

JUNIO 2020

# FUNDELA

## Boletín Científico 79

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

Todos los boletines pueden descargarse en nuestra web [www.fundela.es](http://www.fundela.es)

FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene este boletín.

Ayúdanos a seguir investigando



21 DE JUNIO

## DÍA MUNDIAL DE LA ELA

#alsmndwithoutborders #als #mnd

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

- **PROYECTO EUROPEO MINE: [WWW.PROYECTMINE.COM](http://WWW.PROYECTMINE.COM)**
- **MARCADORES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS.**
- **EVALUACION, ASESORAMIENTO Y APLICACIÓN DE AYUDAS TECNICAS DE APOYO PARA PACIENTES CON ELA: LOGOPEDIA, PRODUCTOS ORTÉSICOS Y SISTEMAS ALTERNATIVOS DE COMUNICACIÓN.**
- **APOYO PARCIAL A ENSAYOS CLÍNICOS: MASITINIV, TIRASEMTIV, ARICLOMOL, REFALS**
- **CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN "POR UN MUNDO SIN ELA"**
- **BOLETIN CIENTIFICO**

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

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

Límite deducible del 10% de la base imponible o liquidable del contribuyente

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

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

### Colaboradores voluntarios de este número:

- Dra. M<sup>a</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 Donesteve (Voluntario de FUNDELA)
- Dña. M<sup>a</sup> Valle Maestro (Voluntaria de FUNDELA)
- Dña. Marcela Girarlo (Gestión de Redes Sociales)
- D. Alejandro Nieto Mochales (Diseño gráfico, publicidad, web)

## Sumario

### **EDITORIAL**

**PÁGINA 3**

### **4ª CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN "POR UN MUNDO SIN ELA"**

**PÁGINA 4**

### **RESUMEN DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS**

**PÁGINA 5**

### **REUNIONES ONLINE ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA/EMN**

**PÁGINA 16**

### **RESUMEN ARTICULOS COVID-19**

**PÁGINA 18**

**D**esde FUNDELA me han pedido que escriba unas palabras para presentar los nuevos proyectos para la investigación sobre el ELA por el día internacional de esta enfermedad. Dándole vueltas a qué podía decir, he pensado que la mejor manera para ello era contar de donde nace mi relación con la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

Nunca había oído hablar de ella, ¿o quizá sí? Quizá era esa enfermedad por la que aquel lejano verano de 2014 tantos famosos se tiraron un cubo de agua helada por encima.

Pero cuanto más leía sobre la ELA, más esfuerzos hacía por buscar alternativas que explicasen porqué mi madre había empezado a hablar "raro", despacio, sin vocalizar bien. No podía ser ELA lo que tenía, ¡descartado! ¿Cómo iba a serlo? Si mi madre tenía 64 años, una salud de hierro, se cuidaba mucho. Comía bien, tenía una vida dinámica y feliz, no fumaba, no bebía, ni siquiera se resfriaba. No podía ser. No podía ser. Seguro que era otra cosa.

El periplo médico por el que tuvo que pasar para saber qué le ocurría fue largo y desesperante. Todas las pruebas a las que se sometía (análisis de sangre, ecografías, TAC, resonancias magnéticas, electromiogramas) daban resultado negativo. Lo que en el momento nos alegraba porque parecían buenas noticias poco a poco fuimos dándonos cuenta de que no lo eran tanto. Si no había causa, no había diagnóstico y por tanto no había tratamiento.

El tiempo pasaba y los síntomas se agravaban, mi madre cada vez hablaba peor y comenzaba con problemas para tragar. Y todavía sin diagnóstico.

Finalmente, más de un año después de empezar los síntomas, un nuevo neurólogo privado derivó a mi madre al Hospital Público de referencia en Zaragoza, donde le diagnosticaron que tenía la enfermedad de la neurona motora. Nuestros miedos se confirmaron. Tenía ELA de inicio bulbar. Y no había cura.

El proceso por el que tuvo que pasar mi madre fue muy duro para todos, pero sobre todo para ella que veía como su cuerpo se iba paralizando. Antes de que nos pudiésemos dar cuenta dejó de hablar. Que frustrante. Y más para una persona inquieta, a quien le gustaba mucho intercambiar opiniones, hablar con su marido y sus hijas, jugar con sus nietos.

Al poco dejó de poder besar. Qué difícil.

Y cada vez con más problemas para comer. Y para moverse. Y para todo.

Su neurólogo fue cercano, cariñoso, empático, respetuoso, muy profesional. Pero no había tratamiento. Mi padre ha sido quien ha estado a su lado todos los días, cuidándola, valorándola, cocinándole (eso sí, según las directrices de mi madre que mantuvo su carácter hasta casi el final), contándole cosas, haciéndole más dulce el proceso. Ha sido un cuidador excepcional, el mejor.

Hasta que el 19 de septiembre de 2019 se nos fue.

Ha sido muy duro. La ELA es una enfermedad muy cruel, al ser el enfermo muy consciente de todo el proceso. Pero lo que agrava todo es el que no haya ningún tratamiento, y por tanto ninguna esperanza.

Dos días después del fallecimiento de mi madre, nos escribió mi prima para decirnos que su madre (que reside en EEUU), hermana pequeña de la mía, había empezado con los mismos síntomas. Y ya ha sido diagnosticada de ELA inicio bulbar.

Un tío de mi madre también recibió el mismo diagnóstico.

En definitiva, el nuestro es un caso de ELA familiar.

Pero esto no debería tranquilizar a los que me leéis, ya que los enfermos de ELA familiar apenas representan entre un 10-15% del total. Cualquiera de nosotros o de nuestros afectos puede enfermar. En la mayor parte de los casos de ELA nos encontramos ante un asesino en serie totalmente aleatorio. Se desconoce qué circunstancias favorecen la enfermedad: ¿la alimentación?, ¿la contaminación?, ¿bacterias, hongos,..?,...

Quizás el número de enfermos de ELA no sea muy elevado, unos 4.000 en España, porque su esperanza de vida es muy baja. Pero su número es constante, porque el número de fallecidos diarios por esta enfermedad viene a coincidir con el número de diagnósticos (2 ó 3 todos los días).

Por eso es tan importante que se INVESTIGUE en este campo. Es fundamental encontrar un tratamiento. Todos tenemos que apoyar la investigación.

Por todas esas personas que la están sufriendo.

Por los que se han ido.

Y por todos los que vendrán.

Nos interesa a todos!!!!

**María Valle Maestro**  
**Voluntaria de FUNDELA**

---

## **4º CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN “ POR UN MUNDO SIN ELA”**

**1º** Desde el día 21 de junio de 2020 y en el plazo de 30 días hábiles se realizarán las solicitudes por vía telemática en la página web de FUNDELA ([www.fundela.es](http://www.fundela.es)), en el apartado CONVOCATORIAS dentro de la sección de INVESTIGACIÓN.

La fecha y hora límite para la solicitud es el 31 de julio de 2020 a las 23.59 horas. El proyecto tendrá una duración de un año con una cuantía de 30.000 euros netos.

**2º** Los proyectos versarán sobre investigación básica y/o clínica en ELA contribuyendo al descubrimiento de tratamientos efectivos.

Expondrán los objetivos a conseguir así como la adecuación económica para ello y el plan de trabajo a realizar a lo largo de la duración del proyecto. Se emitirán informes semestrales, que se colgaran en la web y se incorporarán a los boletines científicos en los que FUNDELA recoge la actualización sobre la investigación en ELA.

Se podrán financiar proyectos que ya están en marcha siempre que sean nuevos aspectos que no están cubiertos por la financiación actual y/o proyectos que necesitan financiación adicional.

**3º** Se acompañará a las solicitudes telemáticas, un C.V. completo del Investigador Principal y abreviado, de los últimos cinco años, del resto del equipo.

**4º** La solicitud creada a través de la plataforma de FUNDELA podrá ser guardada para ser completada durante los días que dure el periodo de presentación de solicitudes y podrá ser enviada en el momento que se desee, siempre dentro del plazo de presentación. Una vez iniciada la inscripción y mientras no se envíe la solicitud podrá acceder a la misma para seguir preparándola accediendo en nuestra página web [www.fundela.es](http://www.fundela.es) en el apartado MIS INSCRIPCIONES dentro de la sección MI CUENTA. Si no se confirma la presentación antes del 31 de julio de 2020 antes de las 23:59 horas será automáticamente rechazada.

**5º** En la segunda quincena de Septiembre se hará pública la resolución de la adjudicación del proyecto en la web de FUNDELA que comenzará haciéndose efectivo cuando se formalice el convenio con la Institución donde el I.P. realice su investigación.

Será imprescindible la presentación de una carta o certificado donde dicha Institución acepte la firma del convenio si el proyecto fuera el adjudicatario.

Se valorará la adecuación del C.V. del equipo investigador a las características de la convocatoria, la planificación de los objetivos y la relevancia en la contribución a la consecución de un tratamiento efectivo para la ELA.

Esta convocatoria ha sido posible gracias a las donaciones que se han realizado a FUNDELA, esperamos que marque un camino que nos permita continuar y mejorar en los años venideros.

### ALEXION INICIARÁ UN ENSAYO EN FASE 3 DE ULTOMIRIS PARA PACIENTES FAMILIARES Y ESPORÁDICOS DE ELA

Ref.: [https://alsnewstoday.com/2020/04/30/ema-favors-giving-amylyx-amx0035-orphan-medicine-status-als/?utm\\_medium=desktop-push-notification&utm\\_source=Notifications&utm\\_campaign=OneSignal](https://alsnewstoday.com/2020/04/30/ema-favors-giving-amylyx-amx0035-orphan-medicine-status-als/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal)

Una filial de la Agencia Europea de Medicamentos (del inglés EMA) recomendó que el compuesto oral en investigación AMX0035 de Amylyx se designase como medicamento huérfano para tratar a personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Esta designación se otorga a medicamentos en Europa con el potencial de ser tratamientos seguros y efectivos para afecciones raras, potencialmente mortales o crónicamente debilitantes que afectan a no más de 1 de cada 2000 personas. Proporciona a las empresas una gama de incentivos, incluida la asistencia con protocolos de prueba y un período de exclusividad de mercado de 10 años si se aprueba el tratamiento.

La opinión positiva del Comité de Medicamentos Huérfanos (del inglés COMP) coloca a AMX0035 más cerca de tales incentivos en Europa, con lo que seguiría a su designación como medicamento huérfano que ya le otorgó la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (del inglés FDA) en 2017.

AMX0035 es una terapia combinada que incluye dos moléculas: ácido tauroursodesoxicólico y fenilbutirato de sodio, que actúan para prevenir la muerte de las células nerviosas al bloquear las señales de estrés en las células.

Este potencial tratamiento no se dirige a la raíz de la enfermedad. Más bien, AMX0035 tiene como objetivo preservar las neuronas motoras que poco a poco se van perdiendo en pacientes con ELA, lo que provoca un deterioro clínico.

AMX0035 fue investigado en un ensayo de seguridad y eficacia de fase 2 doble ciego, llamado CENTAUR (NCT03127514) (publicado en el boletín de noviembre de 2019), con 137 pacientes diagnosticados de ELA dentro de los ocho meses posteriores al reclutamiento y con enfermedad de rápida progresión.

En 25 centros clínicos en los EE. UU., los pacientes fueron asignados aleatoriamente a AMX0035 o placebo, administrados dos veces al día durante seis meses. Durante el ensayo, podían continuar con su tratamiento estable con riluzol.

Después de completar este ensayo, a todos se les dio la opción de participar en un estudio de extensión abierto, CENTAUR-OLE (NCT03488524), y recibir el tratamiento experimental durante 30 meses

adicionales. Alrededor del 90 % de los pacientes optaron por formar parte de él.

Amylyx anunció en diciembre que CENTAUR cumplió su objetivo principal, y los pacientes asignados al azar con AMX0035 experimentaron una disminución más lenta de las capacidades existentes, incluyendo el habla, la deglución y la higiene, en comparación con los que recibieron placebo.

Esto se analizó mediante cambios desde el inicio en las puntuaciones revisadas de la Escala de funcionalidad de ELA (ALSFRS-R). Los detalles sobre estos puntajes entre estos dos grupos de pacientes aún no se han publicado.

CENTAUR también está evaluando la seguridad y tolerabilidad de AMX0035 como objetivos principales. Las medidas de eficacia secundarias que se evalúan incluyen el impacto de la terapia sobre la fuerza muscular, la función respiratoria y los biomarcadores de ELA. La supervivencia, los ingresos hospitalarios y la necesidad de tubos de respiración también se medirán.

Amylyx planea publicar los hallazgos de CENTAUR en una revista médica en un futuro cercano.

### ARIMOCLOMOL OBTIENE EL ESTADO ACELERADO DE LA FDA PARA COMBATIR LA ELA

Ref.: [https://alsnewstoday.com/arimoclomol-fda-fast-track-als-treatment+?utm\\_medium=desktop-push-notification&utm\\_source=Notifications&utm\\_campaign=OneSignal](https://alsnewstoday.com/arimoclomol-fda-fast-track-als-treatment+?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal)

La Agencia Americana del Medicamento (FDA) ha otorgado la designación de vía rápida a la terapia de investigación con Arimoclomol para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

En este programa de vía rápida se incluyen potenciales terapias que puedan tratar afecciones graves y satisfacer una necesidad clínica no cubierta, ya sea porque actualmente no hay tratamientos disponibles o porque el tratamiento ofrece beneficios significativos sobre las alternativas aprobadas.

Esta designación está destinada a acelerar el desarrollo y la revisión del Arimoclomol, facilitando el debate con la FDA y permitiendo que la terapia obtenga una revisión prioritaria y una aprobación acelerada, siempre que se cumplan ciertos criterios. Arimoclomol también recibió el estatus de medicamento huérfano (dirigidos a tratar afecciones tan infrecuentes que los fabricantes no están dispuestos a comercializarlos bajo las condiciones de mercado habituales). Esta es la tercera vez que el Arimoclomol obtiene

un estado acelerado en los EE.UU., siguiendo designaciones similares para la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, un trastorno genético de la obesidad y la miopatía esporádica de cuerpos de inclusión, una enfermedad autoinmune que afecta los músculos. Esto pone de manifiesto aún más el potencial de este fármaco. Arimoclomol es una terapia oral que desencadena un aumento en la producción de proteínas de choque térmico (HSP), un grupo de proteínas involucradas en la respuesta al estrés que pueden unirse a proteínas defectuosas y ayudarlas a plegarse adecuadamente para un correcto funcionamiento. Una de esas HSP se uniría al gen SOD1, proteína defectuosa en pacientes con ELA debido a mutaciones en este gen. La SOD1 defectuosa es propensa a plegarse y agruparse incorrectamente, acumularse en las células nerviosas y provocar su muerte. Es importante destacar que el Arimoclomol puede atravesar la barrera hematoencefálica, una membrana altamente selectiva que protege el sistema nervioso central de la circulación sanguínea general, teniendo la capacidad de corregir la proteína SOD1 mal plegada en las células nerviosas.

El Arimoclomol se evaluó en un ensayo clínico previo de Fase 2/3 (NCT00706147) en 36 pacientes con ELA con un empeoramiento rápido debido a las mutaciones en SOD1. El tratamiento se consideró seguro y bien tolerado, y los pacientes que recibieron Arimoclomol experimentaron un empeoramiento más gradual que los que recibieron placebo, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los hallazgos provocaron el lanzamiento de un ensayo de Fase 3 más grande, llamado ORARIALS-01 (NCT03491462), que reclutó a 245 pacientes en 30 centros de ELA, de América del Norte y de Europa para continuar estudiando la seguridad y la efectividad del tratamiento.

El objetivo principal de ORARIALS-01 es medir la efectividad del medicamento mediante una evaluación combinada de la funcionalidad y la supervivencia. Los objetivos secundarios incluyen cambios en la funcionalidad, evaluadas a través de la Escala de calificación funcional de ELA (ALSFRS-R), cambios en estado respiratorio y el tiempo hasta que se necesita ventilación asistida permanente. Se esperan resultados de primera línea en la primera mitad de 2021. Después de completar el estudio, los pacientes tendrán la opción de participar en un ensayo de extensión abierto (NCT03836716), que continuará explorando la seguridad y efectividad a largo plazo del Arimoclomol.

\*Para más información sobre el estudio en fase 3 ORARIALS-01 (NCT03491462), consultar la página 5 de nuestro boletín N° 73 de septiembre 2019: <https://www.fundela.es/FilesRepo/M/V/J/V/mKwc-NioMEq-fundelaboletin73sep2019v4.pdf>

## BIOGEN – SOD1 ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE (BIIB067 – TOFERSEN)

Ref: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02623699?term=Tofersen&cond=ALS+%28Amyotrophic+Lateral+Sclerosis%29&draw=2&rank=1>

Hace un año, la empresa farmacéutica Biogen se asoció con Ionis Pharmaceuticals para avanzar en un tipo de terapia llamada oligonucleótidos antisentido (del inglés, ASO). Esta terapia consiste en el uso de unas sustancias biológicas capaces de bloquear la producción de un gen/proteína. El primer objetivo de los ASO para combatir la ELA fue la superóxido dismutasa 1 (SOD1), primer gen descrito como causante de la ELA en 1993. Una mutación en el gen SOD1 conduce a una proteína SOD1 mal plegada. Con los años, se determinó que esta proteína anómala provoca ELA debido a su toxicidad para las neuronas motoras. Por ello, esta novedosa terapia utilizada para bloquear SOD1 se sugirió como potencial tratamiento.

Ya se realizó un ensayo clínico de fase 1 con Tofersen (nombre comercial para los ASO contra SOD1) con 50 participantes en 17 centros en los Estados Unidos, Europa y Canadá con el objetivo de evaluar su seguridad, su tolerabilidad y comprender cómo actúa dentro del organismo. El estudio mostró que se cumplieron estos objetivos además de lograr una reducción significativa de la proteína SOD1 anómala en el líquido cefalorraquídeo (un biomarcador de efecto). Además, hubo una tendencia hacia la desaceleración de la progresión de la ELA en tres medidas: declive funcional, función respiratoria y fuerza muscular. Esto significa que el tratamiento parecía ser muy eficaz para frenar la pérdida de estas tres medidas, pero el número de participantes era demasiado bajo para formar conclusiones con certeza estadística (para más información consultar el [boletín número 72](#) de junio de 2019).

Como resultado de estos hallazgos, Biogen ha extendido el ensayo de fase 1 a un ensayo inmediato de fase 3. Esto supondrá un aumento en el número de participantes y tendrá como objetivo determinar si el efecto sobre el curso de la enfermedad es lo suficientemente significativo como para garantizar una solicitud de aprobación y disponibilidad para las personas que viven con ELA lo más rápido posible. A día de hoy se sigue reclutando gente.

Biogen e Ionis están colaborando actualmente en otros dos ensayos clínicos de oligonucleótidos antisentido. Uno está enfocado a la mutación genética más común en la ELA, en el gen C9ORF72, y ya está reclutando para su fase 1 en varios centros multinacionales. El otro ensayo estará enfocado a

un gen que codifica una proteína llamada ataxina-2 y tendrá como objetivo tratar a ciertas personas con ELA esporádica. La farmacéutica anticipó que esta estrategia se utilizará para tratar otros genes en los próximos años.

### **Recomendaciones Consejo Asesor Científico Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN**

En la actualidad, solo sabemos que Tofersen es seguro y tolerable, y no sabemos si realmente funciona para frenar la progresión. Cabe destacar que los resultados de la fase 1 fueron prometedores y el actual ensayo de fase 3 tiene como objetivo tener una respuesta a finales de 2020 o principios de 2021.

---

## **CYTOKINETICS – RELDASEMTIV**

Ref: <https://cytokinetics.com/clinical-trials/>

Cytokinetics, compañía centrada en trastornos musculares, ha probado recientemente Reldasemtiv después de haber trabajado previamente con el compuesto inicial contra la ELA Tirasemtiv.

Tirasemtiv mostró resultados prometedores en un ensayo clínico de Fase 2 (BENEFIT-ALS) en 2014, y fue seguido por un ensayo clínico de fase 3 (VITALITY-ALS) que no mostró ningún efecto positivo significativo sobre la enfermedad. Uno de los problemas clave con Tirasemtiv fue la tolerabilidad. A pesar de estar enfocado al músculo, también ingresó en cerebro y causó náuseas, mareos y otros síntomas que se consideraron seguros, pero no tolerables, ya que causó que los participantes abandonaran los ensayos, reduciendo así el poder estadístico necesario para determinar cualquier beneficio. Antes de completar el ensayo de fase 3, Cytokinetics también comenzó un ensayo de fase 2 con Reldasemtiv, que tenía todos los beneficios musculares del Tirasemtiv, pero sin la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica hacia el sistema nervioso central y causar los efectos secundarios no deseados de mareos y náuseas (ver [boletín nº 73](#) de noviembre de 2019). Este fue un gran ensayo clínico de fase 2 (más de 400 participantes) que mejoró enormemente la tolerancia, pero no cumplió sus objetivos de disminuir significativamente la capacidad respiratoria, la tasa de progresión de la enfermedad o la fuerza muscular. Sin embargo, dado que la dosis fue suministrada durante solo 12 semanas y las tendencias fueron positivas, la interpretación no es necesariamente la de un ensayo fallido, sino más bien la de la necesidad de

más pruebas para determinar si Reldasemtiv tiene potencial para tratar la ELA.

Cytokinetics actualmente está planificando el reclutamiento de un ensayo clínico de fase 3.

### **Recomendaciones Consejo Asesor Científico Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN**

Actualmente no se sabe si Reldasemtiv funciona para mejorar la función muscular o ralentizar la progresión de la enfermedad. Los resultados del ensayo clínico de fase 2 con Reldasemtiv mostraron una mayor tolerancia y seguridad en comparación con Tirasemtiv. Los resultados potencialmente prometedores sobre la progresión de la enfermedad, la función respiratoria y la fuerza muscular requerirán el próximo ensayo clínico de fase 3 para examinar cualquier significado.

---

## **COLLABORATIVE MEDICINAL DEVELOPMENT – CUATSM**

Ref: <https://colmeddev.com/trials/>

La empresa australiana Collaborative Medicinal Development está desarrollando un compuesto clínico llamado CuATSM. En 2018, se publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase 1 diseñado para determinar si CuATSM era seguro para los humanos y determinar qué dosis (si es segura) sería ideal para analizar en otro ensayo clínico (fase 2 o 3). Los ensayos posteriores estarían diseñados para examinar más a fondo la seguridad y eventualmente determinar si tiene la capacidad de alterar la progresión de la enfermedad de la ELA. Sin embargo, aspectos específicos de la fase 1 del ensayo hacen dudar del efecto CuATSM en la progresión de la enfermedad.

El 7 de enero de 2019, anuncios de televisión y un comunicado de prensa indicaron que CuATSM desaceleró la progresión de la enfermedad en un 70 % de los participantes del ensayo clínico en fase 1. Esto dio lugar a una protesta internacional por parte de los pacientes con ELA para acceder a CuATSM, con un interés particularmente fuerte en Australia y el Reino Unido. Peticiones en línea dieron lugar a una necesidad de respuesta, surgiendo preguntas en varios países de la organización de la Alianza. Una respuesta equilibrada y científicamente precisa que no arruinara el optimismo en torno al potencial de CuATSM era necesaria.

A fines de 2019, comenzó en Australia (ver el [boletín nº 73](#) de FUNDELA para más información sobre

el ensayo), la fase 2/3 con 80 personas. Los responsables del ensayo se han comprometido en dar una mejor indicación del efecto del tratamiento que en la fase 1, aunque debido al número de voluntarios, se requiere una desaceleración muy grande de la progresión de la enfermedad para ser significativos.

### **Recomendaciones Consejo Asesor Científico Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN**

El Consejo Asesor Científico recomienda que los miembros de la Alianza se refieran a CuATSM como un medicamento que ha demostrado potencial para tratar la ELA en modelos animales de laboratorio y del cual se ha estudiado recientemente su seguridad en humanos en un pequeño ensayo clínico en fase 1 en Australia. A las dosis clínicas probadas se consideró seguro, pero un comunicado de prensa también establece que la compañía ha visto una desaceleración sustancial de la progresión de la enfermedad. Este ensayo clínico no fue diseñado para hacer tal declaración pública y una serie de aspectos en su diseño requieren que este resultado se tome con la máxima precaución como sea posible. Esencialmente, no hay evidencia científica comprobada de que CuATSM tenga algún efecto ventajoso sobre la ELA en humanos. Además, hasta que haya una publicación revisada por pares de los datos, no es posible en este momento evaluar la seguridad. El ensayo clínico en fase 2/3 en curso evaluará la seguridad a la dosis elegida y está diseñado para obtener una mejor indicación de su potencial para modular positivamente el curso de la enfermedad. El tamaño de prueba es pequeño, por lo que se deben interpretar con cautela los futuros resultados. Se sigue esperando que CuATSM funcione, pero deben realizarse las pruebas adecuadas antes de afirmar cualquier beneficio

---

### **TRATAMIENTOS NO APROBADOS (“SIN ETIQUETA”)**

Dada la falta de tratamientos aprobados y efectivos contra la ELA, las personas diagnosticadas con esta enfermedad pueden buscar opciones fuera de las indicaciones de su médico. Determinar la diferencia entre la veracidad o la falsedad de la información sobre los tratamientos contra la ELA puede ser difícil.

Internet pone a nuestra disposición muchas páginas web que promueven la compra de tratamientos efectivos contra la ELA. A menudo están bien

diseñadas, cuentan con tratamientos disponibles para múltiples enfermedades y dolencias, y ofrecen cierta tranquilidad a través de testimonios en línea de otros clientes. En casi todos estos casos, no hay evidencia de seguridad y en todos ellos NO hay prueba de beneficio alguno. Además, estos tratamientos suelen ser extremadamente caros, capitalizando la desesperación y la esperanza, provocando que muchos pacientes gasten importantes sumas de dinero o incluso impliquen a familiares y amigos mediante recaudaciones de fondos para tener la oportunidad de salvarles la vida.

Los ejemplos de tales tratamientos incluyen, pero no se limitan a: clínicas de células madre, medicina holística/naturopática/homeopática/tradicional, y regímenes de terapia física o dietética.

Recursos como ALSUntangled ([www.alsuntangled.com](http://www.alsuntangled.com)) (consultar el boletín nº 73 de FUNDELA para más información) pueden ser valiosos para un acceso abierto y equilibrado a la información sobre dichos tratamientos alternativos. También contamos con la página [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) donde encontraremos información veraz y legítima sobre ensayos clínicos en marcha.

Un próximo podcast de ALSUntangled titulado “Diez banderas rojas; cosas con las que se debe tener cuidado o productos sin etiqueta” proporciona una guía útil sobre las señales de advertencia a tener en cuenta ante posibles tratamientos anunciados. Haga clic aquí para ver el artículo.

### **Recomendaciones Consejo Asesor Científico Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN**

Se recomienda remitir todos los consejos médicos sobre tratamientos no aprobados/no comprobados/no autorizados a nuestro médico personal. Esto puede estar acompañado de información objetiva sobre el tratamiento específico, que puede proporcionar el propio Consejo Asesor. Proporcionar enlaces a recursos como ALSUntangled y bases de datos de ensayos clínicos como [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) deben ser incentivados.

La información adicional puede ser especialmente importante en situaciones donde un individuo no tiene acceso a un profesional especialista en ELA y puede ayudar a su médico a realizar una recomendación médica adecuada. También debe ser importante transmitir que hay miles de investigadores en todo el mundo dedicados a comprender la ELA y a encontrar tratamientos efectivos, y si existiese cualquier cosa, en cualquier lugar, que realmente funcione, lo sabríamos y haríamos todo lo posible por comunicárselo a las personas que viven con la enfermedad lo antes posible.



---

## EL DERECHO A PROBAR TERAPIAS EXPERIMENTALES

El deseo de los pacientes con ELA por probar terapias experimentales que carecen de información sobre su seguridad y/o su eficacia es comprensible. Para muchos, la naturaleza de la enfermedad crea una situación en la que el riesgo de obtener beneficio a menudo supera el riesgo de empeorar o morir. Sin embargo, la existencia de una legislación sobre el "derecho a probar" en cualquier forma, a menudo no está muy extendida entre los ciudadanos de un país porque también requiere que la compañía propietaria del tratamiento cumpla con la legislación. Este "derecho a probar" en el caso de tratamientos no aprobados para la ELA, muchas veces experimentales, debe haber tres cuestiones muy claras: 1) Debe existir alguna forma de legislación sobre el "derecho a probar", donde las barreras reguladoras del Gobierno utilizadas para salvaguardar a los ciudadanos frente a tratamientos no probados y no aprobados se reduzcan o eliminen.

- Algunos países han estado dispuestos a aprobar este tipo de legislación.
- 2) El propietario de un tratamiento, a menudo una empresa farmacéutica, esté dispuesto a proporcionar el tratamiento, generalmente mientras todavía está en el proceso de ensayo clínico.
- Muchas compañías con tratamientos experimentales dudarán en proporcionarlo mientras permanece en desarrollo clínico por posibles efectos adversos o mal uso del el tratamiento en condiciones no controladas, lo que podría poner en peligro su programa y el potencial para llevar el tratamiento al mercado. Tal situación no solo puede ser perjudicial para la empresa, sino que también lo sería para todos los pacientes con ELA.
- 3) Se debe identificar la cobertura de costos para el tratamiento, ya sea a través del propietario que lo proporciona sin cargo o lo que el destinatario paga de su bolsillo.
- Los Gobiernos no puede permitir que un propietario establezca su propio precio, ya que puede ser muy alto y excluyente para muchos.
- Los propietarios podrían establecer precios a niveles muy altos para compensar el riesgo de proporcionar el tratamiento durante un programa de desarrollo clínico en curso.
- Los propietarios que no desean que las personas paguen de su bolsillo, a menudo no podrán permitirse el suministro del tratamiento a todos a través del "derecho a probar".
- Propietarios que deciden proporcionar una cantidad limitada de tratamiento gratuito a un grupo

selecto de gente probablemente estarían sujetos a un escrutinio del mercado potencial para ellos. Una consecuencia potencial adicional de la legislación sobre el "derecho a probar" es la reducción del nivel de protección contra empresas/propietarios ilegítimos con productos que pueden ser inseguros o ineficaces a sabiendas. Proporcionar acceso legislado por el Gobierno a tratamientos dudosos puede asignarles un nivel de legitimidad a la altura de empresas que sí están siguiendo los pasos apropiados en ensayos clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de su producto.

### Más información

A menudo, las empresas quieren ayudar a las personas con ELA y realmente se preocupan por desarrollar y proporcionar una terapia eficaz lo más rápido posible. Es común que los ensayos clínicos destacados ofrezcan estudios de extensión, donde todos los participantes, independientemente de si estaban en tratamiento o con placebo durante el ensayo, puedan recibir el tratamiento a cargo de la empresa. Estos mecanismos permiten que el tratamiento continúe de forma controlada situación en la que se minimiza el riesgo y se pueden recopilar datos de seguridad

### Consejo Asesor Científico Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN

<https://www.alsmndalliance.org/about-us/scientific-advisory-council/>

---

## C9ORF72 SUPRIME LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y NEURAL INDUCIDA POR BACTERIAS INTESTINALES

Ref: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2288-7>

<https://newatlas.com/science/als-gut-bacteria-microbiome-harvard-study/>

Este nuevo estudio, dirigido por científicos de la Universidad de Harvard, ofrece evidencias más sólidas acerca del vínculo existente entre el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y el microbioma intestinal (conjunto de microorganismos que viven en el intestino).

Se ha tildado este descubrimiento de "notable", después de encontrar que ratones genéticamente idénticos experimentaban diferentes consecuencias sanitarias dependiendo de sus comunidades específicas de bacterias intestinales.

Se cree que la ELA es causada por un equilibrio

entre factores genéticos y ambientales. Las mutaciones en el gen C9orf72 representan la mayoría de los casos familiares de ELA. Y aunque los investigadores de este estudio se centraron en una serie de variantes genéticas particulares que pueden asociarse con la enfermedad, aún se desconoce qué elementos ambientales pueden jugar un papel importante en la enfermedad.

Esta nueva investigación surgió de una observación inesperada. Los modelos de ratones con ELA criados con mutaciones en C9orf72 mostraron efectos en su salud significativamente diferentes dependiendo de su ubicación: muchas de las características inflamatorias que se observaron de manera constante y repetida en los ratones de las instalaciones de Harvard no estaban presentes en los ratones de las instalaciones de Broad. Aún más sorprendente, los ratones de las instalaciones de Broad sobrevivieron hasta la vejez. Estas observaciones hicieron que el equipo intentase comprender qué podría estar contribuyendo a estos resultados diferentes en los dos entornos.

Después de investigar una serie de variables potenciales que podrían explicar estos resultados de salud tan dispares, los investigadores se centraron en las diferencias en la flora microbiana del animal como posible factor primario. La secuenciación de ADN confirmó una serie de diferencias microbianas entre los dos grupos de ratones, a pesar de las condiciones de laboratorio similares.

Finalmente, los investigadores experimentaron con la alteración del microbioma de los ratones que mimetizaban la enfermedad en las instalaciones de Harvard, para ver si esto modificaría las respuestas inflamatorias que normalmente veían en los animales. Los antibióticos, que alteran las poblaciones microbianas en el intestino de los ratones con ELA, disminuyeron con éxito la inflamación. Los trasplantes fecales (traspaso de parte del microbioma intestinal) de los ratones sanos con la mutación genética para la ELA a los ratones no sanos también generó mejoras inmunes y una mayor esperanza de vida. Estos hallazgos proporcionan evidencias adicionales de que la composición microbiana de nuestro intestino tiene un papel importante en la salud del cerebro y puede interactuar de manera sorprendente con factores de riesgo genéticos bien conocidos para los trastornos del sistema nervioso. Surge de esta manera una posible explicación de por qué algunas personas que portan esta mutación desarrollan ELA, mientras que otras no. Pudiendo encontrar modificadores de la enfermedad es de considerable interés traslacional, ya que podría sugerir estrategias para disminuir el riesgo de desarrollar esclerosis lateral amiotrófica o para retrasar su progresión.

## **IMPORTANCIA DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN SUERO COMO BIOMARCADORES POTENCIALES PARA EL DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y LA EVALUACIÓN DE LA ETAPA PRECLÍNICA EN LA ELA**

Ref: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109736>

La identificación de biomarcadores sanguíneos que reflejen los cambios metabólicos que ocurren en personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) puede ser uno de los enfoques más prometedores para diagnosticar pacientes en las primeras etapas de la enfermedad, a veces años antes de que aparezcan los síntomas motores.

La principal característica de esta patología es el daño que sufren las neuronas motoras, células nerviosas encargadas de controlar los movimientos voluntarios. Dado que los síntomas de la ELA se solapan con los de muchos otros trastornos neurológicos, los pacientes con esta afección a menudo necesitan múltiples pruebas antes de recibir un diagnóstico definitivo de ELA, pudiendo alargarse hasta un año. Por todo ello, se hace patente la necesidad de identificar biomarcadores que faciliten el diagnóstico y ayuden a identificar a estos pacientes en las primeras etapas, cuando los tratamientos son más efectivos. Los cambios metabólicos en la ELA parecen comenzar antes de que se pierdan las neuronas motoras, lo que sugiere que las alteraciones en moléculas específicas del metabolismo, como proteínas, grasas o carbohidratos, pueden ser útiles para diagnosticar la afección.

Si bien se han propuesto muchos biomarcadores, los investigadores creen que los relacionados con las proteínas en sangre serían los menos costosos y más fáciles de evaluar, permitiendo realizar mediciones de rutina que podrían identificar a los pacientes antes del inicio de los síntomas.

Científicos de la Universidad de Koç en Turquía sugirieron que el colesterol, la creatinina y la albúmina podrían ser los biomarcadores sanguíneos más prometedores para detectar cambios metabólicos tempranos en pacientes con ELA.

Cada uno de estos biomarcadores refleja cambios específicos que ocurren en los pacientes, como distensión muscular (creatinina), aumento de la inflamación (albúmina), así como aumento de la oxidación de ácidos grasos y disminución del almacenamiento de grasas (colesterol). Se han observado cambios en este último al menos una década antes del diagnóstico de ELA.

Los investigadores proponen que estos biomarcadores pueden usarse para el diagnóstico de ELA incluso en las etapas preclínicas de la enfermedad, lo que puede

mejorar el diagnóstico, el pronóstico y la evaluación de los efectos de las terapias de los pacientes. No obstante, también aconsejan que se deben realizar más investigaciones relacionadas con los parámetros bioquímicos séricos indicados a través de pruebas en animales y humanos para asegurarse de que se puedan usar para el diagnóstico y la progresión de la ELA y en las fases preclínicas.

---

### **LA DISFUNCIÓN SINÁPTICA INDUCIDA POR DIPÉPTIDOS DE GLICINA-ALANINA EN CASOS DE ELA-C9ORF72/FTD ES RESCATADA POR LA REPOSICIÓN DE SV2**

Ref.: <https://doi.org/10.15252/emmm.201910722>

Una de las principales características en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la pérdida del control muscular a medida que las neuronas en el cerebro y la médula espinal se degeneran y ya no pueden enviar señales a los músculos. Estudios anteriores han identificado que los problemas en la sinapsis, el punto donde las señales saltan de una neurona a otra neurona o a un músculo, podrían contribuir a esa desconexión. Pero no está claro qué causa este fallo. Una nueva investigación del Jefferson Weinberg ALS Center ha identificado un nuevo mecanismo por el cual la acumulación de proteínas tóxicas, un sello distintivo común de la ELA, interrumpe la transmisión neuronal. Los resultados proporcionan una base para comprender cómo proteger la conexión nervio-músculo en la ELA, y podrían conducir a la búsqueda de nuevas terapias.

Una de las mutaciones más comunes en los casos de ELA familiar (transmitida por herencia genética) es la que encontramos en el gen C9orf72, que provoca una producción excesiva de una secuencia repetida de proteínas llamadas repeticiones de dipéptidos (del inglés, DPR). Una de las DPR más abundantes es la proteína GA, que forma agregados y gradualmente causa toxicidad que puede matar la neurona. Investigadores alemanes ya habían encontrado una sobreproducción de GA en ratones de laboratorio que imitan la enfermedad con déficits en la función motora. También descubrieron que los agregados de GA son móviles, pudiendo viajar dentro de la neurona y acumularse a lo largo de sus ramificaciones, las dendritas y los axones, donde se encuentran las sinapsis. Del mismo modo, también se percataron que la presencia de agregados de GA conducía a una afluencia de iones de calcio, interrumpiendo el equilibrio eléctrico de la neurona. Este desequilibrio podría ser el responsable de que la neurona "fallase" a la

hora de detectar y enviar señales.

De hecho, cuando los investigadores examinaron la maquinaria sináptica responsable de enviar señales desde la neurona al músculo, encontraron una reducción en una proteína clave llamada proteína 2 asociada a vesículas sinápticas (SV2) en neuronas motoras cultivadas. Esta proteína es la encargada de regular la liberación de neurotransmisores, que son las moléculas de señalización que las neuronas usan para comunicarse entre sí y con los músculos. Esta disminución en SV2 resulta en una disminución de la liberación de neurotransmisores, evitando que la neurona se comunique adecuadamente con el músculo. Es importante destacar que esta reducción en SV2 también se encontró in vivo en un modelo de ratón que generaba agregados GA, así como en neuronas motoras derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) de pacientes con mutaciones en C9orf72.

Usando herramientas genéticas, los investigadores fueron capaces de reponer la proteína SV2 en las neuronas motoras cultivadas, y descubrieron que la función sináptica se restablecía a niveles normales. Esta restauración de SV2 también redujo la toxicidad normalmente causada por los agregados de GA e incluso evitó que las células murieran, prolongando su supervivencia. En particular, los déficits en SV2 y la transmisión sináptica ocurren antes de la toxicidad y la muerte celular, por lo que intervenir en ese intervalo de tiempo podría ser significativamente beneficioso para retrasar la progresión de la enfermedad. Los resultados sugieren que estas alteraciones en la transmisión neuronal también se producen en neuronas de pacientes, lo que apunta a SV2 como una prometedora diana terapéutica. Estudios futuros ayudarán a determinar si SV2 puede prolongar la fuerza muscular y retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con mutaciones en C9orf72

---

### **LAS EXPANSIONES REPETIDAS DE ATXN1 CONFIEREN RIESGO DE PADECER ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y CONTRIBUYEN A LA DESLOCALIZACIÓN DE TDP-43**

Ref.: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa064>

Cada vez más, las expansiones repetidas se identifican como parte de la compleja arquitectura genética de la esclerosis lateral amiotrófica. Hasta la fecha, varias expansiones repetidas se han asociado genéticamente con la enfermedad: expansiones repetidas intrónicas en C9orf72, expansiones de poliglutamina (polyQ) en ATXN2 y

expansiones de polialanina en NIPA1. Junto con datos publicados previamente, la identificación de un paciente con esclerosis lateral amiotrófica con antecedentes familiares de ataxia espinocerebelosa tipo 1, causada por expansiones de poliglutamina en ATXN1, sugirió una asociación de la enfermedad similar para la expansión repetida en ATXN1. Por lo tanto, se realizó un estudio internacional a gran escala con 11700 individuos (7066 pacientes con ELA y 4634 controles), en el que se observó una asociación significativa entre expansiones repetidas intermedias de ATXN1 y la esclerosis lateral amiotrófica ( $P = 3.33 \times 10^{-7}$ ). Los resultados del estudio han demostrado una asociación genética robusta entre la repetición de expansiones de ATXN1 con el riesgo de padecer ELA. Por otro lado, se han proporcionado evidencias que sugieren que estas repeticiones contribuyen a la fisiopatología de la enfermedad a través del transporte perturbado entre en núcleo y el citoplasma de las células mediado por otro gen, TDP-43. Los autores también comprobaron que las expansiones polyQ en ATXN1 agravan el fenotipo en múltiples modelos de moscas transgénicas (hTDP-43 y GR36). Como la expansión polyQ de ATXN1 es probable que produzca una ganancia de función (obtención de una nueva capacidad funcional), probablemente silenciando el gen expandido se podría restaurar, al menos parcialmente, el transporte nucleocitoplasmático, postulándose como una potencial terapia digna de investigación.

---

## **LAS MUTACIONES DE UBQLN2 EN CASOS DE ELA/DFT IMPIDEN LA AUTOFAGIA AL REDUCIR LA ACIDIFICACIÓN DEL AUTOFAGOSOMA A TRAVÉS DE LA PÉRDIDA DE FUNCIÓN**

Ref.: <https://doi.org/10.1073/pnas.1917371117>

Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland (UMSOM) han identificado la manera en la que ciertas mutaciones genéticas pueden causar esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La vía identificada por los investigadores también puede ser responsable de cierta forma de demencia frontotemporal (DFT) relacionada con la ELA. El hallazgo podría ofrecer nuevos enfoques potenciales para tratar esta patología. Se sabe que un porcentaje de los pacientes con ELA heredan mutaciones en ciertos genes haciéndolos propensos a padecer la enfermedad (ELA familiar). De entre estos genes afectados encontramos UBQLN2, responsable de regular la eliminación de

componentes “basura” de las células (esta vía se denomina autofagia). Hasta ahora, no estaba del todo claro cómo las mutaciones en UBQLN2 interferían con esta vía provocando ELA.

Se sabe que sin esta vía de reciclaje, las proteínas mal plegadas se acumulan en las motoneuronas, volviéndose tóxicas y provocando la muerte de la célula en último término. Esta destrucción podría conducir a trastornos neurodegenerativos como la ELA.

Para averiguar cómo estas mutaciones se relacionaban con la ELA, los investigadores utilizaron células humanas y modelos de ratones mutantes para el gen UBQLN2 que imitan la progresión de la enfermedad. El grupo liderado por el Dr. Monteiro primero eliminó el gen UBQLN2 de las células humanas y descubrió que paralizaba completamente la autofagia. Luego reintrodujeron el gen normal o una de las cinco mutaciones genéticas en las células. Descubrieron que la reintroducción de UBQLN2 normal restableció la vía de reciclaje, mientras que las cinco mutaciones genéticas no pudieron reiniciar la vía.

Utilizando el modelo de ratón, los autores describieron la razón de la interrupción de la vía en presencia de mutaciones genéticas. Observaron que los ratones con las mutaciones genéticas habían reducido los niveles de una determinada proteína llamada ATP6v1g1, que es una parte esencial de una bomba que acidifica el “contenedor de basura” de la célula para iniciar el proceso de descomposición y reciclaje.

Estos hallazgos son emocionantes porque se han encontrado defectos de acidificación similares en el síndrome de Alzheimer, Parkinson y Down, lo que sugiere que la restauración del defecto podría tener amplias implicaciones no solo para tratar la ELA, sino también posiblemente para otras enfermedades neurodegenerativas.

---

## **DESREGULACIÓN DE METALES EN LA VIDA TEMPRANA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA**

Ref.: <https://doi.org/10.1002/acn3.51006>  
[https://alsnewstoday.com/2020/06/08/als-patient-teeth-show-abnormal-metabolism-of-metals-in-childhood-study/?utm\\_medium=desktop-push-notification&utm\\_source=Notifications&utm\\_campaign=OneSignal](https://alsnewstoday.com/2020/06/08/als-patient-teeth-show-abnormal-metabolism-of-metals-in-childhood-study/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal)

Los dientes de las personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) muestran una actividad metabólica de metales alterada desde la infancia, hecho que les predispone a padecer la enfermedad en la edad adulta. El presente estudio analizó cómo la captación de

metales en etapas tempranas de la vida puede afectar a la salud de los adultos, pudiendo proporcionar una base para los programas y enfoques de detección de la ELA desde un punto de vista metabólico, evitando potencialmente que se desarrolle la neurodegeneración.

La exposición a metales se encuentra entre los factores de riesgo ambientales que se cree que contribuyen a la ELA. El metabolismo anormal de estos metales induce cambios en la producción de energía, el control de proteínas, el estrés oxidativo (daño celular como consecuencia de altos niveles de moléculas oxidantes), la activación neuronal y la inflamación cerebral; todos ellos eventos clave en el desarrollo de la ELA. No obstante, no está claro el momento en el cuál los pacientes comienzan a experimentar una desregulación de los metales.

Debido a sus propiedades de desarrollo únicas, los dientes son un tejido atractivo para estudiar los mecanismos biológicos de una persona desde edades tempranas. Los dientes definitivos comienzan a desarrollarse desde el nacimiento y crecen de una manera muy similar a los anillos de crecimiento en los árboles. A medida que estos anillos se mineralizan, los nutrientes y los metales tóxicos que circulan en la sangre se capturan de manera cronológica, permitiendo a los investigadores medir con precisión las concentraciones de metales en todas las etapas de desarrollo del individuo.

La tasa de crecimiento de los dientes es bien conocida debido a su remodelación limitada, excepto en el caso de caries o desgaste dental, los depósitos de oligoelementos en los dientes son estables. Por lo tanto, esta evaluación retrospectiva y precisa de la captación de metales en la vida temprana es un método fiable.

Se examinaron muestras de dientes de 36 pacientes con ELA y 31 controles, tomados en una autopsia o durante extracciones dentales rutinarias. Utilizando una tecnología llamada espectrometría de masa de plasma acoplada inductivamente por ablación con láser (LA-ICP-MS), los investigadores establecieron los perfiles temporales de la exposición a metales, centrándose particularmente desde el nacimiento hasta los 15 años.

La mayoría de los pacientes tenían ELA esporádica (88,9 %) y una edad media de 63 años. Los controles eran más jóvenes, con una mediana de 57,5 años.

Se encontró una mayor exposición a varios metales en pacientes con ELA en diversas etapas de desarrollo. Un ejemplo fue el cromo, cuya absorción comenzó a aumentar a los 10 años en estas personas. El manganeso también fue significativamente mayor en pacientes desde el nacimiento

hasta los 6 años, y luego significativamente menor entre las edades de 12 y 15 años.

Esto significaba que las edades en las que los niveles de metal en los pacientes diferían de los controles variaban con el metal. El cromo, por ejemplo, alcanzó su máxima diferencia (49 %) a los 15 años, el manganeso fue un 82 % más alto al nacer y el níquel fue un 65 % más alto a los 8 años. El estaño y el zinc también fueron 2.5 veces más elevados a las edades de 2 y 6 años, respectivamente.

Con todo ello, los investigadores mostraron que los pacientes tenían tres ventanas de exposición a los metales: una desde el nacimiento hasta los 2 años, una segunda desde los 7 hasta los 9 años y una tercera desde los 13 hasta los 15 años. Sin embargo, solo unos pocos de los 11 metales probados (bario, cobre, plomo y zinc) fueron altos en los tres períodos. Estos hallazgos han sido demostrados en un modelo animal para ELA con una mutación en SOD1 (una de las más frecuentes). No se encontró que la absorción de un solo metal con el tiempo varíe en comparación con los animales de control, pero una mezcla de varios metales fue significativamente distinta en los ratones con ELA.

Este efecto fue impulsado principalmente por aumentos en manganeso, cobalto, cromo, calcio, estroncio y zinc. Los hallazgos sugieren que estudiar una mezcla de metales puede aportar más información que estudiar cada metal por separado.

El equipo también examinó la distribución de los metales en los cerebros de los ratones con ELA y los ratones control utilizando la misma tecnología utilizada en los dientes de los pacientes. Se observaron diferencias significativas en una variedad de regiones cerebrales, incluidos niveles más altos de zinc en la corteza motora (la principal región afectada en la ELA) y la corteza frontal de los animales con ELA, y niveles más bajos de magnesio.

Estos efectos pueden contribuir a diversas alteraciones patológicas en las células que inducen un estado frágil de las neuronas motoras durante el desarrollo y aumentan la susceptibilidad a sufrir un daño prematuro de las neuronas y al apoyo no neuronal.

Este sería el primer estudio que demuestra una firma clara al nacer y dentro de la primera década de la vida, mucho antes de cualquier signo clínico o síntoma de la enfermedad. El equipo cree probable que se puedan desarrollar terapias para corregir estas anomalías metabólicas en etapas tempranas de la vida. Se espera a largo plazo, después de la validación de este trabajo en estudios más amplios, que esto conduzca a estrategias preventivas.

---

## ACCIONES SINÁPTICAS DE G85R-SOD1 ASOCIADAS A ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA EN LA SINAPSIS GIGANTE DE CALAMAR

Ref.: <https://www.eneuro.org/content/7/2/ENEURO.0369-19.2020>

Una de las claves para encontrar una posible cura contra la ELA, es tener una comprensión más profunda de cómo se interrumpen los canales de comunicación de las neuronas motoras (sinapsis). Debido a que las neuronas motoras se extienden desde el cerebro hasta la médula espinal, y desde la médula espinal hasta los músculos, cuando mueren, el cerebro ya no puede iniciar el movimiento muscular.

Este estudio aclara los mecanismos subyacentes a la disfunción neural en la ELA, y también sugiere un enfoque novedoso para restaurar la salud de las neuronas motoras en pacientes con la enfermedad. Científicos de la Facultad de Medicina de Harvard han utilizado calamares gigantes para intentar responder cómo se comporta la proteína mutante G85R-SOD1, asociada con la ELA familiar, bajo condiciones controladas. Estos animales se utilizan con frecuencia en el campo de la neurobiología debido al gran tamaño de sus neuronas, facilitando así el trabajo de los científicos. Del mismo modo su sistema nervioso imita las uniones neuromusculares humanas, al tiempo que permite manipulaciones experimentales precisas y mediciones en vivo. Los investigadores se centraron en cómo esta proteína mutante afecta la neurotransmisión en la sinapsis del calamar, unión donde las neuronas transmiten señales químicas a las fibras musculares, haciendo que el músculo se contraiga. Los autores han demostrado que la presencia de G85R-SOD1 mutante mal plegada inhibe la transmisión de información entre neuronas y de la neurona al músculo. También se vio que disminuía el conjunto de vesículas sinápticas, cuyo trabajo es entregar neurotransmisores (moléculas que viajan entre neuronas transportando la información) para las conexiones neuronales.

Sorprendentemente, la función sináptica se restableció mediante la estimulación intermitente de alta frecuencia, que sugirió que los altos niveles de calcio observados puede ser la base de la toxicidad de SOD1 a la transmisión sináptica normal. Para probar esta hipótesis, el Dr. Song y su equipo utilizó imágenes de calcio para captar su entrada anormal en la neurona y confirmó el papel protector de un quelante de calcio (compuesto que atrapa las moléculas de calcio impidiendo que actúen), que corrigió el desequilibrio de calcio sin

afectar la neurotransmisión.

Esto sugiere un nuevo enfoque para la intervención terapéutica para la ELA, en el que la regulación química o eléctrica del calcio y sus vías de señalización pueden restaurar la salud de las neuronas motoras.

Estos resultados no solo demuestran una disfunción sináptica relacionada con la ELA y sus vías moleculares subyacentes, sino que también amplía nuestra comprensión de la fisiología sináptica fundamental, lo que sin duda será muy valioso para futuras investigaciones.

---

## ESTATINAS, DIABETES MELLITUS Y PRONÓSTICO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: DATOS DE 501 PACIENTES DE UN REGISTRO POBLACIONAL EN EL SUROESTE DE ALEMANIA

Ref.: <https://doi.org/10.1111/ene.14300>

Según este estudio alemán, las estatinas (medicamento recetado para reducir los niveles de colesterol) no estarían asociadas a una peor supervivencia en personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y por tanto, su prescripción no debe ser suspendida.

Los pacientes con ELA a menudo presentan altos niveles de colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL, colesterol "malo") y ácidos grasos libres. Además, los trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2 y la dislipidemia (niveles de lípidos en sangre elevados, incluidos el colesterol y los triglicéridos) también son relativamente comunes en estas personas.

Un estudio anterior informó que los pacientes con niveles elevados de lípidos en la sangre vivieron hasta un año más en comparación con los que no, lo que sugiere que la dislipidemia podría tener cierto beneficio en los pacientes.

Basado en la suposición de que los altos niveles de lípidos en suero son un posible factor pronóstico positivo, también se ha discutido un efecto potencial de las estatinas en la supervivencia. En consecuencia, los fármacos para reducir sus niveles como las estatinas podrían tener un efecto negativo. Sin embargo, los hallazgos del estudio han sido inconsistentes y no se extrajeron conclusiones definitivas sobre la posible relación entre las estatinas y la supervivencia del paciente.

También se sospecha una posible asociación entre la diabetes tipo 2 y la aparición tardía de ELA, en

base a los datos de pacientes almacenados en grandes registros de población. Sin embargo, esta posible relación nunca ha sido confirmada.

Para investigar la posible asociación entre el uso de estatinas y la supervivencia, y la diabetes con el inicio y la supervivencia de la enfermedad, los investigadores de la Universidad de Ulm analizaron los datos de pacientes almacenados en un registro de pacientes con ELA en la población de Suabia. Los datos cubrieron 501 pacientes, 293 hombres y 208 mujeres, con una edad media de 65.2 años, inscritos en el registro entre octubre de 2010 y abril de 2016.

Toda la información se recopiló mediante un cuestionario basado en entrevistas. El cuestionario se entregó en el momento en que se agregó a cada paciente al registro, lo que ocurrió dentro de los dos a seis meses posteriores al diagnóstico de ELA. Al momento de la inclusión en el registro, 65 pacientes (13.0 %) estaban tomando estatinas y 59 (11.8%) tenían diabetes. Entre estos 65 usuarios de estatinas, la mayoría tomaba simvastatina (83 %), seguida de atorvastatina (9 %), pravastatina (5 %) y fluvastatina (3 %). La mediana de supervivencia de los pacientes con ELA que recibieron estatinas fue de 29.2 meses (2.4 años) y 32.3 meses (2.7 años) entre los que no los tomaron. Los análisis estadísticos encontraron que ni el uso de estatinas ni la dosis del medicamento estaba relacionada con la supervivencia general. Del mismo modo, no se encontró que la diabetes estuviera asociada con la supervivencia general de los pacientes.

Sin embargo, los análisis encontraron que la diabetes se asoció con un inicio tardío de ELA, con pacientes diabéticos que desarrollaron la afección aproximadamente 4.2 años, en promedio, más tarde que aquellos que no eran diabéticos.

Análisis adicionales también mostraron que los pacientes que tenían valores más altos de índice de masa corporal (IMC) en la entrada del registro tendían a vivir más tiempo, aproximadamente cinco meses más, que aquellos que tenían valores más bajos de IMC.

Los investigadores señalan que las estatinas no afectaron la supervivencia general, lo que sugiere que no inducen un efecto negativo de modificación de la enfermedad en la ELA y por lo tanto, su uso no estaría contraindicado en pacientes con ELA. El equipo agregó que el inicio tardío de la ELA en pacientes diabéticos indicaría un posible papel protector del perfil metabólico asociado con el tipo 2 como lo sugieren estudios previos. Sin embargo, se necesitan más estudios que incluyan un grupo de control apropiado para confirmar estas observaciones.

# REUNIONES ONLINE

## ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA/EMN

### MESA REDONDA – 7 DE MAYO DE 2020

El 7 de mayo, como parte de nuestro compromiso con la comunidad de ELA, FUNDELA participó en la Mesa Redonda organizada por la Alianza, para intercambiar ideas y experiencias sobre la obtención de fondos en tiempos del COVID-19 y promover la celebración del día mundial de la ELA 2020.

Esta reunión virtual fue un auténtico éxito, con la participación de más de 20 delegados de varios países a nivel mundial, la mayoría de ellos por videoconferencia y otros por vía telefónica.

### 1- RECAUDACIÓN DE FONDOS

Algunas de las asociaciones de mayor tamaño como MND Australia, ALS Association de EE.UU., MND Association de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte y ALS Canada, expusieron las principales dificultades para encontrar apoyo económico en esta época de crisis sanitaria, y comentaron las estrategias que están desarrollando a corto y medio plazo para superarlas, además de comentar sobre las campañas que se han puesto en marcha y de las posibles oportunidades que podrían aprovechar las asociaciones.

A continuación, los delegados de otras asociaciones han ido compartiendo las ideas que han surgido en los distintos países y territorios

Hemos extraído las siguientes conclusiones generales:

La pandemia del COVID-19 supone un drama humano sin precedente de las últimas décadas con un grave impacto en los recursos sanitarios y que afecta también, a todo nivel, en lo económico, lo cual supone un importante descenso de los ingresos de las asociaciones, cuyos efectos a medio y largo plazo son especialmente difíciles de evaluar y planificar, al no contar con un marco temporal claro para la salida de la crisis.

En aras de salvaguardar lo más importante, que es la salud de todos, las medidas sanitarias impuestas en la mayoría de países, basadas sobre todo en el distanciamiento social, ha obligado al aplazamiento o la cancelación de muchas campañas basadas en eventos deportivos, una de las principales vías de financiación de las asociaciones y por tanto de la atención y la investigación en ELA.

Las asociaciones están trabajando ya activamente en diseñar sus estrategias en distintos entornos de restricciones, preparándose para reaccionar en caso de que la situación actual se extienda durante 3 o 6 meses más, en escenarios de salida, etc.

Sin embargo, ante las medidas de distanciamiento y de confinamiento en varios grados, se abre el mundo de lo virtual, y si de algo puede presumir la comunidad de ELA, en particular los Pacientes (PALS) y Cuidadores (CALs) es de su extraordinaria capacidad de adaptación.

Una vez superado el shock inicial, muchas de las campañas propuestas han podido transformarse al

mundo virtual. Así, se están celebrando o convocando caminatas y carreras virtuales, dentro de casa, por el jardín o en entornos virtuales.

En este sentido, conviene contactar con todos aquellos que tuvieran preparado o pensado un evento de índole deportivo o en espacios abiertos, para explorar la posibilidad de llevarlo al mundo virtual y poder seguir adelante con las modificaciones necesarias.

Por otro lado, la situación de confinamiento ha llevado a un uso aún más masivo de la conectividad a través de internet y millones de usuarios buscan ávidamente nuevos contenidos y actividades.

### 2- SOBRE EL DÍA MUNDIAL DE LA ELA

La Alianza Internacional de asociaciones de la ELA/EMN quería resaltar el significado de la fecha escogida para esta celebración: el 21 de junio. En esta fecha se celebra el solsticio de verano en el hemisferio norte, que marca el día en que el sol alcanza su punto más alto en nuestro cielo y que se interpreta como un momento de cambio y de buenas nuevas. Este año se esperaban grandes avances científicos en la lucha contra la ELA, que quedan en "modo de espera" por el COVID-19 (pero que acabarán por llegar).

Cathy Cummings, coordinadora general de la Alianza, aclaró que este año la Alianza, más que proponer una campaña va a centrarse en dar apoyo, difusión y visibilidad a lo que hagan las distintas asociaciones de cara al día Mundial.

A tal efecto ofrecen su página de inicio en su Web para publicar las campañas de las distintas asociaciones y los #hashtags utilizados por todo el mundo. También ponen a disposición de las asociaciones una serie de carteles para su uso.



**UN MENSAJE DE ESPERANZA EN LA ACTUALIZACIÓN SOBRE INVESTIGACIÓN DEL COMITÉ DE ASESORAMIENTO CIENTÍFICO DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE LA ELA**

Reunión moderado por el Dr. David Taylor, Vice-presidente de investigación de ALS Canada, que contó con la asistencia de los miembros del Comité Científico de la Alianza:

Jeanine Heckmann - profesora de neurología de la Universidad de Cape Town de Sudáfrica; Piera Pasinelli - directora del Centro de la ELA Jefferson Weinberg de EE.UU.; Gethin Thomas - director ejecutivo de investigación de MND Australia; Nick Cole - director de investigación de MND Association del Reino Unido; Caroline Ingre - directora del Centro de la ELA del hospital universitario Karolinska de Suecia; y Kuldip Dave - vicepresidente de investigación de ALS Association de EE.UU.

La comunidad científica sigue trabajando sin descanso en plena pandemia del coronavirus y de hecho, pese a las dificultades extraordinarias, los ensayos clínicos en curso han podido continuar y los que tenían fechas de inicio previstas para la primera mitad de este año que ha tenido que retrasarse, lo harán en tan solo unas semanas.

De forma que los miembros del comité de asesoramiento científico de la Alianza mantienen su optimismo y siguen estando convencidos de que este año se lograrán importantes avances en la lucha contra la ELA.

Especialmente optimista estaba la doctora Jaenine Heckmann, su centro en el Hospital Groote Schuur de Ciudad del Cabo ha sido incluido en un estudio internacional sobre fenotipos, lo cual por primera una institución africana participará de un estudio internacional sobre la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Desde FUNDELA nos unimos en las felicitaciones al continente africano entero en este importante paso. Por otro lado, la investigación internacional dará también un importante paso adelante a ambos lados del océano con la puesta en marcha de una metodología revolucionaria en el campo de los ensayos clínicos: los consorcios o plataformas para la realización de los ensayos.

La puesta en marcha de estas plataformas requiere un tremendo esfuerzo concertado debido a su gran complejidad, al desarrollar en múltiples centros separados, en ocasiones por miles de kilómetros que, sin embargo, deben mantener criterios uniformes muy estrictos para garantizar

la validez de los estudios.

Así por ejemplo, el proyecto MAGNET de TricALS incluye más de 16 centros en 6 países distintos. En esta plataforma se realizarán los ensayos correspondientes a dos compuestos prometedores para la ELA: Trumeq y el Carbonato de litio.

En el Reino Unido, la plataforma MND-SMART acaba de echar a andar, empezando por su centro de Edimburgo, y además, en unas semanas la plataforma HEALY ALS que incluye hasta 52 centros en EE.UU. iniciará también los ensayos sobre hasta 5 compuestos distintos a la vez.

Esta revolucionaria metodología presenta toda una serie de ventajas para los investigadores de la ELA puesto que acorta los costes y duración de los ensayos al permitir probar múltiples compuestos a la vez y, sobre todo, para los pacientes, al mejorar los criterios de admisión y ampliar el número de posibles participantes, puesto que al "compartir" un mismo grupo de controles y placebos, un número mucho mayor de pacientes estará siendo tratado con el compuesto del estudio desde el primer día.

Los científicos han destacado también que gracias a los esfuerzos realizados durante décadas y a los resultados obtenidos por los investigadores en los últimos años, posibilitan una mejor subdivisión de los pacientes en distintos grupos, acercándonos cada vez más a una medicina personalizada que permitirá adaptar y diseñar los tratamientos a la medida de cada paciente.

Por último, gracias al esfuerzo de toda la comunidad de la ELA - empezando, por supuesto por pacientes, familiares y cuidadores - para no dejar a nadie atrás ante las dificultades extraordinarias impuestas por el COVID-19, se han logrado avances importantes en la atención y el seguimiento remoto de los pacientes tanto en sus tratamientos habituales como durante la realización de los ensayos clínicos.

Si unimos todas estas buenas noticias a los continuos avances en las terapias genéticas para el tratamiento de la ELA familiar, tenemos que concluir que, al igual que estos eminentes científicos, y pese a las difícilísimas circunstancias en que aún nos encontramos todos por el COVID-19, contamos con razones de peso para mantener la esperanza. Sin duda, nos acercamos a un futuro en que entre todos lograremos hacer de la ELA una enfermedad tratable, y seguiremos avanzando hasta encontrar una cura y su definitiva erradicación.

## CCU CGG CGG GCA: LAS DOCE LETRAS QUE CAMBIARON EL MUNDO

Ref.: [https://elpais.com/elpais/2020/05/09/ciencia/1589059080\\_203445.html](https://elpais.com/elpais/2020/05/09/ciencia/1589059080_203445.html)

El temible enemigo que ha obligado a miles de millones de personas a esconderse en sus casas es una minúscula pelotita de unas 70 millonésimas de milímetro. El nuevo coronavirus, llamado SARS-CoV-2 por los científicos, es tan pequeño respecto a un ser humano como una gallina respecto a todo el planeta Tierra. Ese es el gran adversario de la humanidad. El virus es apenas un brevísimo mensaje escrito con combinaciones de las mismas cuatro letras. Cada una de ellas es la inicial de un compuesto químico con diferentes cantidades de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno. Con estas cuatro letras (a, u, g, c) está escrito el texto que ha matado a más de 275000 personas desde que se detectó su existencia hace poco más de cuatro meses. Este material genético que unos virus heredan de otros, denominado ARN, funciona como un libro de instrucciones para fabricar las proteínas que forman el SARS-CoV-2.

El genoma del nuevo coronavirus tiene unas 30000 letras, con las instrucciones suficientes para penetrar en una célula, secuestrar su maquinaria y hacer miles de copias de sí mismo. Unas 4000 letras de ese texto contienen las directrices para que la célula humana fabrique la principal arma del virus: su proteína de la espícula (proteína S), la llave con la que los nuevos virus abrirán más y más células. La espícula del coronavirus es como una llave con dos partes. La primera se une a la cerradura: el receptor ACE2 de la célula humana. La segunda parte de la llave se encarga de la fusión de la membrana del virus y de la membrana de la célula. La gran novedad del SARS-CoV-2 respecto a otros coronavirus es la aparición de 12 letras extra insertadas en su genoma. Los expertos señalan a esta brevísima secuencia como la principal culpable de su contagiosidad y virulencia.

### ¿De dónde salen estas 12 letras?

El origen del SARS-CoV-2 todavía no se conoce, pero los científicos apuntan varias posibilidades:

- 1.- Recombinaciones de diferentes virus
- 2.- Mutaciones aleatorias del propio virus.

Estos procesos pudieron ocurrir de dos formas:

- A) Un virus de murciélago evolucionó de manera natural en un huésped animal y saltó a los humanos ya con las doce letras.
- B) El virus saltó de animales a personas y adquirió las doce letras dentro de la población humana.

El presidente estadounidense, Donald Trump, ha abonado la teoría de que el virus se escapó del Instituto de Virología de Wuhan, situado a unos 14 kilómetros del mercado de animales vivos señalado como posible origen de la pandemia. En laboratorios avanzados de todo el mundo, incluido el de Wuhan, se llevan a cabo los llamados experimentos de ganancia de función: generar mutaciones en virus para que sean más contagiosos, más dañinos y más resistentes a los tratamientos. El objetivo de estos frankenstein es acelerar vacunas y medicamentos para adelantarse a las próximas pandemias. No es un delirio pensar en una fuga, pero no hay ninguna prueba de que haya ocurrido.

El virólogo estadounidense Jack Nunberg llevó a cabo uno de estos polémicos experimentos en 2006. Cogió el virus SARS-CoV-1 y le insertó, precisamente, un punto de corte por furina. Sin embargo, hoy cree que el SARS-CoV-2 es fruto de procesos naturales. El nuevo coronavirus, argumenta, presenta múltiples cambios en su genoma respecto al resto de coronavirus conocidos, no solo las 12 letras. El virus más parecido es el RaTG13 de murciélago y solo comparte el 96% de su genoma con el actual SARS-CoV-2. Se calcula que ambos divergieron de un ancestro común hace unos 52 años. En términos evolutivos, esto es parecerse "más o menos como una persona y un cerdo", en palabras del genetista Rasmus Nielsen, de la Universidad de California en Berkeley.

La posibilidad de que alguien introdujera todos esos cambios en un laboratorio es "descabellada, pero no imposible", sostiene Nunberg, hoy director del Centro de Biotecnología de Montana. "Lamentablemente, aunque no confío en la transparencia de China, confío menos todavía en los teóricos de la conspiración, incluido mi estimado presidente. No creo que nadie sepa lo suficiente como para diseñar a propósito un nuevo virus que tenga tanto éxito", opina. Los virus, recuerda, están mutando todo el tiempo. Y un solo ser vivo infectado puede tener hasta un billón de partículas virales infectivas de un determinado virus en su cuerpo. "Nunca subestimes la capacidad de un virus para adaptarse. Es como los mil monos con máquinas de escribir que, al azar, pueden redactar una obra de Shakespeare. Estas cosas pasan", zanja Nunberg.

### Un virus asombroso

Los virus respiratorios infectan habitualmente o la garganta o los pulmones. Los que se concentran en la garganta provocan síntomas más leves, pero se contagian muy fácilmente. Los virus que se adentran en los pulmones causan enfermedades más graves, pero son mucho menos infectivos. El SARS-CoV-2 es a la vez muy contagioso y potencialmente muy virulento.

El receptor ACE2 (cerradura para entrar en la célula) ya fue utilizado por el virus del SARS de manera mucho más ineficiente en 2002. La llave del nuevo coronavirus se une a esta cerradura con una afinidad hasta 20 veces mayor que el virus del SARS. Pero hay otro factor que parece todavía más decisivo para explicar por qué aquel SARS-CoV-1, hermano del actual, mató a menos de 800 personas y el SARS-CoV-2 ya ha matado a más de 275.000: la furina.

El análisis de los genomas de los coronavirus más similares muestra que solo el SARS-CoV-2 posee las 12 letras que permiten que su espícula sea activada por la furina, facilitando la invasión de diversos tipos de células

La furina se conoce solo desde 1990, pero tiene un papel fundamental en el cuerpo humano. Sus tijeretazos activan los precursores de muchas de las proteínas que llevan a cabo las labores básicas para la vida. Es una enzima esencial para el virus, pero también para la persona. "Inhibir la furina generaría efectos tóxicos en las células. Podría ser un blanco para medicamentos contra la covid-19, pero no parece el más ideal", reflexiona el virólogo colombiano Javier Jaimes, cuyo grupo en la Universidad de Cornell (EE UU) busca un talón de Aquiles del SARS-CoV-2 para atacarlo con fármacos.

### La preactivación para la invasión

El coronavirus utiliza su espícula como una llave con dos partes:

-La primera parte de la llave se une al receptor ACE2 de la célula humana, pero esta unión no basta para lograr la invasión.

-La segunda parte de la llave se encarga de la fusión de la membrana del virus y la de la célula.

Una vez se ha abierto la cerradura y se ha logrado invadir la célula, el virus suelta dentro de esta su genoma y comienza a hacer copias de sí mismo

.Para ello engaña a la célula, que crea las proteínas del virus. Sus partes se ensamblan y una vez multiplicado se dispone a infectar otras células.

Los virus necesitan cortar su proteína de la espícula para activarla e iniciar el ataque. El SARS de 2002, hermano del actual, se aprovechaba de dos tijeras presentes solo en algunas células, las enzimas TMPRSS2 y las catepsinas.

Las 12 letras extra del virus crean en la proteína de la espícula un punto de corte por otra tijera, la furina, una enzima presente en casi todas las células humanas, lo que explica su alta transmisibilidad y virulencia.

La furina hace un primer corte de la espícula de los nuevos virus, que ya salen de la célula humana preactivados para una nueva invasión. Este primer corte permite que la espícula inicie la fusión de la

célula infectada con otra célula sana, lo que permite que el virus pase de una a otra sin exponerse a los anticuerpos del exterior y continúe el proceso de infección y multiplicación

---

## SEROPREVALENCIA E INMUNIDAD CRUZADA

Ref.: <https://unherd.com/thepost/professor-karol-sikora-fear-is-more-dangerous-than-the-virus/>  
<https://unherd.com/thepost/nobel-prize-winning-scientist-the-covid-19-epidemic-was-never-exponential/>

El informe preliminar del Estudio Nacional ENE-COVID19 de seroprevalencia del 13 de mayo indica que solo el 5 % de la población española ha pasado y es inmune a la COVID19. Sorprendentemente, a pesar de que es un estudio claramente preliminar, el ministro Salvador Illa se ha apresurado a declarar: "No hay inmunidad de grupo ni lo va a haber".

El estudio sin embargo no intenta detectar todos los mecanismos inmunológicos mediante los que el cuerpo humano puede reconocer y luchar contra el virus. Se centra solo en detectar qué personas han generado anticuerpos. Por tanto, el dato del 5 % no se refiere a la inmunidad total, sino exclusivamente a la inmunidad específica (seroprevalencia).

Según este otro estudio publicado en la revista Cell, "Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals", un amplio porcentaje de personas que no han tenido contacto con el SARS-CoV-2 tienen inmunidad celular previa frente al virus.

El resumen del artículo dice: "De manera importante, detectamos linfocitos T CD4+ reactivos al SARS-CoV-2 en un ~ 40-60 % de personas no expuestas [individuos sanos que no han tenido contacto alguno con el virus], lo que sugiere el reconocimiento cruzado de los linfocitos T entre los coronavirus circulantes del resfriado común y el SARS-CoV-2." Esto quiere decir que al menos cuatro de cada diez personas contarían con inmunidad previa frente al coronavirus, sin haberlo pasado.

La inmunidad se puede clasificar en inmunidad innata e inmunidad adaptativa. La innata es inespecífica y bloquea la mayoría de agentes infecciosos a los que estamos expuestos a diario, mientras que la inmunidad adaptativa es una inmunidad que generamos específicamente frente a agentes infecciosos concretos.

La inmunidad adaptativa se divide a su vez en dos: la inmunidad celular, basada en los linfocitos T (también llamados glóbulos blancos T), y la inmunidad humoral, basada en determinadas proteínas llamadas anticuerpos.

La inmunidad celular tiene como objetivo la destrucción de las células infectadas. No "neutraliza" el virus como hacen los anticuerpos, sino que contribuye a su eliminación destruyendo las células donde se está reproduciendo. Por tanto, la inmunidad celular no previene que el virus entre en nuestras células, pero sí que el virus se disemine en nuestro cuerpo. Los linfocitos T son los responsables, por ejemplo, de que los catarros o las gripes comunes no pasen a mayores, de destruir ciertas células cancerígenas, etc.

El estudio publicado en Cell se centra en determinar la respuesta inmunológica celular de los linfocitos T frente al SARS-Cov2.

El estudio sugiere que el hecho de haber pasado algunos coronavirus anteriores (muchos de ellos simples catarros víricos) habría dado lugar en ciertas personas a desarrollar determinados linfocitos-T, que estarían participando ahora activamente, junto con los anticuerpos, en la respuesta inmunológica contra el SARS-COV-2.

Específicamente los linfocitos T del tipo CD4 y CD8 generados frente al SARS-CoV del año 2003 (y otros virus) podrían estar ahora reconociendo también al SARS-CoV2 actual. Por tanto, el estudio muestra que determinada inmunidad celular generada por haber pasado otros coronavirus nos podría estar protegiendo ahora contra este nuevo, lo que explicaría en parte por qué hay adultos con sintomatología tan leve. No obstante, que alguien tenga estos linfocitos-T que reconocen el nuevo coronavirus no evita que pueda infectarse y ser portador asintomático, pudiendo transmitir la enfermedad a terceros hasta que sus defensas de linfocitos T terminen con el virus.

Por tanto, todos los estudios de prevalencia que solo se centran en analizar la inmunidad específica de anticuerpos y que no analicen también otros tipos de inmunidad no específica, probablemente están dejando fuera ese 40 %-60 % de personas que ya son inmunes gracias a haber pasado otros coronavirus. Si a eso le sumamos la seroprevalencia del 5 %, 10 % o 20 % mostrada por los estudios en distintos países, obtendríamos cifras de inmunes en ciertas zonas o países superiores al 50 %. Esto cuadra con lo que dicen al menos estos otros dos reputados científicos:

-El profesor Michael Levitt, ganador del Premio Nobel de Química en 2013, explica desde el punto de vista puramente estadístico por qué cree que el virus se está comportando en todos los países igual, con una fase exponencial inicial, entrando muy rápidamente en una fase subexponencial y más tarde decreciente, hagan lo que hagan los gobiernos.

-Profesor Karol Sikora, decano de Medicina en la Universidad de Buckingham dice: "El temor está siendo más mortífero que el virus. Dadas las reducidas cifras que se están viendo en los estudios de seroprevalencia, pero viendo también que la enfermedad se está comportando en todos los países como si el virus se hubiera "cansado", tiene que haber otros mecanismos involucrados en la inmunidad frente a este. Algunos segmentos de la población deben haber alcanzado ya algún tipo de inmunidad de grupo. De ahí ese comportamiento del virus tan decreciente y no en forma de meseta. Por eso en las zonas que hayan alcanzado la inmunidad de grupo o estén cerca, se puede y se debe volver a la actividad normal. No a una nueva normalidad, sino a la vieja normalidad".

Todo esto tiene además implicaciones positivas para el desarrollo de la vacuna. Si, como mantiene la revista Cell, por haber generado inmunidad celular frente al SARS-CoV de 2003 se tiene protección cruzada frente al SARS-CoV2, se podría acelerar el desarrollo de la vacuna. Por ejemplo, Luis Enjuanes, virólogo del CSIC, desarrolló una vacuna para el SARS-CoV de 2003, pero se quedó en fase preclínica porque se logró erradicar la enfermedad. Si ahora retomara esos trabajos podría demostrar la utilidad de esa vacuna para el SARS-CoV2.

---

## NEUROPATOGÉNESIS Y MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LOS CORONAVIRUS EN LA ERA DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019: UNA REVISIÓN

Ref.: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2766766>

Las manifestaciones pulmonares de la COVID-19 han sido bien descritas en la literatura. Se sabe que dos coronavirus humanos similares causantes del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1) provocan enfermedades en los sistemas nerviosos central y periférico. La

evidencia emergente sugiere que el SARS-CoV-2 (causante de la COVID-19) también podría tener consecuencias neurológicas.

Esta revisión resume la información disponible con respecto a los coronavirus en el sistema nervioso, identificando los posibles objetivos tisulares (tejidos corporales) y las rutas de entrada del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso central, a la vez que describe el abanico de complicaciones neurológicas clínicas que se han descrito hasta la fecha en relación con la COVID-19 y su potencial patogénesis.

La neuroinvasión viral se puede lograr por varias vías: la transferencia a través de la brecha sináptica (espacio de comunicación entre neuronas) de neuronas infectadas; la entrada a través del nervio olfativo; la infección del endotelio vascular o la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica.

Las afecciones neurológicas más comunes por COVID-19 son anosmia (pérdida de olfato), ageusia (pérdida de gusto) y dolor de cabeza, pero también se han informado otras enfermedades, como accidente cerebrovascular, deterioro de la conciencia, convulsiones y encefalopatía.

Mientras que el dolor de cabeza ocurre en hasta un 33 % de casos confirmados, la anosmia o la ageusia muestran una incidencia mucho más diversa. En Italia, alrededor de un 20 % de los casos mostró estos síntomas, mientras que en Alemania supone casi el 90 % de los casos.

La alteración de la conciencia puede ocurrir en hasta el 37 % de los pacientes, debido a una variedad de mecanismos como infección y lesión cerebral directa, encefalopatía tóxica-metabólica y enfermedad desmielinizante. La encefalitis no se ha documentado como resultado de la COVID-19.

La encefalopatía tóxica-metabólica puede ocurrir debido a una serie de alteraciones en la función metabólica y endocrina que van desde desequilibrios electrolíticos y minerales, insuficiencia renal, tormenta de citocinas, hipoglucemia o hiperglucemia y disfunción hepática. Los pacientes de edad avanzada, con alguna patología previa, o que ya tienen síntomas de demencia, o desnutrición, tienen un mayor riesgo de sufrir esta afección.

Las complicaciones neurológicas menos comunes incluyen el síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad desmielinizante inflamatoria aguda post-viral, y eventos cerebrovasculares, incluido un accidente cerebrovascular.

En lo que a tratamientos se refiere, la cloroquina y la hidroxicloroquina, por ejemplo, pueden causar psicosis, neuropatía periférica, y esta última puede empeorar los síntomas de la miastenia gravis. El tocilizumab está destinado a reducir la liberación

excesiva de citocinas que ocurre en la inflamación severa. Aunque su entrada en el SNC es limitada, a veces puede causar dolores de cabeza y mareos. Sin duda, el reconocimiento y la comprensión del rango de trastornos neurológicos asociados a la COVID-19 pueden conducir a mejores resultados clínicos y diseños de tratamientos. Otros estudios neuropatológicos serán cruciales para comprender la patogénesis de la enfermedad en el sistema nervioso central, así como la evaluación neurológica y cognitiva durante largos periodos de tiempo en individuos tras su recuperación de la COVID-19. Todo ello nos hará comprender el desarrollo natural de la COVID-19 en el sistema nervioso central y controlar cualquier secuela neurológica a largo plazo.

---

## PROTECCIÓN DE LA VACUNA DE ADN CONTRA EL SARS-COV-2 EN MACACOS RHESUS

Ref.: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/19/science.abc6284.full>

La pandemia mundial de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 ha convertido el desarrollo de una vacuna en una prioridad biomédica. Varios candidatos a vacunas han iniciado pruebas clínicas, y muchos otros están en desarrollo preclínico. Sin embargo, actualmente se sabe muy poco sobre la correlación inmune entre la protección y la eficacia de las vacunas candidatas para el SARS-CoV-2 en modelos animales. En este estudio, se desarrolla una serie de candidatos a vacunas de ADN que expresan diferentes formas de la proteína Spike (S) SARS-CoV-2 (proteína que se encuentra en la cubierta del virus y es la encargada de su unión a la célula a infectar) y se evalúan en 35 macacos rhesus.

Los animales vacunados desarrollaron respuestas inmunes humorales y celulares (mediadas por anticuerpos y células inmunes respectivamente), incluidos títulos de anticuerpos neutralizantes comparables a los encontrados en humanos convalecientes y macacos infectados con SARS-CoV-2. Después de la vacunación, todos los animales fueron reinfectados con SARS-CoV-2, y la vacuna que codifica la proteína S de longitud completa produjo reducciones de 3.1 y 3.7 (escala logarítmica) en las cargas virales medias en el lavado broncoalveolar y la mucosa nasal respectivamente, en comparación con los controles. De este modo se logró una protección óptima tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior, hecho

no conseguido por otras vacunas, donde parece más fácil proteger contra la enfermedad el tracto respiratorio inferior en comparación con el tracto superior. Es probable que la protección en ambos compartimentos anatómicos sea necesaria para el control de la pandemia.

Los niveles de anticuerpos neutralizantes generados por la vacuna se asocian con una eficacia protectora, lo que sugiere una correlación inmune de protección. Aunque estos datos están restringidos a las vacunas de ADN, los investigadores sostienen que estos hallazgos también deberían ser generalizables a otras vacunas (de ARN, recombinantes...). La investigación adicional también deberá evaluar la inmunogenicidad de la vacuna y la eficacia protectora en animales de avanzada edad.

Sin duda, estos descubrimientos (de momento aplicables a macacos) acelerarán el desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 para humanos.

