudio se ve además dificultado por el avance de la enfermedad en el aspecto motriz.

El doctor Strong propone por tanto que se preste mayor atención a la evolución de todos estos factores durante el avance de la enfermedad, y en particular a la evolución de las disfunciones de las redes neuronales.

## El papel del cerebelo en la cognición: implicaciones en la ELA

Jeremy D. Schmahmanna (USA)

Ref: Schmahmann JD, Guell X, Stoodley CJ, et al. *The theory and neuroscience of cerebellar cognition. Annu Rev Neurosci.* 2019;42:337–64.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30939101/>

Recientemente, el cerebelo se ha convertido en un componente importante para la neurobiología y la neurología clínica de la ELA.

Los pacientes con ataxia espinocerebelosa experimentan una pérdida de células del asta anterior; las expansiones intermedias en los genes de la ataxia espinocerebelosa de tipos 1 y 2 son factores de riesgo de ELA; alteraciones en la capa granular y en la capa de Purkinje de la corteza cerebelar, así como un cambio volumétrico del cerebelo se han asociado a mutaciones de los genes relacionados con la ELA y la demencia frontotemporal ATXN2 y c9orf72; este órgano también es usado en estudios de neuroimagen funcional de pacientes con ELA, debido a la compensación que ejerce en la discapacidad motora.

Se presume que las características cognitivas y neuropsiquiátricas en la ELA surgen a través de la corteza cerebral, en particular la corteza prefrontal, pero la identificación de la patología cerebelosa en la ELA junto con el cambio de paradigma en el papel del cerebelo en la función del sistema nervioso, plantea la posibilidad de que el vínculo ELA-cerebelo pueda ampliar el papel del cerebelo en la cognición y, por lo tanto, tener implicaciones en la intervención terapéutica.

Las evidencias actuales revelan que el cerebelo es un nodo crítico en los circuitos neuronales al servicio del control motor, la función autónoma, el procesamiento cognitivo y la modulación de la emoción. Estudios de actividad y reposo en modelos animales y la resonancia magnética

funcional basada en tareas en humanos demuestran una disposición topográfica en el cerebelo de los dominios motores y no motores.

Por un lado, el **cerebelo sensoriomotor** (encargado de funciones motoras) tiene una representación primaria en el **lóbulo anterior** (lóbulos I a V) y partes adyacentes del lóbulo VI, y una segunda representación en el lóbulo VIII B. Lesiones en el lóbulo anterior y los núcleos profundos interconectados (globosos y emboliformes) producen el síndrome motor cerebeloso que incluye ataxia, dismetría y disartria.

Por su parte, el **cerebelo cognitivo-límbico** (encargado de las emociones y cognición) tiene una triple representación en su **parte posterior**: lóbulos VI, VII y probablemente VIII A, así como el lóbulo IX y posiblemente el lóbulo X vestibulocerebeloso y las regiones interconectadas del núcleo dentado. Las lesiones del cerebelo cognitivo-límbico en el lóbulo posterior producen alteraciones ejecutivas, lingüísticas, espaciales y emocionales: el síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso (CCAS). Este síndrome se manifiesta como déficits en los dominios de control de la atención, control emocional, conjunto de habilidades sociales, trastornos del espectro autista y trastornos del espectro psicosis.

Por tanto, podemos hablar de una dismetría del pensamiento debida a una transformación global del cerebelo, y a su vez encontrar una intrincada red de subcircuitos funcionalmente específicos para distintas habilidades.

Una comprensión más profunda de este nuevo papel del cerebelo en la función del sistema nervioso puede ser útil para los profesionales que investigan y trabajan con la ELA, y beneficioso para los pacientes y sus familias. El campo emergente de la neuromodulación cerebelosa terapéutica tiene una potencial relevancia directa.



## Perspectivas - lecciones del COVID-19

**A. Genge (Canada), R. Burman (UK), C. Bendotti (Italia), B. Virgo (UK)**

En esta sesión, se han presentado y discutido diferentes puntos de vista sobre el impacto de la pandemia, esperando fomentar una discusión sobre cómo está colaborando la comunidad internacional de ELA/EMN, con el fin de que el aprendizaje que nos está dejando la pandemia se incorpore en "Nueva Normalidad" mejorada y dinámica de atención, investigación y apoyo tanto a pacientes, familiares, investigadores y clínicos.

La pandemia de COVID-19 ha generado desafíos sin precedentes en todo el mundo para quienes participan en la investigación, el manejo clínico y el apoyo a la ELA/EMN. El cierre de los laboratorios de investigación ha reducido parte del impulso de la última década que ha impulsado a la ELA/EMN a la vanguardia de la investigación de enfermedades neurodegenerativas. En un principio no hubo actividad ninguna y poco a poco, después de la primera ola, se empezaron a hacer reuniones por videoconferencias, teniendo la gran oportunidad para analizar en profundidad los datos que se recopilaban antes del cierre y discutir sobre su significado y cómo plantear nuevos objetivos. Curiosamente al tener más tiempo, se pudo aprovechar en buscar nueva bibliografía en los temas que se estaba desarrollando, que seguramente servirá en proporcionar nuevas ideas para proyectos futuros.

Un problema muy importante es el recorte presupuestario en la financiación de la investigación, y que con toda seguridad en un futuro irá disminuyendo más. Desde una perspectiva optimista la Dra. Bendotti, afirma que hay recursos que se pueden aprovechar, utilizando una mayor conciencia y atención a la investigación científica futura, considerando lo importante que es la cooperación científica o técnica entre investigadores.

El cese de las visitas a las unidades de ELA, para proteger a los pacientes y al personal clínico por igual, ha impedido en gran medida la prestación de la atención multidisciplinaria coordinada y oportuna que es tan crucial para abordar las

necesidades cambiantes de las personas a medida que avanza la enfermedad. Falta de material y equipos específicos, sobre todo para el tratamiento de procesos respiratorios.

El reclutamiento, la evaluación y el seguimiento de los ensayos clínicos se han visto afectados y hasta detenidos, lo que pone en peligro la capacidad de interpretar resultados terapéuticos prometedores. Se tuvieron que hacer visitas telefónicas, monitoreo remoto de visitas remotas trabajando con empresas externas y utilizando recursos de enfermería de la comunidad para permitir capturar todos los datos, propios de los ensayos clínicos, que normalmente se realizan en las instalaciones de las unidades de ELA, donde los pacientes tienen que acudir.

Un factor muy impactante ha sido sobre todo, las presiones de las personas que viven con la enfermedad y sus familias, por ser personas más vulnerables a los efectos del COVID-19, enfrentándose a un mayor aislamiento social, lo que agrava los desafíos para acceder al tratamiento.

Se dice que la oportunidad surge de la adversidad. Ciertamente, El rápido ajuste a esta convulsión global ha dado lugar a nuevos enfoques o aceleración de iniciativas emergentes en ciencia, medicina y salud. Hemos sido testigos de una incomparable colaboración global en la investigación de COVID-19, que ha acompañado a la diseminación rápida y de código abierto de nuevos hallazgos e incorporación de telemedicina y telemonitorización innovadoras prácticas en la gestión clínica y ensayos clínicos, junto con la aceleración sin precedentes de los estudios terapéuticos de COVID-19.

En esta sección han participado la Dra. Angela Genge de la Universidad de McGill de Montreal, hablando sobre el impacto en las Implicaciones para los ensayos clínicos y el desarrollo de fármacos. La Dra. Rachel Burman, profesora de cuidados paliativos en Kings MND Care & Research Centre en Londres, la cual hizo una fantástica presentación en el Impacto de la Pandemia en los Cuidados Paliativos en ELA. Luego intervino la Dra. Caterina Bendotti, con una conferencia sobre el Impacto en la ciencia básica y transnacional y por último y por supuesto no menos importante intervino un paciente inglés de ELA, sobre el Impacto de vivir con la ELA en estos momentos de pandemia.

## SESIÓN BÁSICA

Los siguientes resúmenes corresponden a distintas charlas presentadas en el pasado 31st. Symposium Internacional de ELA/EMN celebrado de manera telemática entre los días 9 y 11 de diciembre. Concretamente las ponencias versaban sobre la patogénesis de la ELA, la desregulación proteica y la toxicidad producida por proteínas en esta enfermedad.

### Desregulación de proteínas en la ELA

#### Prof. Daryl A Bosco (USA)

La siguiente charla fue impartida por Daryl A. Bosco, profesora de la Escuela de Medicina en la Universidad de Massachusetts. Su laboratorio investiga mecanismos patogénicos de las proteínas asociadas a la ELA como SOD1, FUS / TLS, profilina-1 y TDP-43 con el fin de obtener terapias contra la enfermedad.

Hoy en día se sabe que las mutaciones genéticas ligadas a la ELA alteran varias propiedades de las proteínas a las que van a dar lugar esos genes, como la estructura, solubilidad, localización celular y función de las proteínas.

La profesora Bosco presentó la investigación que su laboratorio está llevando a cabo sobre la profilina-1 (PFN1) y FUS, dos proteínas ligadas a la ELA que se desregulan a través de distintos mecanismos.

La profilina-1 (PFN1) es una proteína de unión a la actina con una estructura tridimensional bien definida. La actina es una proteína presente en los microfilamentos, estructuras esenciales para una correcta morfología celular y transporte de sustancias dentro de la célula.

Investigaciones anteriores, demostraron que las mutaciones ligadas a la ELA desestabilizan la proteína PFN1, probablemente a través de la ruptura de los enlaces moleculares internos. Como resultado, estas variantes anormales de PFN1 son eficazmente degradadas y se expresan a niveles más bajos en comparación con PFN1 sin mutación. Sin embargo, el equipo de la profesora observó que las variantes mal plegadas de PFN1 asociadas a la ELA se unían

diferencialmente a las forminas, proteínas que promueven el ensamblaje de actina, lo que provoca una desregulación su actividad.

En contraste con PFN1, FUS es una proteína con una estructura no tan bien definida que alberga múltiples dominios desordenados. Las secuencias de localización nuclear C-terminal (NLS) son un punto caliente para las mutaciones relacionadas con la ELA. Estas NLS son secuencias de aminoácidos que permiten que la proteína entre al núcleo de la célula. Las mutaciones de NLS hacen que FUS se localice erróneamente en el citoplasma en lugar del núcleo, lo que interfiere con la autorregulación de FUS y conduce a mayores niveles de FUS mutante en comparación con FUS normal.

Sin embargo, Las mutaciones en las NLS no parecen alterar las propiedades fisicoquímicas de la proteína FUS, como se observó para PFN1. Por ejemplo, se ha visto que las propiedades de separación de fase líquido-líquido de una variante de las NLS relacionadas con FUS eran indistinguibles de las del FUS de tipo salvaje in vitro. Esta propiedad fase líquido-líquido es la que permite que dos componentes con propiedades diferentes se separen sin necesidad de una barrera física (como ocurre, por ejemplo, con la segregación del agua y el aceite).

Recientemente, el laboratorio de la profesora Bosco también descubrió interacciones novedosas entre FUS y las nucleoporinas (Nups), proteínas que forman los poros del núcleo y a través de las cuales se realiza el intercambio

de sustancias con el citoplasma. Estas interacciones son muy similares en modelos in vitro, pero la diferencia surge al observarlas in situ. Por un lado, las interacciones entre mutantes FUS y Nups se ven favorecidas dentro del citoplasma, mientras que las interacciones FUS normales y Nups se enriquecen en el núcleo.

Estos datos sugieren que el propio entorno citoplásmico, y no tanto las mutaciones en FUS, podría facilitar las interacciones aberrantes entre FUS y los poros nucleares. Además, estas interacciones aberrantes podrían ser la base de los defectos en el transporte nucleocitoplasmático que observamos en las neuronas con mutaciones en FUS debidas a la ELA.

## Metabolismo defectuoso en la ELA: pérdida de función de tdp-43 y la dinámica de los gránulos de estrés

**Dra. Christine Vande Velde (Canadá)**

Ref.: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.15.298455v1.full>

En los últimos años, las proteínas de unión al ARN y su proteostasis (niveles y función óptimos) relacionada han surgido como nuevas áreas de investigación interesantes en la ELA. Las mutaciones en TDP-43 y otras proteínas de unión al ARN, como hnRNP A1, son la causa de casos raros de ELA familiar. En el caso de TDP-43, se encuentra como componente principal de las inclusiones citoplásmicas neuronales en el 97% de todos los pacientes con ELA incluso en ausencia de mutación. TDP-43 participa ampliamente en varios aspectos del metabolismo del ARN, como la integración del estrés ambiental a través de la formación de gránulos de estrés.

Se considera que las alteraciones en la dinámica de los gránulos de estrés podrían ser la raíz de la patogénesis de la ELA. El trabajo actual, presentado por la Dra. Christine Vande Velde de la Universidad de Montreal, explora la relevancia de la pérdida de función de TDP-43 en la dinámica de los gránulos de estrés y su papel en la vulnerabilidad y degeneración neuronal en la ELA.

La disminución de TDP-43 en el núcleo y su acumulación citoplasmática concurrente en neuronas vulnerables es una característica distintiva de las proteinopatías neurodegenerativas progresivas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT).

Ahora se sabe que la señalización del estrés celular y la dinámica de los gránulos de estrés juegan un papel en la patogénesis de la ELA/DFT. Los gránulos de estrés son agregados condensados de proteínas y ARN que se generan cuando las células se ven sometidas a tensiones. Los gránulos actúan como lugares de almacenamiento para los ARN que no se transforman en proteínas hasta que las condiciones estresantes se disipan.

El ensamblaje defectuoso de los gránulos de estrés se asocia con una mayor vulnerabilidad celular y muerte. G3BP1 (proteína de unión al dominio Ras-GAP SH3 1) es un factor crítico en el ensamblaje de los gránulos de estrés.

En este artículo, los autores comprueban cómo TDP-43 estabiliza G3BP1. Además, demuestran *in vitro* e *in vivo* que el agotamiento nuclear de TDP-43 es suficiente para reducir los niveles de proteína G3BP1.

Finalmente, los investigadores establecen que el ARN de G3BP1 se reduce en las neuronas de pacientes con ELA/DFT que presentan inclusiones citoplásmicas de TDP-43. Por lo tanto, estos datos sugieren que la pérdida de ARN de G3BP1 y, por lo tanto, de la proteína codificada que es esencial para el ensamblaje de los gránulos de estrés, impediría el lanzamiento de la respuesta neuronal protectora mediante la formación de gránulos de estrés, cuestionando el modelo de que las inclusiones de TDP-43 derivan del desmontaje defectuoso de los gránulos de estrés.

Estos datos apoyan la pérdida de función de TDP-43 y G3BP1 como contribuyentes directos a la enfermedad y son consistentes con la idea de que la estabilización del ARN de G3BP1 y el mantenimiento de la dinámica de los gránulos de estrés podría ser una vía terapéutica válida.

## Control de calidad proteica de condensados biomoleculares: implicaciones para ELA y FTD

**Prof. Serena Carra (Italia)**

El correcto plegamiento de las proteínas de un organismo es vital para su supervivencia, y este es mantenido por las chaperonas y los sistemas de degradación proteicos. Al conjunto de estos dos mecanismos se le denomina Control de Calidad Proteica (del inglés PQC).

Los desequilibrios en la proteostasis están asociados con el envejecimiento y ciertas enfermedades. En particular, la disfunción de la proteostasis, la dinámica alterada de los gránulos de estrés (SG), el tráfico nucleocitoplasmático defectuoso y el estrés nucleolar son temas cada vez más recurrentes en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT). Sin embargo, la forma en que estos procesos están vinculados e influyen entre sí no se comprende en su totalidad.

En esta ponencia la profesora Serena Carra (Universidad de Módena, Italia) expuso como su equipo demostró que las proteínas mal plegadas y los productos ribosómicos defectuosos (DRiP) se acumulan dentro de los SG, provocando la formación de agregados. Los DRiP pueden ser proteínas cuya formación (traducción) se ha visto truncada, mutaciones del ADN e incluyen las repeticiones de dipéptidos C9orf72 (DPR), una de las principales causas genéticas de la ELA. Los DRiP son eliminados por el PQC.

Al mejorar las proteínas mal plegadas y la eliminación de DRiP mediante las chaperonas y el uso de antipsicóticos que impulsan la autofagia (mecanismo de eliminación de proteínas defectuosas) los investigadores observaron un rescate en aquellos modelos de la enfermedad que presentan SG. Juntos, estos hallazgos ponen de manifiesto la estrecha interacción entre la proteostasis y la dinámica de los SG.

A su vez, pudieron comprobar cómo tras una situación de estrés los DRiP entran al núcleo y se acumulan en los nucléolos y cuerpos de PML (estructuras similares a los SG). Recordemos que el nucleolo se ocupa de la

producción y ensamblaje de los ribosomas. Tras el montaje, los ribosomas son transportados al citoplasma de la célula donde sirven como centros de síntesis de las proteínas.

Si el PQC no elimina adecuadamente los DRiP, se modifican la dinámica de los nucleolos y los cuerpos de PML comprometiendo la proteostasis nuclear. Al igual que los DRiP, los DPR se acumulan en nucleolos, alterando su función.

Curiosamente, hallaron que también las proteínas ininterrumpidas (proteínas que no han sido "cortadas" adecuadamente y presentan una longitud aberrante) se acumulan dentro de los nucléolos. Estas proteínas se eliminan gracias a la proteína LTN1 de control de calidad, y la profesora Carra y su equipo comprobaron como una pérdida de función de LTN1 se traducía en proteotoxicidad y disfunción neuronal.

Por todo ello, la Doctora resaltó la importancia de abordar hasta qué punto la acumulación nucleolar de proteínas ininterrumpidas contribuye a la patofisiología de la ELA/DFT. A su vez, estos datos destacan una conexión intrincada muy interesante entre el plegamiento incorrecto de proteínas, PQC y condensados biomoleculares, con grandes implicaciones para la disfunción celular y la enfermedad.

## SESIÓN PÓSTER

### Manifestación simultánea de ELA y SCA2 asociada con una expansión de repetición cag en el gen ATXN2 de longitud intermedia

**Miss Helia Ghahremani Nezhad, John Franklin, James Alix, Tobias Mol, Michael Pattrick, Johnathan Cooper-Knock, Priya Shanmugarajah, Nick Beauchamp, Marios Hadjivissiliou, David Paling, Christopher McDermott, Pamela Shaw, Thomas Jenkins (UK)**

Ref.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284045/>

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) son dos enfermedades neurodegenerativas con una base molecular común: ambas están asociadas con la expansión de repetición CAG en el gen ATXN2 y con el desarrollo de inclusiones citoplasmáticas neuronales de TDP-43. Curiosamente, la edad de aparición de la SCA2 depende de la longitud de expansión, pero la edad de aparición en los casos de ELA asociados a ATXN2 es independiente de la longitud de la expansión. Hasta la fecha, los dos trastornos se consideran clínicamente distintos, con 30-33 repeticiones de CAG en la ELA y más de 34 en la SCA2.

El artículo describe el caso de una mujer de 67 años que presentó síntomas simultáneos de ELA y SCA2. El perfil genético reveló una expansión de 32 repeticiones de CAG en el gen ATXN2, que está cerca del límite de los tamaños de expansión asociados.

Este caso demuestra que la dicotomía clínica entre SCA2 y los casos de ELA asociados a ATXN2 no es del todo cierta.

Los investigadores proponen que los pacientes con expansiones más cortas desarrollan degeneración de neuronas motoras antes de la afectación cerebelosa de inicio tardío y se diagnostica como ELA. Aquellos pacientes con expansiones más largas desarrollan degeneración cerebelosa

a una edad temprana y se etiquetan como SCA2; pero si sobreviven hasta la edad típica de aparición de la ELA, pueden desarrollar degeneración de neuronas motoras.

La longitud de expansión en el paciente de estudio está en el límite entre los rangos informados para ELA y SCA2; por lo que los autores proponen que desarrolló ambos trastornos simultáneamente porque la edad de inicio de su degeneración cerebelosa determinada por su longitud de expansión coincidió con la edad típica de inicio de la ELA.

La revisión de la literatura sobre la neurofisiología de SCA2 apoya esta hipótesis. Los pacientes típicos de SCA2 con expansiones de ATXN2 más largas y una edad de inicio temprana desarrollan una denervación muscular compatible con la pérdida de neuronas motoras, pero esto ocurre mínimo 10 años después del inicio de la ataxia. Por ello los autores concluyen que el paciente típico con SCA2 desarrollará ELA, pero esto puede estar enmascarado por una ataxia severa en curso y no ser reconocida por los médicos.

Si ATXN2-ALS y SCA2 comparten una patogénesis molecular común, el estudio de la toxicidad diferencial entre poblaciones neuronales puede conducir a nuevas dianas terapéuticas. Además, los médicos responsables de los pacientes con SCA2 deben estar alerta ante la posibilidad de que puedan desarrollar un fenotipo de ELA en torno a la quinta o sexta década de vida.

## DRP1 y TAU inducen la fragmentación mitocondrial en la esclerosis lateral amiotrófica

**Tiziana Petrozziello, Evan A. Bordt, Alexandra N. Mills, Spencer E. Kim, Sali M.K. Farhan, Ellen Sapp, Christopher Henstridge, Tara Spires-Jones, M. Catarina Silva, James D. Berry, Merit E. Cudkowicz, Staci D. Bilbo, Stephen J. Haggarty, Marian DiFiglia, Khashayar Vakili, Ghazaleh Sadri-Vakili (USA y UK)**

Estudios anteriores han demostrado que la disfunción de mitocondrias, principal orgánulo generador de energía para la célula, es un evento patogénico temprano en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Esto se ha demostrado con la aparición de déficits en la función bioenergética y mitocondrial en muestras de pacientes con ELA, así como en modelos animales y celulares.

Estudios en modelos animales y cerebrales post mortem de la enfermedad de Alzheimer relacionan las alteraciones en la función mitocondrial con las interacciones entre la proteína tau hiperfosforilada y la proteína DRP1 encargada de la fisión mitocondrial. Recordemos que las mitocondrias forman redes mediante procesos de fisión y fusión para el correcto mantenimiento de estos orgánulos.

Este estudio busca verificar si la acumulación de DRP1 puede conducir a la fragmentación y disfunción mitocondrial en la ELA.

Para ello, se utilizó una amplia muestra de cortezas motoras post mortem de pacientes con ELA y controles. Se evaluaron los niveles de proteínas implicadas en la dinámica mitocondrial y se empleó microscopía electrónica para valorar la longitud mitocondrial. Se midieron las interacciones entre tau y DRP1 utilizando la técnica de co-inmunoprecipitación (Co-IP). También se evaluó la longitud, el volumen y las redes mitocondriales después del tratamiento con y sin un silenciador de DRP1 (siDRP1) y un degradador selectivo de tau (QC-01-175).

Los resultados demostraron un aumento significativo en los niveles de DRP1 y su isoforma fosforilada activa (pDRP1-S616). Es importante destacar que los aumentos en DRP1 fueron independientes del sexo, la región de inicio y el genotipo.

Curiosamente, los estudios co-IP demostraron que DRP1 interactúa con pTau-S396 en la corteza motora de pacientes con ELA, lo que sugiere que la hiperfosforilación de tau puede contribuir a la disfunción mitocondrial en ELA.

Cabe destacar que la eliminación de DRP1 o la reducción de los niveles de tau mitigó significativamente las alteraciones en la longitud y el volumen mitocondriales observadas en pacientes con ELA.

A su vez identificaron variantes genéticas específicas en DNM1L en casos de ELA utilizando el "ALS Knowledge Portal (ALSKP)" y el data browser del Project MinE.

Estos hallazgos sugieren que los aumentos en DRP1 y tau fosforilada pueden causar fragmentación mitocondrial en la ELA, lo que llevaría a un estado energético desfavorable, contribuyendo a la pérdida de neuronas motoras. Es importante destacar que enfocarse en esta vía molecular puede proporcionar una nueva estrategia terapéutica contra la ELA.

# Otras publicaciones de interés

## Mejora de resultados en ensayos clínicos para la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Ref.: <https://www.nature.com/articles/s41582-020-00434-z#Sec22>

Hoy en día, las personas que son diagnosticadas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se enfrentan al mismo problema que históricamente ha existido desde la descripción inicial de la enfermedad en la década de 1860: la falta de terapias efectivas. En esta revisión, se sintetizan los avances en el campo de la ELA y se discuten los desarrollos y refinamientos adicionales necesarios para acelerar la introducción de enfoques terapéuticos efectivos.

En parte, el desarrollo de nuevos tratamientos se ha visto obstaculizado por una comprensión imperfecta de los procesos biológicos que desencadenan la ELA y promueven la progresión de la enfermedad. Los avances en nuestro conocimiento sobre estos procesos biológicos, incluidas las mutaciones genéticas causantes, y la influencia de los factores ambientales, han profundizado nuestra apreciación en la patofisiología de la enfermedad.

La consiguiente identificación de objetivos patogénicos significa que la introducción de terapias eficaces se está convirtiendo en una perspectiva realista. El progreso en la medicina de precisión, incluidas las terapias dirigidas genéticamente, sin duda cambiará la historia natural de la ELA. La evolución de los diseños de ensayos clínicos que permitan la evaluación de múltiples compuestos con un grupo placebo común, combinada con métodos mejorados para la estratificación de pacientes

facilitará el traspaso de nuevas terapias a la clínica. Además, el perfeccionamiento de los biomarcadores emergentes es fundamental para optimizar la atención de las personas.

Puntos clave:

- El desarrollo de tratamientos efectivos para la ELA se ha visto limitado por una falta de comprensión integral de los procesos biológicos que desencadenan la enfermedad y promueven la progresión.
- Se han identificado mutaciones genéticas causales, muchas de las cuales están relacionadas con la función y el metabolismo del ARN.
- La heterogeneidad de la enfermedad sugiere que se requerirá un paradigma de medicina de precisión que incorpore una amplia información fenotípica y genotípica para realizar una terapia eficaz y mejorar los resultados individuales de los pacientes con ELA.
- La reutilización de medicamentos con perfiles de seguridad establecidos a partir de su uso en otras enfermedades humanas es un nuevo enfoque para el descubrimiento terapéutico en la ELA.



- Los diseños de ensayos clínicos mejorados, incluidos los ensayos de plataforma de múltiples brazos y etapas, que incorporan biomarcadores, acelerarán el descubrimiento de fármacos y aumentarán la participación en ensayos.
- La mejor estratificación del paciente y las medidas de resultado informadas por el paciente, incluidas las evaluaciones domiciliarias, mejorarán la fiabilidad y la sensibilidad de los criterios de valoración del ensayo.

Esta revisión concluye que en la ELA, al ser un trastorno mediado por interacciones entre distintos factores (genéticos, epigenéticos y ambientales), probablemente sean necesarios múltiples pasos para desencadenar la aparición de la enfermedad. En consecuencia, las estrategias de tratamiento eficaces pueden requerir el uso de compuestos novedosos que actúen de forma sinérgica, potencialmente en diferentes fases de la enfermedad.

La implementación de todos estos enfoques para la evaluación de las estrategias de tratamiento actuales y futuras en la ELA podría acortar la duración de los ensayos y reducir los costos y la carga para los pacientes, brindando así la esperanza de que terapias efectivas se puedan hacer realidad en un futuro cercano.

## Evidencias favorables sobre el uso de cannabinoides para tratar la ela

Ref.: [https://alsnewstoday.com/news-posts/2017/02/28/can-cannabinoids-be-a-potential-therapeutic-tool-in-amyotrophic-lateral-sclerosis/?utm\\_medium=desktop-push-notification&utm\\_source=Notifications&utm\\_campaign=OneSignal](https://alsnewstoday.com/news-posts/2017/02/28/can-cannabinoids-be-a-potential-therapeutic-tool-in-amyotrophic-lateral-sclerosis/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5270417/?report=classic>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31719072/>

NCT03690791

La revista *Neural Regeneration Research* ha publicado una revisión donde se detallan los últimos hallazgos en el uso de compuestos derivados del cannabis para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

El documento señala que, hasta la fecha, la única terapia disponible para los pacientes con ELA es el riluzol. Sin embargo, este fármaco tiene un valor terapéutico limitado y solo aumenta moderadamente la supervivencia, lo que significa que aún se necesitan nuevas opciones terapéuticas y más eficaces para los pacientes con ELA.

Los cannabinoides son compuestos bioactivos de la planta *Cannabis sativa* que ejercen su actividad al unirse a los receptores CB1 y CB2. Ambos receptores son específicos para los cannabinoides y están presentes en el sistema nervioso central. Al conjunto de estos y otros receptores se le denomina sistema endocannabinoide.

El sistema cannabinoide parece estar involucrado en la patología de la ELA. De hecho, se ha demostrado que la médula espinal de los pacientes con ELA presenta daños en las neuronas motoras desencadenados por células del sistema inmunológico (microglía y macrófagos) que expresan niveles elevados del receptor cannabinoide CB2.



Estudios previos han demostrado que los cannabinoides tienen acciones antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras en modelos animales con ELA. De hecho, los cannabinoides pueden retrasar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia en estos animales. Sin embargo, solo unos pocos estudios han investigado el efecto de los cannabinoides en pacientes humanos, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Según un único estudio observacional de pacientes con ELA (el investigador se limita a recoger datos, sin intervenir), solo el 10 por ciento que admitió consumir cannabis reveló un alivio moderado de varios síntomas, incluida la pérdida del apetito, la depresión, el dolor, la salivación excesiva y la espasticidad.

En el boletín de octubre de 2018, FUNDELA publicó el inicio del estudio "EFICACIA DE LOS CANNABINOIDES EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA O LA ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA", por parte de la farmacéutica *CannTrust* donde se iba a testar el efecto de los cannabinoides en pacientes con ELA (pinche aquí para ver el boletín). La fecha de inicio real del estudio fue el 9 de enero de 2019. Actualmente se encuentra en fase III y sigue reclutando participantes. Se espera como fecha estimada de finalización primaria del ensayo para diciembre de 2021 y fecha estimada de finalización del estudio en enero de 2022.

El ensayo pretende analizar la eficacia de un extracto medicinal a base de cannabis para ralentizar la progresión de la ELA. Es un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en el Hospital Universitario de Gold Coast, Australia.

El producto a analizar es un extracto a base de cannabis (CBME), con una concentración alta de cannabidiol y baja de tetrahidrocannabino. Con esta combinación se consigue reducir considerablemente los efectos psicotrópicos y potenciar los terapéuticos.

Un total de 30 pacientes serán tratados durante 6 meses, más un mes de seguimiento final. Los participantes serán controlados cada mes, ya sea en persona o por teléfono, para ser evaluados y recopilar datos para los objetivos del estudio.

Los criterios de elegibilidad son: diagnóstico probable o definitivo de ELA según los criterios de la escala de El Escorial, una duración de los síntomas menor a 2 años, edad comprendida entre los 25 y 75 años y al menos un 70 % de capacidad vital forzada (CVF).

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia del CBME en comparación con el placebo a la hora de ralentizar la progresión de la enfermedad medida por las diferencias en la escala revisada de la valoración funcional de la ELA (ALSFRS-R) y la puntuación de la CVF entre los grupos al final del tratamiento.

Los objetivos secundarios son evaluar la seguridad y la tolerabilidad del CBME mediante la aparición de efectos adversos, efectos del CBME sobre la espasticidad, el dolor, la pérdida de peso y la calidad de vida evaluados por las diferencias en la Escala de calificación numérica media para la espasticidad y la Escala de calificación numérica para el dolor, porcentaje de pérdida de peso total y el cuestionario revisado sobre la calidad de vida específica de ELA.

Estos datos muestran cómo la modulación de procesos mediados por el sistema endocannabinoide podría cambiar la progresión de la ELA y ponen de manifiesto su grado de relación en procesos tan característicos de la enfermedad como la neuroinflamación, la excitotoxicidad y el daño celular oxidativo.

## La diabetes parece reducir el riesgo de ELA

Ref.: [https://alsnewstoday.com/news-posts/2020/10/26/diabetes-appears-to-lower-als-risk-review-study-finds/?utm\\_medium=desktop-push-notification&utm\\_source=Notifications&utm\\_campaign=OneSignal](https://alsnewstoday.com/news-posts/2020/10/26/diabetes-appears-to-lower-als-risk-review-study-finds/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846720305916>

Según esta revisión, las personas con diabetes, particularmente aquellas con diabetes tipo 2, parecen tener un riesgo significativamente menor de padecer esclerosis lateral amiotrófica (ELA) que aquellas sin este trastorno metabólico.

Este hallazgo respalda investigaciones anteriores que sugieren que la diabetes es un factor protector contra la ELA, posiblemente debido a los cambios en el metabolismo de la glucosa que marcan este trastorno. No obstante, los resultados de esos estudios eran inconsistentes.

Para aclarar dichos hallazgos, los investigadores del Case Western University Hospital y la Cleveland Clinic llevaron a cabo una revisión sistemática de estudios, publicados hasta principios de este año, investigando el riesgo de aparición de ELA entre personas con y sin diabetes.

De un total de 1683 estudios, incluyeron 11 en su metaanálisis, un enfoque que combina los resultados de múltiples estudios científicos para aumentar el conjunto de datos, lo que permite una revisión más completa.

Específicamente, incluyeron tres estudios de cohortes, que siguen una población a lo largo del tiempo para determinar quién desarrolla la enfermedad (ELA en este caso), y ocho estudios de casos y controles, que comparan pacientes con y sin ELA para determinar diferencias entre ellos (como la proporción de pacientes con diabetes).

Los resultados mostraron que los pacientes diabéticos tenían un 32% menos de probabilidad de desarrollar ELA que aquellos sin diabetes, una reducción muy significativa.



En particular, este riesgo pareció ser incluso menor (41%) en personas con diabetes tipo 2. Sin embargo, los investigadores advirtieron que tales resultados deben interpretarse con precaución ya que solo unos pocos estudios proporcionaron datos sobre este subtipo de diabetes.

Se dieron tres posibles razones para la menor incidencia de ELA entre los pacientes diabéticos:

-Primero, las personas con diabetes tienden a producir niveles más elevados de una proteína llamada progranulina, que parece degradar los grupos de proteínas tóxicas tan característicos en la ELA.

-En segundo lugar, las neuronas de los pacientes con ELA se encuentran en un estado hipermetabólico, lo que significa que exigen cantidades superiores de energía. Los niveles altos de azúcar en la sangre debido a la diabetes pueden servir como un mecanismo compensatorio no intencional de esta alta demanda de energía, retrasando la aparición de la ELA.

-En tercer lugar, los niveles más altos de glucosa pueden prevenir la producción de gránulos de estrés en respuesta a la privación de energía, que se cree que participan en el depósito de grupos de proteínas en la ELA.

También es posible, escribieron los investigadores, que la diabetes no sea el mecanismo causal. Más bien, sugirieron que los resultados de los estudios analizados podrían confundirse con el índice de masa corporal de los participantes (IMC, medida de la grasa corporal). Un IMC alto, o lo que es lo mismo, tener sobrepeso u obesidad, es un factor de riesgo importante para la diabetes, pero se correlaciona negativamente con la ELA.

Las limitaciones de este trabajo, apuntadas por los propios investigadores, incluían datos sobre variables de confusión como el tabaquismo, la actividad física y la gravedad de la enfermedad que no estaban disponibles en todos los estudios analizados.

Aun así, este informe supone la primera investigación exhaustiva de la relación entre la diabetes y la ELA. A pesar de estos prometedores resultados, los mecanismos detrás de esta asociación siguen siendo desconocidos y aún se necesitan más estudios.

## La universidad de sheffield se asocia con ACLIPSE para avanzar hacia la realización de ensayos clínicos con el tratamiento M102

Ref.: [https://alsnewstoday.com/news-posts/2020/09/25/university-of-sheffield-aclipse-advance-als-treatment-m102-clinical-trial/?utm\\_medium=desktop-push-notification&utm\\_source=Notifications&utm\\_campaign=OneSignal](https://alsnewstoday.com/news-posts/2020/09/25/university-of-sheffield-aclipse-advance-als-treatment-m102-clinical-trial/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal)

El potencial tratamiento contra la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) M102 avanza hacia su primer estudio clínico en pacientes gracias a la asociación entre investigadores del Instituto de Neurociencia Traslacional de la Universidad de Sheffield en Inglaterra (SITraN) y *Aclipse Therapeutics*.

Este proyecto está siendo financiado en parte por una subvención de 700.000\$ otorgada por FightMND, una organización australiana sin ánimo de lucro que apoya la investigación de enfermedades de la neurona motora (ENM) como la ELA.

M102 fue descubierto por investigadores del SITraN en 2013, y los estudios preclínicos realizados demostraron su potencial como tratamiento para detener y revertir la progresión de los síntomas de la ELA.

La molécula actúa en dos vías clave en el desarrollo de la ELA: la vía del factor 2 relacionado con el factor eritroide 2 nuclear (NRF2) y la vía del factor de transcripción de choque térmico 1 (HSF1), ambas consideradas como potenciales objetivos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

La vía NRF2 se ocupa del manejo del estrés oxidativo (desequilibrio entre la producción de moléculas reactivas tóxicas y su eliminación) lo que contribuye a la progresión de la enfermedad neurodegenerativa.

La vía HSF1 mejora el plegamiento de proteínas, contrarrestando la formación de grupos de



Foto de Artem Podrez en Pexels

proteínas tóxicas que se observan en pacientes con enfermedad neurodegenerativa.

Se ha demostrado que M102 activa ambas vías, lo que produce un efecto neuroprotector observado en estudios preclínicos. Los investigadores creen que M102 tiene el potencial de retrasar o revertir la progresión de la enfermedad en pacientes con ELA familiar o esporádica.

Dado el éxito de M102 en estudios preclínicos y los planes para comenzar estudios clínicos, FightMND otorgó una subvención para apoyar estos planes. La subvención también contribuirá al desarrollo de biomarcadores que se podrían utilizar para controlar la eficacia de M102 en estudios clínicos.

Para comenzar los ensayos clínicos, los investigadores se han asociado con la farmacéutica Aclipse, empresa centrada en el desarrollo de tratamientos para enfermedades con necesidades insatisfechas.

Además de su potencial contra la ELA, los investigadores también creen que el tratamiento M102 tiene potencial para tratar otras enfermedades neurodegenerativas, como la ataxia de Friedreich, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

Sin duda esta ayuda económica pone de manifiesto los grandes avances de M102 hasta la fecha y valida su potencial para convertirse en un tratamiento terapéutico dirigido capaz de salvar vidas de los pacientes con ELA.

## Cómo afecta la ELA a la jerarquía de necesidades

Ref: <https://alsnewstoday.com/columns/2020/11/12/how-als-affects-hierarchy-needs/>

*A continuación, mostramos parte del relato de una mujer americana cuyo marido padece ELA. En él cuenta cómo su jerarquía de necesidades se ha visto modificada por la enfermedad como por la situación sanitaria actual:*

“Algunas actividades, como ir de vacaciones o visitar amigos, se han vuelto demasiado difíciles, incluso antes de las recomendaciones de distanciamiento social, debido al empeoramiento de la enfermedad de mi marido.

Aun así hicimos esfuerzos por salir: asistir a partidos de hockey; iglesia, restaurantes gimnasio, coros....

Desde marzo, todas esas actividades llegaron a su fin y el mundo es aún más pequeño.

Siendo extrovertida, es difícil estar atrapado en casa. Añoro sentir la energía de estar cerca de otras personas, pero al mismo tiempo, siento una sensación de alivio. Ha sido muy duro tratar de mantener una sensación de normalidad, saliendo a realizar actividades mientras ejercía de cuidadora.

Todd no siente alivio por no poder salir más. Siente una sensación de pérdida, como cuando ya no podía apretar el bote de mostaza. Siempre ha querido mantener su independencia durante el mayor tiempo posible, sentía que tan pronto como no pudiera hacer algo, nunca lo volvería a hacer. Las pérdidas han sido graduales, pero en marzo hubo una repentina en la vida social. Y ahora, incluso si la vida vuelve a la normalidad, teme no volver a realizarlas más.

El psicólogo Abraham Maslow presentó un modelo de jerarquía de necesidades que comienza con lo más básico. La esencia de su teoría es que las necesidades básicas de las personas tienen prioridad y, hasta que no se satisfacen, las personas no podemos avanzar al siguiente nivel de necesidades que nos ayuda a crecer y alcanzar nuestro potencial. Las necesidades básicas son fisiológicas y relacionadas con la supervivencia: respirar, hidratarse, alimentarse, descansar, eliminar desechos corporales, evitación del dolor, mantener la temperatura corporal

En nuestra familia gran parte de mi día satisfacemos esas necesidades. Añadiría manejo de la respiración a la lista de Maslow.

Además dedico tiempo a abordar asuntos de nuestros hijos más allá de lo básico: trabajo escolar, actividades creativas, interacciones sociales y oportunidades extracurriculares, e intentamos brindarles un ambiente hogareño alentador.

Cada vez nos es más difícil satisfacer las necesidades más allá de lo básico. El modelo de Maslow reconoce que solo se atienden necesidades superiores cuando se han satisfecho las necesidades inferiores, las experiencias de la vida a veces obligan a las personas a volver a centrarse solo en satisfacer las necesidades básicas.

Es por ello que nos invade esa sensación de que la vida se ha truncado, de que nos falta la oportunidad de crecer. Experimentamos muchas de esas otras áreas de crecimiento antes de que la ELA apareciese en nuestras vidas, por lo que notamos la pérdida. Tenemos a nuestra familia, pero nuestras conexiones sociales ahora son limitadas (Necesidades sociales). Él nota la pérdida de una meta a través de la realización su trabajo (Autorrealización). Yo tengo una pérdida de la sensación de seguridad a medida que su salud va empeorando (Necesidades de seguridad y protección).

Algunos días, estamos atrapados en las pequeñeces de la supervivencia básica”.

Este escrito nos lleva a reflexionar sobre el bienestar y la Calidad de Vida de las personas. Bienestar es una sensación de la persona, es decir un estado subjetivo. Entendiéndose por Bienestar subjetivo la valoración cognitiva y afectiva de la propia vida y que afecta no tanto a las variables sociodemográficas y objetiva –como edad, género, ingresos económicos y posición social-, sino más bien a los factores personales y subjetivos. La CV sería más la valoración subjetiva en términos generales (vinculada con un cierto estilo de

vida y con una determinada disposición frente a la existencia) como situacionales (vinculada a circunstancias específicas y contingentes). En el centro de este concepto se encuentran los objetivos personales y los deseos que, si se cumplen, son capaces de generar satisfacción y de asegurar una buena CV a la persona.

La diferencia fundamental radica en que el término calidad de vida está constituido por aspectos que poseen cierto grado de estabilidad y cuya suma algebraica nos suele proporcionar un índice global, el cual no tiene por qué coincidir con el grado de bienestar que está experimentando el paciente en un momento dado.

*En relación con este relato, presentamos un estudio en el que se está investigando una tecnología que permitiría los pacientes de ELA poder comunicarse con mayor precisión. Esta actividad tan cotidiana y que pocas veces valoramos, brindaría a muchos pacientes la oportunidad de satisfacer una de las necesidades tan básicas, consiguiendo un bienestar, y mucho más en tiempos de pandemia, como la de socializar con amigos y familiares.*



# Decodificación de deformaciones faciales mediante interfaces piezoeléctricas adaptables

Ref: [https://alsnewstoday.com/news-posts/2020/11/13/wearable-facial-sensor-may-help-als-patients-more-easily-communicate/?utm\\_medium=desktop-push-notification&utm\\_source=Notifications&utm\\_campaign=OneSignal](https://alsnewstoday.com/news-posts/2020/11/13/wearable-facial-sensor-may-help-als-patients-more-easily-communicate/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal)

<https://www.nature.com/articles/s41551-020-00612-w>

Las personas que padecen ELA pierden gradualmente la capacidad de controlar sus músculos. Una consecuencia de esta pérdida es el deterioro de la comunicación: la capacidad de hablar, mecanografiar o escribir se vuelve cada vez más difícil a medida que avanza la enfermedad.

La tecnología puede ayudar a los pacientes a solventar parcialmente este problema. Como ejemplo más representativo está el famoso físico Steven Hawking, que se comunicaba mediante un sensor de infrarrojos capaz de detectar las contracciones de su mejilla, moviendo un cursor a través de filas y columnas de letras. Si bien en general es eficaz, este medio de comunicación tiene dos inconvenientes: es lento y el equipo necesario engorroso.

La profesora del Massachusetts Institute of Technology (MIT) Canan Dagdeviren y sus colegas desarrollaron un nuevo sensor que utiliza materiales piezoeléctricos para detectar pequeños movimientos faciales, como un tic o una sonrisa, que incluso las personas con ELA avanzada suelen retener hasta cierto punto.

Un material piezoeléctrico es aquel que genera un voltaje eléctrico cuando se le aplica una fuerza mecánica, es decir, un movimiento. Este voltaje se puede medir y traducir en movimientos discretos utilizando un algoritmo de aprendizaje automático.

Los investigadores llamaron al sensor cFaCES, que significa "sensor de extrapolación de código facial conformable". El sensor es pequeño y liviano, y se puede usar en la cara, incluso se puede aplicar maquillaje encima de él para disimularlo.

Los componentes de cFaCES también son fáciles de fabricar y los propios investigadores estiman que, cuando se fabrique a gran escala, cada dispositivo costaría alrededor de 10 dólares.

Para determinar el lugar más útil para colocar los sensores, los investigadores utilizaron una correlación de imágenes digitales. Básicamente, analizaron imágenes de personas que realizaban una variedad de movimientos faciales para identificar las áreas con mayor esfuerzo físico para que el sensor las detectara. Con ello se determinó que la mejilla era un lugar apropiado para colocar el dispositivo durante las pruebas.

Los investigadores probaron su sensor en voluntarios sanos y en dos pacientes con ELA (un hombre y una mujer). El sensor pudo distinguir entre tres expresiones: una pequeña sonrisa, boca abierta y labios fruncidos, con una tasa de precisión del 86,8% en los voluntarios y del 75% en los pacientes. La mayor precisión se logró cuando se utilizaron cuatro sensores piezoeléctricos, no obstante aumentar el número de elementos utilizados en la detección podría hacer que la precisión sea aún mayor.

Ser capaz de distinguir entre estos pequeños movimientos faciales significa que el sensor podría incorporarse a las tecnologías de la comunicación; esencialmente, cualquier movimiento facial dado podría programarse para comunicar una palabra o idea determinada. Técnicamente, se podrían crear miles de mensajes dependiendo de la configuración, que puede diseñarse para un paciente o grupo de pacientes en particular.

Los investigadores han solicitado la patente sobre esta tecnología y están planificando pruebas adicionales. Además de ayudar a las personas con ELA a comunicarse, sugieren que su dispositivo también podría ser útil para monitorear la progresión de la enfermedad o la efectividad del tratamiento.

## El dispositivo stentrode permite el control de dispositivos por parte de pacientes con ELA con parálisis parcial de las extremidades superiores

Ref.: <https://alsnewstoday.com/news-posts/2020/11/05/stentrode-device-allows-computer-control-by-als-patients-with-partial-upper-limb-paralysis/>

<https://jnisp.bmj.com/content/early/2020/10/30/neurintsurg-2020-016862>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03834857>

Este estudio (NCT03834857) nos presenta Stentrode, un dispositivo inalámbrico mínimamente invasivo que transmite señales desde la corteza motora del cerebro y permite a las personas con parálisis de las extremidades superiores controlar un dispositivo digital sin usar las manos.

En una primera experiencia en humanos, el dispositivo se implantó con éxito en dos pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) incapaces de mover sus extremidades superiores. Un par de meses después de la implantación, los pacientes podían controlar un ordenador y completar tareas diarias como banca en línea, compras y enviar mensajes de texto.

Las personas con ELA viven con la función motora voluntaria deteriorada y pierden la capacidad de participar en actividades cotidianas como comunicarse con sus allegados, hacer compras y administrar las finanzas. Sin embargo, a pesar de la pérdida de células nerviosas responsables de la función motora, la corteza motora permanece intacta en un número significativo de pacientes.

Las interfaces cerebro-computadora (en inglés BCI) tienen como objetivo restaurar el control motor voluntario de los dispositivos digitales por parte de personas con parálisis.

Estos dispositivos se basan en la conversión del intento de generar impulsos nerviosos desde la corteza motora funcional en una señal digital.

Stentrode, desarrollado por la empresa californiana Synchron junto con científicos de la Universidad de Melbourne en Australia, es un pequeño dispositivo de electrodos diseñado para ser implantado junto a la corteza motora. La intervención se realiza bajo anestesia general mediante un catéter guiado por imágenes 3D a través de la yugular gracias a una pequeña incisión en el cuello.

El Stentrode captura la actividad cerebral asociada con el movimiento voluntario y envía estas señales a través de un cable a un pequeño dispositivo implantado bajo de la piel en el pecho llamado unidad de telemetría interna (UIT) que se puede enlazar a un ordenador de forma inalámbrica.

El participante 1 tenía más de 70 años, el participante 2 tenía 60 años. Los dos estaban diagnosticados con ELA sin demencia. Ambos pacientes fueron dados de alta a los cuatro días de la cirugía de implantación.

Esta es la primera vez que se realiza una operación de este tipo, por lo que no se puede garantizar la ausencia de problemas, pero en ambos casos, la cirugía fue mejor de lo esperado. El procedimiento no es fácil, debido a las diferencias anatómicas de cada paciente, sin embargo en ambos casos los pacientes tuvieron una rápida recuperación.

Después de un período de recuperación de heridas y optimización de la comunicación por radio entre la UIT y la computadora para el flujo de datos, la capacitación del dispositivo se llevó a cabo en el hogar con la ayuda de un neurocientífico utilizando el software de capacitación personalizado de Synchron.

Tras la optimización de la transmisión de datos entre la UIT y la computadora, los movimientos de los participantes se mapearon incluyendo apretar los puños, golpear con los pies y extender las rodillas. Luego, los pacientes usaron las señales resultantes para controlar múltiples acciones de clic del ratón, incluido el zoom y el clic izquierdo. Utilizado en combinación con un rastreador ocular para la navegación del cursor, los participantes lograron el control del sistema operativo Windows 10 para realizar tareas instrumentales de vida diaria (IADL). El período de entrenamiento finalizó cuando la precisión promedio de la selección de clics fue del 90 % o más.

Para el participante 1, el uso en el hogar sin supervisión comenzó 86 días después de la implantación y logró una precisión promedio de selección de clics en la tarea de escritura del 92,63 %. La tasa de caracteres correctos por minuto con el texto predictivo desactivado fue de 13,81.

El participante 2 comenzó a usar el dispositivo 71 días después de la implantación y logró una precisión de selección de clic promedio del 93,18 %. Los caracteres correctos por minuto, con el texto predictivo desactivado para este paciente, fueron 20,10.

No se informaron efectos secundarios adversos graves para ninguno de los participantes, incluidas infecciones o dolor de cabeza. Inmediatamente después de la implantación, el participante 1 perdió el conocimiento durante un corto período de tiempo pero no requirió más intervención.

Estos primeros datos en humanos demuestran el gran potencial de una neuroprótesis motora endovascular para lograr el control de dispositivos digitales con múltiples comandos en personas con parálisis y, cuando se combinan con el seguimiento ocular, para mejorar la independencia funcional.

Los científicos advirtieron que podrían pasar algunos años antes de que esta tecnología esté disponible públicamente. Para apoyar a más investigadores e inscribir a más pacientes, el ensayo recibió recientemente una subvención de 1,04 millones de dólares del gobierno australiano para expandir el ensayo a hospitales en Nueva Gales del Sur y Queensland.

# Webinar alianza internacional asociaciones de ELA/EMN

## Innovación en ensayos clínicos en ELA

22 de octubre de 2020

El evento ha sido moderado por los miembros de la Alianza Sara Feldman y Nick Cole, ha contado con la intervención de los doctores Ruben van Eijk, Merit Cudkowick y Siddahartan Chandra y ha sido servido para recordarnos que, en plena pandemia por el coronavirus, la investigación para encontrar un tratamiento eficaz para la ELA no descansa.

Creemos que, este año, en relación a los ensayos clínicos sobre la ELA, no debemos hablar de innovación, sino más bien de auténtica revolución. Una revolución que incluye numerosos nuevos compuestos a probar, pero que no se queda ahí, puesto que los grandes cambios se están produciendo en los propios ensayos clínicos: las plataformas para ensayos clínicos múltiples.

Un ensayo clínico riguroso requiere un periodo de planificación e implantación inicial muy largo y costoso, para luego pasar a otro proceso también largo y costoso, que es el del reclutamiento de pacientes, que participaran en el estudio. Para cada ensayo clínico de un compuesto prometedor hay que volver a construir todo este complejo entramado. El profesor van Eijk lo comparaba con el hotel de hielo IceHotel de Laponia que hay que volver a construir cada invierno, porque cada verano vuelve a derretirse.

Estas nuevas plataformas permiten utilizar una única estructura y procedimiento, recogidos en un protocolo maestro, que estudiara varios compuestos a la vez, reduciendo significativamente los costes y, sobre todo, los tiempos. La doctora Cudkowick estimó el

ahorro de costes en un 30% y la reducción del tiempo hasta obtener los resultados en casi un 50%, lo que es una fantástica noticia para todos los pacientes (PALs).

En Europa contamos con el ensayo MND MAGNET ( NCT04302870), ensayo de la plataforma TRICALS, de la que habló el Dr. Ruben van Eijk, y SMART, que lidera la asociación británica MND Association, presentada por el Dr. Siddaharta Chandran, mientras que la Dra. Merit Cudkowick nos puso al día sobre la iniciativa estadounidense HEALY.

Las plataformas para ensayos clínicos tienen otras muchas ventajas, como se hizo patente en las distintas exposiciones.

A continuación, y generalizando, vamos a exponer algunas de las principales ventajas que aportan las plataformas pero no sin antes destacar la cantidad de recursos, asociaciones, instituciones, empresas, científicos, y profesionales de la sanidad que se han unido para hacer posibles los ensayos clínicos a través de estas plataformas, que por supuesto no podrían salir adelante sin la participación crucial de voluntarios, pacientes y familiares.

Al contar con un protocolo maestro único, las plataformas para ensayos clínicos permiten ampliar los criterios de admisión a la vez que se reduce el tamaño de los grupos de control, de forma que más personas con ELA pueden participar en los ensayos y un mayor número de ellas recibirán el medicamento en lugar del placebo.

El concienzudo diseño de los ensayos dirigido por un comité científico, para la selección de fármacos o moléculas a testar y de los resultados a obtener, permite centrarse en los compuestos más prometedores y avanzar según se obtengan o no los resultados marcados. Estas características propician también una colaboración más estrecha con agencias como EMA y FDA, facilitando y acelerando el proceso de aprobación y la posterior disposición de los medicamentos. Por esta razón, se hace aún más atractivo para la industria farmacéutica, que refina aún más la selección de los compuestos para su inclusión en los ensayos por parte del comité científico.

Y para ayudar a la ciencia están también los comités asesores de pacientes y familiares, que aportan claves esenciales para la funcionalidad del estudio, lo que a su vez se traducirá en mayores tasas de permanencia y por tanto en resultados más precisos y relevantes.

Por último, la implantación de estas plataformas acelera el desarrollo de una nueva clase de expertos en el diseño e implantación de ensayos, entrando así en un proceso de aprendizaje y mejora constante, como ya ocurre con el estudio de otras enfermedades, como el cáncer.

Todo son buenas noticias para los PALs y para toda la comunidad de la ELA en un momento en que es muy necesario contar con ellas. En plena pandemia, la investigación de la ELA no se para.

**FUNDELA** asiste a esta reunión virtual y mantiene su compromiso con los pacientes/familiares y con toda la comunidad científica y sanitaria para continuar apoyando la investigación de esta enfermedad, hasta encontrar una cura.

Para obtener información adicional sobre cada una de estas plataformas, incluyendo el estado actual de los proyectos y de sus procesos de reclutamiento, recomendamos visitar sus respectivas páginas web:

**MAGNET:** <https://www.tricals.org/trials/magnet/>

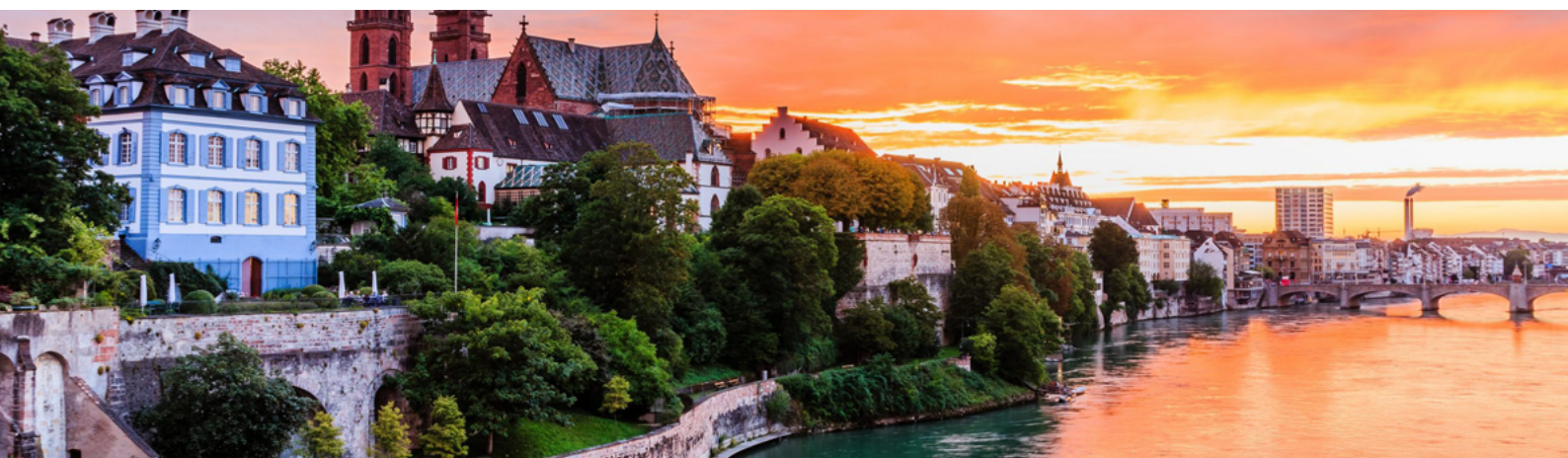
**SMART:** <https://www.mnd-smart.org/>

**HEALY:** <https://www.massgeneral.org/neurology/als/research/platform-trial>



## Próximo Symposium BASILEA, SUIZA

Miércoles 8 - Viernes 10 de diciembre de 2021





[www.fundela.es](http://www.fundela.es)