

FUNDELA

Boletín Científico 73

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

Todos los boletines pueden descargarse en nuestra web www.fundela.es

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

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

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

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

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

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

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

17º ANIVERSARIO DE FUNDELA

Sábado 28 de Septiembre de 2019

Como todos los años, para conmemorar el tiempo que llevamos fomentando la investigación en ELA, celebramos una comida en:

Lugar: **RESTAURANTE BÁLAMO**

<https://balamorestaurante.es/>
C/ Cooperación 11, 28922 Alcorcón.
Madrid.
Teléfono: 91 323 80 72

Precio: 45 Euros.

Hora: 13:30 h.

Esperamos contar con tu asistencia!

**Existe la mesa "0", para aquellos que no puedan asistir y quieran colaborar, vuestra donación es fundamental para que la investigación en la ELA, no quede en el olvido.



Más información en: fundela@fundela.es



Colaboradores voluntarios de este número:

- Dra. María Teresa Solas (Bióloga, Universidad Complutense de Madrid. Vicepresidenta de FUNDELA)
- Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Unidad de ELA – Hospital San Rafael, Madrid)
- Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario La Paz, Madrid)
- D. Gerardo Alonso (Biólogo, Unidad de Patología Mitocondrial. Instituto de Salud Carlos III, Madrid)
- Dña. Maribel Matallanas. (Voluntaria FUNDELA)
- D. Carlos Donesteve (Voluntario FUNDELA)
- Dña. Marcela Giraldo (Gestión de Redes Sociales)
- D. Alejandro Nieto (Diseño gráfico, publicidad y web)

Sumario

EDITORIAL

PÁGINA 3

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PÁGINA 4 A 10

INVESTIGACIÓN BÁSICA

PÁGINA 11 A 14

BREVE RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES LLEVADAS A CABO, HASTA LA FECHA, DE LOS PROYECTOS APOYADOS EN LA CONVOCATORIA POR UN MUNDO SIN ELA 2018-2019

PÁGINA 15 A 18

Terminamos la campaña del cubo de agua helada agradeciendo esas gotas de agua, que nos hacen sentir por un momento como se nos paralizan nuestros músculos, al igual que les pasa a los pacientes con ELA. Asimismo agradecemos a todos los que nos habéis apoyado en esta campaña 2019, mojándose y donando para el apoyo a la investigación. Todo lo recaudado, por muy poco que sea siempre va dirigido a la financiación de nuestra esperanza...LA INVESTIGACION.

Este año en nuestra Convocatoria de Proyectos de Investigación POR UN MUNDO SIN ELA, hemos recibido 20 proyectos, de los cuales, por acuerdo de la Junta Directiva, podremos apoyar 2 proyectos, cada uno de 30.000,00 euros. En la segunda quincena de Septiembre se hará pública la resolución de la adjudicación de proyectos



#ALS/MNDWithoutborders
#ELA/EMNSinbarreras
#ELA_MOJATE

INVESTIGACION CLINICA

Ensayo Clínico en Fase III con Células Madre BrainStorm Cell Therapeutics – NurOwn. Verano 2019

El laboratorio BrainStorm Cell Therapeutics, está desarrollando una terapia que consiste en utilizar células madre mesenquimales que se convierten en células que producen factores neurotróficos. Estas células madre se inyectan en el líquido cefalorraquídeo. Los resultados que se esperan es que estas células madre con capacidades mejoradas puedan ralentizar el avance de la degeneración de las motoneuronas y por tanto la progresión de los síntomas de la ELA.

En 2012, BrainStorm apareció en los medios de todo el mundo con la historia de un rabino que recuperó la capacidad de andar y de hablar tras recibir un tratamiento con células madres. Desde entonces, **la creencia popular de que las células madre son agentes curativos milagrosos**, ha llevado a que los ensayos clínicos de NurOwn estén entre los más populares con respecto a la experimentación terapéutica en este campo.

En 2016 se publicaron los primeros artículos revisados por expertos sobre los datos relativos a la seguridad de estos estudios, a la vez que BrainStorm finalizaba el ensayo clínico en Fase 2 en tres conocidas clínicas estadounidenses. Tras estos ensayos, se obtuvieron una serie de datos prometedores con respecto a su seguridad y se instaló un cierto optimismo con respecto a los posibles efectos del tratamiento, aunque no existían evidencias significativas desde el punto de vista estadístico. **Al día de hoy, estos datos aún no se han publicado.**

En 2017 se inició el ensayo clínico en Fase 3 con 200 participantes, en seis centros en Estados Unidos seleccionados por la empresa. Ya se ha realizado el reclutamiento de más de la mitad de los participantes necesarios para este estudio. Los resultados de la fase actual de este ensayo, **se publicaran como mínimo, a partir de la segunda mitad del 2020.**

Aunque BrainStorm aparece continuamente en las noticias relativas a la ELA desde 2012, en los últimos meses la visibilidad de cara al público de esta compañía y de su tratamiento ha vuelto a repuntar. En primer lugar, porque en febrero de 2019 Bra-

inStorm decidió ofrecer el tratamiento con NurOwn de forma gratuita en Estados Unidos al Sr. Matt Bellina, a través del derecho legal conocido como "Right to Try". Desde su tratamiento, este paciente ha ido publicando vídeos con la mejora de sus síntomas en los medios sociales. Otros pacientes de forma individual, han informado en las redes sociales sobre efectos positivos unos y otros no haber experimentado efectos notorios, achacándolo a haber recibido placebo. Los ensayos son doble ciego, lo que quiere decir que ni los investigadores ni los participantes saben si están recibiendo el tratamiento activo o placebo.

En marzo de 2019, BrainStorm anunció el lanzamiento de un programa de exención de gastos de hospital en Israel, en el que 13 personas con ELA recibirán el tratamiento con NurOwn, de las cuales 8, que son ciudadanos israelíes lo harán de forma gratuita y los otros cinco pacientes internacionales recibirán el tratamiento a un coste no publicado.

Recomendación

No sabemos en la actualidad si este tratamiento está funcionando, las publicaciones son escasas, sobre si el tratamiento es eficaz con plena certeza. No existen artículos revisados por expertos en ELA, sobre los resultados del ensayo clínico en Fase 2, y los estudios que han llevado a iniciar una fase 3. Si el estudio resultase ser positivo en la Fase 3, esperamos que aporten la información necesaria sobre el proceso de ralentización en el avance de la ELA.

Desde la Alianza y su comité científico, mantenemos las esperanzas de que realmente funcione, al igual que con el resto de terapias que se están probando en estos momentos. Pese a que el proceso de desarrollo no ha sido precisamente el mejor en cuanto a la transmisión de la información, basándose en evidencias anecdóticas de las personas involucradas en los ensayos y en los efectos comunicados por los propios participantes, la comunidad científica, mantiene una actitud de moderado optimismo.

Con respecto a la Fase 3, esperamos que la actitud de BrainStorm, sea lo más científica posible, manteniendo la esperanza con objetividad y evitando el desengaño de los pacientes.

Información adicional

La comunidad de ELA ha vivido múltiples ejemplos de ensayos clínicos en Fase 2 prometedores que no han mantenido su consistencia en los estudios de Fase 3, con la participación de más pacientes. Un conocido ejemplo lo encontramos en el ensayo clínico dextramipexole, de Biogen Idec, en 2012,

cuando se crearon grandes ilusiones con respecto a sus posibilidades, para luego salir negativo en la Fase 3. Por lo tanto, recomendamos encarecidamente la máxima prudencia a la hora de sobre interpretar los datos actuales antes de finalizar los estudios adecuados.

Es más, ya hemos visto que en la ELA debemos ser precavidos cuando una o varias personas hablan de posibles efectos positivos. Recientemente hemos sido testigos de casos de varias personas que hablaban de su mejora tras recibir tratamientos con edaravone/Radicava, y al final la realidad de la enfermedad acaba imponiéndose. Otro ejemplo sería la del rabino de la noticia de 2012 que hemos mencionado antes, que falleció de ELA en 2016. Con esto no queremos decir que el tratamiento de BrainStorm no pueda ralentizar el avance de la enfermedad, sólo que debemos mantener la precaución con estos mensajes pocos científicos y personales.

El consejo asesor de FUNDELA y comité científico de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA, continuarán con el seguimiento de BrainStorm, informando sobre las actualizaciones en este ensayo.

Referencias:

Consejo asesor de FUNDELA

<https://www.fundela.es/fundela/integrantes/>

Comité Científico de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN

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

ORPHAZYME PARTNERSHIP CONTINUA CON LA EXTENSIÓN DEL ESTUDIO DE FASE 3 CON ARIMOCLOMOL

La empresa danesa Orphazyme, a finales de 2017, celebró un acuerdo de asociación con Worldwide, una organización mundial en investigación, debido a su experiencia especializada en llevar a cabo ensayos clínicos en enfermedades raras y del sistema nervioso central. Ahora continúan su colaboración con un estudio de Fase 3 con arimoclomol, tratamiento oral para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

ORARIALS-01 es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (NCT03491462), en curso en 30 centros de América del Norte y Europa, de los cuales 3 participantes son Unidades de ELA españolas, entre ellas la Unidad de ELA del Hospital La Paz/Carlos III de Madrid. En él se evalúa la eficacia y la seguridad de arimoclomol 1200 mg durante un periodo de tratamiento de 76 semanas.

El ensayo comenzó en agosto de 2018. Después

de una etapa de evaluación inicial, los tratamientos se asignaron al azar 2: 1 (arimoclomol o placebo) durante 76 semanas. El laboratorio Mitsubishi Tanabe, también se ha unido al estudio en EEUU con 18 pacientes en tratamiento con Radicava (edaravone).

El objetivo principal del ensayo, es determinar la eficacia del tratamiento continuado con 1200 mg/día (400 mg TID) de arimoclomol en comparación con placebo durante 76 semanas en sujetos con ELA, mediante la evaluación CAFS (Evaluación combinada de función y supervivencia - Combined Assessment of Function and Survival).

Los objetivos secundarios incluyen evaluar el impacto del tratamiento con 1200 mg/día (400 mg TID) de arimoclomol en comparación con placebo respecto a:

- Tiempo transcurrido hasta inicio de ventilación mecánica permanente (VMP)/supervivencia sin traqueotomía
- Progresión de la enfermedad medida mediante escala de funcionalidad ALSFRS-R respecto a la visita basal
- Progresión de la alteración de la función respiratoria medida según el cambio respecto a la visita basal en la capacidad vital lenta (CVL).

Se esperan resultados la primera mitad de 2021.

Se ofrecerá a los pacientes que completen las 76 semanas de tratamiento aleatorizado, la participación en un ensayo de extensión abierto independiente en un protocolo de ensayo clínico aparte, que finalizará en agosto de 2020.

La ELA está marcada por la agrupación de proteínas mal plegadas en células nerviosas especializadas que controlan el movimiento, llamadas neuronas motoras. Arimoclomol está destinado a eliminar estos grupos de proteínas al aumentar la producción de proteínas de choque térmico, que amplifican la función de los lisosomas, estructuras celulares que descomponen los materiales no deseados. El arimoclomol puede atravesar la barrera hematoencefálica, la cual protege el sistema nervioso central de agentes externos. Se le ha otorgado la designación de medicamento huérfano en los EEUU y en la UE como un posible tratamiento de la ELA.

Referencias:

https://alsnewstoday.com/2019/08/28/orphazyme-worldwide-clinical-trials-continue-partnership-through-extension-of-phase-3-arimoclomol-trial/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

CHINA SE CONVIERTE EN EL SEXTO PAÍS EN APROBAR LA TERAPIA DE INFUSIÓN DE EDARAVONE PARA LA ELA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una de las enfermedades neuromusculares más conocidas y afecta a casi 2 de cada 100.000 personas en todo el mundo. Se estima que entre 20,000 y 30,000 tienen la enfermedad en China, mientras que entre 5,000 y 6,000 son diagnosticados cada año con ELA en los EE. UU.

A partir de ahora las personas que padezcan ELA en China podrán acceder al edaravone (nombres comerciales Radicava, Radicut, entre otros), tras su aprobación por la Administración Nacional de Productos Médicos (agencia reguladora del país).

El edaravone es un eliminador de radicales libres, los cuales se acumulan de manera tóxica en el sistema nervioso de los pacientes con ELA. Al eliminar estos radicales libres, se protegen las neuronas motoras del daño oxidativo, retrasando así la disminución de la fuerza muscular y la atrofia muscular progresiva.

La terapia de infusión (administración intravenosa) está destinada a retrasar la progresión de la ELA y será distribuida por Tianjin Tanabe Seiyaku, subsidiaria del desarrollador del tratamiento Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (MTPC) con sede en Japón.

China se convierte así en el sexto país en aprobar este medicamento para tratar la ELA. Japón fue el primer país en hacerlo en 2015, seguido de Corea del Sur, Estados Unidos, Canadá y Suiza. Japón aprobó por primera vez el edaravone en 2001 para ayudar a las personas a recuperarse de un accidente cerebrovascular.

En EE. UU., el tratamiento se vende bajo el nombre Radicava, y ya en 2017 la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) aprobó la primera nueva terapia contra la ELA en más de 20 años. Desde entonces, más de 4,000 pacientes con ELA han recibido tratamiento con Radicava y más de 1,100 proveedores de atención médica lo han recetado a sus pacientes.

Según la compañía Mitsubishi Tanabe Pharma America (MTPA), casi el 92% de los pacientes que solicitaron cobertura médica para el Radicava en los EE. UU. lo han recibido, y aproximadamente el 70% de los pacientes han estado en tratamiento durante seis meses o más.

Actualmente, el tratamiento solo está disponible como terapia intravenosa pudiéndose administrar a pacientes en su domicilio o en hospitales/clínicas. No obstante, los investigadores están buscando biomarcadores para la ELA y desarrollando una formulación oral del edaravone.

Referencias:

https://alsnewstoday.com/2019/08/12/china-becomes-6th-country-to-approve-edaravone-infusion-therapy-for-als/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

MASITINIB COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA AL RILUZOL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

El objetivo de este ensayo doble ciego (tanto el sujeto como el médico desconocen la asignación de los grupos de tratamiento) fue evaluar la eficacia y seguridad del masitinib en el tratamiento de la ELA.

El masitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que bloquea la proliferación y activación de la microglía (células de defensa del sistema nervioso central) y la desgranulación mediada por mastocitos, proceso implicado en las reacciones inflamatorias mediante la liberación de sustancias citotóxicas que podrían dañar aún más los nervios motores.

Se reclutó un total de 394 pacientes y se les asignó de manera aleatoria el tratamiento a recibir (1: 1: 1): Riluzol (100 mg /día) más placebo o riluzol más masitinib a 4.5 o 3.0 mg/kg/día.

Después de una transición de la fase 2 a la fase 2/3, se implementó un diseño de dos niveles basado en la tasa de progresión de ALSFRS-R (escala de valoración funcional para la ELA revisada) desde el inicio de la enfermedad, tomándose como valor límite una variación de ALSFRS-R de 1.1 puntos/mes. De esta forma aquellos pacientes con una variación por debajo de los 1.1 puntos/mes se denominaron progresores normales y aquellos con valores superiores se denominaron progresores rápidos. Con esta selección se obtuvo una población de eficacia primaria más homogénea, y al mismo tiempo permitió la evaluación de la eficacia secundaria de la población en general.

El criterio de valoración principal fue la disminución de ALSFRS-R en la semana 48, siendo el grupo de "progresores normales" de dosis alta de masitinib (4.5mg/kg/día) la población con una eficacia primaria prospectiva más patente. Para la población de eficacia primaria, masitinib (n = 99) mostró un beneficio significativo sobre el placebo (n = 102), con una diferencia entre los grupos de 3,4 (IC del 95%: 0,65 a 6,13; p = 0,016), lo que corresponde a una desaceleración del 27% en la tasa de declive funcional.

Todos los análisis de sensibilidad fueron convergentes, incluida la técnica estadística de imputación múltiple para datos faltantes con una diferencia entre grupos de 3,4 (IC del 95%: 0,53 a 6,33; p = 0,020).

Los puntos de estudio secundarios: ALSAQ-40 (cuestionario para la evaluación del estado subjetivo de salud), FVC (capacidad vital forzada) y el análisis del tiempo hasta el evento, también fueron significativos.

Por el contrario, no se observó ningún efecto significativo del tratamiento en la puntuación de ALSFRS-R para la cohorte de masitinib 4,5 mg/kg/día más amplia de "Progresores Normales y Rápidos", o cualquiera de las cohortes de dosis bajas (masitinib 3,0 mg/kg/día).

Las tasas de eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento (independientemente de la causalidad o del inicio) fueron del 88% con masitinib 4,5 mg/kg/día, 85% con 3,0 mg/kg/día, y 79% con placebo. Asimismo, las tasas de EA grave fueron de 31, 23 y 18%, respectivamente. Ningún evento distinto contribuyó a la mayor tasa observada para masitinib y ninguna muerte se relacionó con masitinib.

Estos resultados muestran que el masitinib a 4,5 mg/kg/día puede beneficiar a los pacientes con ELA. No obstante, debemos ser cautos y esperar al estudio confirmatorio de fase 3 que se realizará en breve, para sustentar estos datos.

Referencias:

<https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1632346>
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/21678421.2019.1632346?needAccess=true>
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2019.1632346>

RECLUTAMIENTO COMPLETADO DEL ENSAYO EN FASE 3 REFALS PARA EVALUAR EL LEVOSIMENDAN EN PACIENTES CON ELA

El ensayo en fase III, REFALS, que explora el impacto del Levosimendan oral (ODM-109) en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) ha completado su objetivo de reclutamiento con un total de 496 participantes en 104 sitios de Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia.

Los resultados de un ensayo previo de Fase II, llamado LEVALS (NCT02487407), no pudieron demostrar efectivamente la capacidad de Levosimendan para promover cambios en la capacidad vital lenta estando sentado. Aun así, los datos respaldaron un efecto beneficioso de la terapia oral para mejorar la capacidad vital lenta en la posición supina (tumbado boca arriba).

El ensayo REFALS (NCT03505021) fue diseñado con el objetivo de evaluar la efectividad de la terapia para mejorar la función muscular respiratoria de los pacientes con ELA, ayudarlos a mantener su capacidad respiratoria y preservar su funcionalidad general. Los investigadores evaluarán principalmente la capacidad de Levosimendan para cambiar la capacidad vital lenta (evaluación pulmonar) en posición supina a las 12 semanas. También evaluarán los cambios en la escala de calificación funcional de ELA (ALSFRS-r) y los eventos respiratorios a lo largo del estudio.

Los participantes tomarán 1-2 mg de Levosimendan por día durante 48 semanas y se espera que el estudio se complete en poco más de un año.

Levosimendan es un sensibilizador de calcio que favorece la apertura de los canales de potasio desarrollado originalmente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Está aprobado en aproximadamente 60 países, con el nombre comercial Simdax como medicamento intravenoso. Ya que el Levosimendan también puede mejorar la actividad de las células del músculo esquelético (como las que controlan la respiración) puede ser potencialmente beneficioso a la hora de preservar la función respiratoria en pacientes con ELA.

Los pacientes con ELA que completen el ensayo REFALS también tendrán la oportunidad de continuar el tratamiento con Levosimendan durante el tiempo que sea necesario en el estudio de extensión REFALS-ES (NCT03948178) recientemente lanzado que evaluará la seguridad y la eficacia a largo plazo de la terapia de investigación.

Noticias como esta suponen un hito clínico importante que nos lleva un paso más hacia una posible nueva opción de tratamiento para pacientes con ELA.

Referencias:

https://alsnewstoday.com/2019/07/16/enrollment-complete-for-levosimendan-refals-trial-in-als/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

MÁS INFORMACIÓN SOBRE ENSAYOS CLINICOS

Asociación Argentina de ELA

<https://www.youtube.com/watch?v=k8czjir6LWs&feature=youtu.be>

DETERIORO DEL MOVIMIENTO OCULAR EJECUTIVO EN PORTADORES DE MUTACIÓN DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA PRESINTOMÁTICA

Los cambios de comportamiento, incluido el deterioro cognitivo, son una característica común de la ELA. La evidencia multimodal de los casos de ELA presintomática sugirió que el proceso patológico se inicia en un período de tiempo aún desconocido anterior a la aparición de los síntomas que definen la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue estudiar las características conductuales en pacientes portadores de mutaciones de ELA presintomática y sintomática.

Se analizaron datos video-oculográficos y socio-demográficos de 39 pacientes de ELA presintomáticos y 39 pacientes sintomáticos, comparándolos con controles sanos según edad, sexo y nivel educativo. Los sujetos presintomáticos, eran miembros de primer grado de familiares con una mutación genética asociada a la ELA, y no mostraban ningún síntoma de la enfermedad en el momento del inicio del estudio.

Los resultados mostraban disfunciones oculomotoras ejecutivas a nivel grupal en los sujetos presintomáticos, incluido un aumento de los errores anti-sacádicos (referente a movimientos rápidos de los ojos) ($p < 0.001$). Como ya se había visto en otras publicaciones, el rendimiento oculomotor fue sustancialmente peor en la cohorte sintomática en comparación con los controles sanos emparejados, incluidas las funciones oculomotoras ejecutivas y basales (Gorges et al., 2015). Las disfunciones ejecutivas a nivel grupal resultaron del 21% de los sujetos presintomáticos y del 56% de los individuos afectados, mientras que el resto de sujetos (69% de los individuos presintomáticos, 44% afectados) se desempeñaron dentro del rango normal en comparación con los controles.

Aún no se ha realizado una diferenciación a nivel genotípico debido a los tamaños de muestra limitados de mutaciones individuales.

Los datos oculomotores respaldan un desarrollo secuencial de las alteraciones del movimiento ocular con disfunciones ejecutivas como una manifestación temprana posible pero inconstante.

Referencias:

M. Gorges*, D.G. Schmidt, M. Kunz, A. Knehr, D. Lule, E.H. Pinkhardt, J. Weishaupt, A.C. Ludolph, J. Kassubek (Ulm University, Neurology, Ulm, Germany)

LOS DÉFICITS COGNITIVOS TIENEN UNA INFLUENCIA LIMITADA EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Los problemas cognitivos tienen un impacto limitado en la calidad de vida general relacionada con la salud (CV) en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), sin embargo, la fluidez verbal y la orientación espacial se encuentran entre los factores vinculados al bienestar emocional de los pacientes, según una nueva investigación.

La calidad de vida relacionada con la salud es una medida de cómo las personas perciben su salud, incluidos los factores físicos y el bienestar emocional. Los investigadores dicen que, en ELA, los factores psicológicos y los apoyos con los que cuenta, debe ser básico tomar en cuenta, al estudiar la calidad de vida. Sin embargo, el impacto de los déficits cognitivos en la calidad de vida relacionada con la salud aún no se ha evaluado adecuadamente.

Un equipo del Hospital de la Universidad de Jena, en Alemania, abordó esta campo en 125 personas con ELA (edad media 64 años, 52 mujeres) reclutados entre mayo de 2013 y diciembre de 2016. Los participantes habían estado viviendo con ELA durante una media de 19 meses.

El deterioro físico se evaluó con la Escala revisada de valoración funcional en ELA (ALSFRS-R). La calidad de vida relacionada con la salud, se evaluó con el cuestionario para la evaluación del estado subjetivo de salud (ALSAQ-40), que evalúa los dominios de movilidad, actividades de la vida diaria, comida y bebida, comunicación y bienestar emocional. La cognición se evaluó con el Examen cognitivo y conductual en esclerosis lateral amiotrófica de Edimburgo (ECAS). Esta batería incluye dominios específicos en ELA (funciones ejecutivas, la cognición social, la fluidez y el lenguaje) y áreas no específicas en ELA (memoria y área visuoespacial)

Los investigadores evaluaron los posibles vínculos entre las puntuaciones totales de ALSFRS-R y ECAS, y el ALSAQ-40. Los resultados mostraron que la fluidez verbal se vio afectada en 69 pacientes (55%), dificultades en el lenguaje en 54 pacientes (43%), mientras que el deterioro de la función ejecutiva se encontró en 41 pacientes (33%). Entre los dominios no específicos, se encontraron problemas de memoria en 44 pacientes (35%) y disfunción visoespacial en 12 pacientes (10%).

No se encontraron diferencias en el área cognitiva y el comportamiento entre los pacientes con inicio bulbar y los individuos con inicio espinal. Tampoco

se observaron diferencias entre hombres y mujeres, al comparar el bienestar emocional. No se encontró correlación entre los déficits cognitivos y los pacientes con puntuaciones altas o bajas de calidad de vida relacionada con la salud y el bienestar emocional. No se demostró relación significativa entre las cinco funciones ECAS y los dominios ALSAQ-40, lo cual nos indica, en este estudio, que los déficits cognitivos no tienen impacto en la calidad de vida general relacionada con la salud en pacientes con ELA

La fluidez y las funciones visoespaciales y ejecutivas predijeron significativamente el bienestar emocional. Esto se debe a que dichos dominios limitan la capacidad de administrar las actividades de la vida diaria, lo que repercute en el bienestar del paciente. Sin embargo, cuando los científicos consideraron las diferencias entre la depresión, la desesperanza y el dolor, descubrieron que solo la desesperanza y la depresión eran predictores significativos.

Aunque aún no se sabe la asociación entre el bienestar y la cognición, futuros estudios longitudinales podrían mejorar nuestra comprensión y la posible influencia del bienestar emocional en la función cognitiva en la ELA.

Referencias:

Aging & Mental Health

Tino Prell, Otto W. Witte, Anne Gunkel, Julian Grosskreutz

PERSPECTIVAS DE USUARIOS SOBRE UN PROGRAMA DE APOYO COMBINADO PSICOSOCIAL PARA PAREJAS DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) Y ATROFIA MUSCULAR PROGRESIVA: UN ESTUDIO CUALITATIVO

Las parejas suelen ser los principales cuidadores de personas con ELA/PMA. Durante el curso de las enfermedades, estos cuidadores enfrentan muchos desafíos que representan una carga emocional y física significativa en sus propias vidas.

“Se enfrentan a un deterioro físico y posibles cambios cognitivos y de comportamiento en los pacientes, lo que resulta una demanda creciente para el cuidador. Los cuidadores que experimentan una demanda creciente pero que no sienten el control sobre la situación de cuidado son más propensos a experimentar angustia psicológica”, dijeron los investigadores.

En un esfuerzo por apoyar a los cuidadores, minimizar su angustia y aumentar sus sentimientos

de control sobre su situación, investigadores de los Países Bajos crearon un programa de apoyo psicosocial basado en la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT).

“ACT alienta a las personas a aceptar eventos no deseados que están fuera del control personal e identificar valores que les podrían ayudar a estos cuidadores”, informaron los investigadores.

“El programa consiste en una combinación de entrevistas cara a cara, en línea y vía telefónica (soporte combinado). El contenido del programa de apoyo se originó a partir de una intervención en parejas de personas con cáncer y se adaptó a las necesidades de los cuidadores de pacientes con ELA/PMA”, agregaron.

Este estudio, parte de un ensayo clínico aleatorizado en curso (NTR5734) que evalúa la efectividad del apoyo a la angustia de los cuidadores, los investigadores se propusieron recopilar los comentarios de los cuidadores sobre el programa.

Los dos objetivos principales fueron evaluar las experiencias de los cuidadores con los diferentes componentes del programa (evaluación del programa) y descubrir cómo los cuidadores podrían beneficiarse del estudio (mecanismos de impacto). En el estudio cualitativo participaron un total de 23 cuidadores de pacientes con ELA/PMA, de los cuales 17 completaron el programa. Los participantes expresaron sus opiniones sobre el programa de apoyo combinado durante entrevistas individuales en profundidad, que fueron grabadas, transcritas y analizadas por categorías.

El programa de apoyo combinado, llevado a cabo bajo la guía de un psicólogo colegiado, consistió en una combinación de psicoeducación, apoyo psicológico, ejercicios de Mindfulness y opciones de contacto con los pacientes.

Los datos de evaluación del programa mostraron que, en general, los cuidadores consideraron que cada componente del programa era útil y agradecieron el apoyo. Sin embargo, algunos cuidadores tenían sentimientos encontrados sobre los ejercicios de Mindfulness y el contacto con sus parejas, lo que sugiere que ambos deben adaptarse aún más para satisfacer las necesidades individuales de los cuidadores.

Los cuidadores también informaron que preferirían participar en un programa más flexible y personalizado que les permitiese seleccionar el orden y el momento de cada módulo en lugar de seguir un curso fijo. La mayoría de ellos dijeron que estaban interesados en continuar el programa de apoyo por períodos más largos de tiempo.

Con respecto a los mecanismos de impacto, la mayoría de los cuidadores informaron que el programa les ha permitido tener una visión más

autoreflexiva de su situación, lo que les estimuló a tomar decisiones acorde con sus propias necesidades aumentando su sensación de control. También manifestaron que el programa les ayudó a aceptar pensamientos y emociones negativas, sentirse reconocidos y estar más presentes en la vida de sus parejas.

“Nuestro programa debe considerarse como un enfoque complementario en la atención multidisciplinaria en ELA, reconociendo el importante papel de los cuidadores con riesgo de padecer angustia y sobrecarga”, dijeron los investigadores.

“Sería importante ofrecer intervenciones por parte del equipo de atención en ELA al inicio del curso de la enfermedad, hacerlo repetidas veces a partir de entonces, ya que las necesidades de atención cambian con el tiempo. Proporcionar información sobre el contenido del programa y posteriormente adaptar el programa a las necesidades específicas de los cuidadores (es decir, con posibilidades de que puedan elegir en qué módulo, a qué hora y a qué ritmo). Este tipo de intervención podría aumentar los beneficios percibidos y conformidad con la intervención”, agregaron.

Referencias:

BMC Psychology

Jessica de Wit, Sigrid C. J. M. Vervoort, Eefke van Eerden, Leonard H. van den Berg, Johanna M., A. Visser-Meily, Anita Beelen, Carin D. Schröder

EL CONTROL ANORMAL DEL TRONCO DETERMINA ANOMALÍAS POSTURALES EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

La inestabilidad postural en la ELA ocurre en una etapa temprana de la enfermedad y a menudo provoca caídas. Ya que la ELA se considera un trastorno neurodegenerativo multisistémico, esta inestabilidad postural puede deberse a déficits de procesamiento motor, sensorial y central.

El objetivo del estudio fue analizar el control postural de 12 pacientes con ELA y 12 sujetos control sanos de la misma edad. El control postural se examinó utilizando una plataforma de movimiento personalizada, en la que los participantes permanecían de pie dentro de un área delimitada. La plataforma se utilizó para medir tanto los movimientos espontáneos del balanceo corporal como los movimientos corporales que ocurrieron en respuesta a la inclinación de la plataforma, mientras los participantes tenían los ojos abiertos o cerrados.

Los movimientos de balanceo espontáneo se repitieron dos veces, mientras que las pruebas de postura “forzada” se repitieron ocho veces. Los resultados de las pruebas se correlacionaron con las puntuaciones de las pruebas clínicas de gravedad de la enfermedad, incluida la Escala de Calificación Funcional de ELA (ALSFRS-r), la prueba de caminar de 10 metros (10MWT), la prueba del equilibrio dinámico (TUG) y el cuestionario de salud en formato corto SF-36.

Las amplitudes y velocidades de balanceo espontáneo así como las frecuencias de balanceo fueron significativamente más altas en los pacientes con ELA que en los sujetos control. Las oscilaciones corporales de los pacientes con ELA después de la inclinación de la plataforma fueron más pequeñas, con oscilaciones relativamente más altas en la parte superior del cuerpo.

Con todo ello los investigadores pudieron concluir que las anomalías posturales de los pacientes con ELA estaban determinadas principalmente por un control axial anómalo y a oscilaciones corporales anormalmente pequeñas en función de las inclinaciones de la superficie de soporte, lo que aparentemente indica una mejor estabilización postural que los sujetos control. Esto último contradice la hipótesis de que la debilidad muscular es la principal fuente de este déficit. En cambio, el estudio sugirió una estrategia de control central alterada.

Por otro lado estas anomalías posturales están estrechamente correlacionadas con los parámetros clínicos, por lo tanto, pueden funcionar como un indicador sensible de la gravedad de la enfermedad. Como consecuencia terapéutica, la terapia para pacientes con ELA debe incorporar entrenamiento postural con un enfoque en el control axial.

Referencias:

Krieg, Iris; Dalin, Daniela; Heimbach, Bernhard; Wiesmeier, Isabella Katharina; Maurer, Christoph.

INVESTIGACION BÁSICA

EL ANÁLISIS MULTIMÓMICO INTEGRATIVO IDENTIFICA NUEVOS IMPULSORES Y VÍAS EN SUBTIPOS MOLECULARMENTE DISTINTOS DE ELA

El aumento de las posibilidades de éxito para futuras estrategias clínicas contra la ELA, requiere un conocimiento más profundo de la base molecular de esta enfermedad tan heterogénea.

Recientemente se sentaron las bases para una clasificación molecular de la ELA mediante el perfil de expresión de genoma completo de la corteza motora de pacientes con ELA esporádica (ELAe).

En este estudio, se analizaron las variantes del número de copias (VNC) (segmentos de ADN igual o mayor de 1 kb cuyo número de copias es variable comparándolo con un genoma de referencia) que ocurrían en 30 pacientes y 10 controles, mediante el método conocido como "matriz de hibridación genómica comparada" (aCGH) capaz de analizar un gran panel de genes relacionados con la ELA.

Se detectó 1472 VNC nuevos y conocidos asociados a la enfermedad en muestras de ELAe, incluidos varios loci (posiciones de genes) específicos para ciertos subgrupos, lo que sugiere una gran divergencia de dos subgrupos a nivel molecular. Algunos de estos genes (SYNE1, SDK1, EEF1D, GSDMD, TIMP2, CST3, ALAD, AKT1, EPHA4, SPAST, SMN1, SETX, ATXN2, TBK1, SPG11, TAF15, MMP9) ya habían sido reportados como factores de riesgo potenciales para la ELA y otros nuevos candidatos cuya asociación con la ELA aún no había sido apreciada.

El análisis integrador de los perfiles de número de copias con sus datos transcriptómicos (ARN) asociados, reveló perturbaciones genómicas asociadas a subtipos y genes impulsores correlacionados positivamente con los productos transcripcionales, lo que sugiere una fuerte interacción entre los eventos genómicos y transcriptómicos en la patogenia de la ELA.

El análisis funcional confirmó la caracterización previa de los distintos subtipos de ELAe basada en rutas e identificó 24 candidatos potenciales para la estratificación de pacientes basada en la genómica.

Hasta donde se sabe, este es el primer análisis integral "ómico" de eventos moleculares que caracterizan la ELAe, proporcionando un mapa de ruta para facilitar el diagnóstico personalizado y los tratamientos guiados por el genoma para esta enfermedad devastadora.

Referencias:

Giovanna Morello, Maria Guarnaccia, Maria Guarnaccia, Salvatore Salomone, Velia D'Agata, Francesca Luisa Conforti, Eleonora Aronica, Sebastiano Cavallaro

EXPANSIONES DE C9ORF72 INTERMEDIAS DE 24-30 REPETICIONES ESTÁN ASOCIADAS CON LA ELA

La expansión de una repetición de hexanucleótidos GGGGCC en el gen C9orf72 es la causa conocida más común de ELA representando aproximadamente el 40% de los casos familiares y el 7% de los casos esporádicos en la población europea.

En la mayoría de las personas, el número de repeticiones suele ser de dos, pero en personas con ELA, se pueden observar de cientos a miles. Existe una pequeña proporción de personas que presentan expansiones intermedias, del orden de 20 a 30 repeticiones, desconociéndose si confieren riesgo de padecer ELA de la misma manera que lo hacen las expansiones masivas.

Este estudio analizó la asociación de esta repetición intermedia con la ELA realizando un metanálisis de cuatro estudios publicados previamente y un nuevo conjunto de datos de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer Británica de 1295 casos y 613 controles.

El conjunto de datos final comprendió 5071 casos y 3747 controles. El metaanálisis mostró asociación entre la ELA y las expansiones de C9orf72 intermedias de 24 a 30 repeticiones de tamaño (modelo de efectos aleatorios OR = 4.2, IC 95% = 1.23–14.35, valor p = 0.02). Además, se demostró una frecuencia diferente de repetición entre las poblaciones del norte y sur de Europa (valor p exacto de prueba de Fisher = 5×10^{-3}).

Estos hallazgos proporcionan una fuerte evidencia de la asociación entre repeticiones intermedias de C9orf72 y la ELA (valor p = 2×10^{-4}) con relevancia directa para la investigación y la práctica clínica al mostrar que una expansión de 24 o más repeticiones debe considerarse patógena.

Referencias:

Iacoangeli A, Al Khleifat A, Jones AR, Sproviero W, Shatunov A, Opie-Martin S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Morrison KE, Shaw PJ, Shaw CE, Fogh I, Dobson RJ, Newhouse SJ, Al-Chalabi A

POSIBLES FUNCIONES DEL MICROBIOMA INTESTINAL Y LOS METABOLITOS EN LA MODULACIÓN DE LA ELA EN RATONES

La ELA es un trastorno neurodegenerativo complejo, en el cual las manifestaciones clínicas pueden estar influidas por factores genéticos y factores ambientales muchos de ellos desconocidos.

Este estudio mostró que los ratones transgénicos para el gen SOD1 propensos a padecer ELA (SOD1-Tg) presentaban una disbiosis (desequilibrio de la flora intestinal) presintomática, y una configuración alterada de los metabolitos (productos de las bacterias intestinales), junto con un empeoramiento tras el tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Esto hacía suponer que la casi total eliminación de las bacterias intestinales, empeoraban los síntomas de la enfermedad.

Los investigadores fueron capaces de relacionar once cepas de bacterias comensales con la ELA en ratones. Mediante su inoculación individual en ratones SOD1-Tg tratados con antibióticos demostraron que *Akkermansia muciniphila* (AM) mejoraba el curso de la enfermedad, mientras que el *Ruminococcus torques* y *Parabacteroides distasonis* empeoraban la neurodegeneración.

Además, encontraron que los ratones SOD1-Tg a los que se les administraba AM, acumulaban cantidades importantes de nicotinamida (una forma de la vitamina B3), reduciéndose la atrofia cerebral y mejorado la movilidad de los ratones, así como una ampliación de la esperanza de vida. Esta molécula alcanzaría el cerebro para realizar su función a través del flujo sanguíneo tras ser secretada en el sistema digestivo.

Los investigadores obtuvieron resultados parecidos tras examinar un grupo formado por 37 pacientes con ELA, encontrando alteraciones del microbioma (flora intestinal), así como niveles reducidos de nicotinamida en sangre y líquido cefalorraquídeo.

Este tipo de estudios abren nuevos frentes de actuación en el tratamiento frente a la ELA, demostrando que sistemas aparentemente inconexos con la enfermedad, podrían ayudar a aliviar sus síntomas.

Referencias:

Blacher E, Bashiardes S, Shapiro H, Rothschild D, Mor U, Dori-Bachash M, Kleimeyer C, Moresi C, Harnik Y, Zur M, Zabari M, Brik RB, Kviatcovsky D, Zmora N, Cohen Y, Bar N, Levi I, Amar N, Mehlman T, Brandis A, Biton I, Kuperman Y, Tsoory M, Alfahel L, Harmelin A, Schwartz M, Israelson A, Arike L, Johansson MEV, Hansson GC, Gotkine M, Segal E, Elinav E.

UN AUMENTO DE LA GLUCÓLISIS ES NERUOPROTECTORA COMO MECANISMO COMPENSATORIO EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Una de las principales causas de la ELA es la acumulación de inclusiones de la proteína TDP-43 en el citoplasma (su lugar habitual es el núcleo). Usando un modelo de mosca de la fruta que mimetizaba esta proteinopatía de TDP-43, se han hallado alteraciones significativas en el metabolismo de la glucosa, incluido el aumento de piruvato, lo que sugiere que la modulación de la glucólisis (degradación metabólica de la glucosa para obtener energía) puede ser neuroprotectora. De hecho, una dieta alta en azúcar produce una mejora de las alteraciones del aparato locomotor y de la vida útil causados por la alteración de TDP-43 en las neuronas motoras o la glía, pero no en el músculo, lo que sugiere la existencia de una desregulación metabólica solo en el sistema nervioso.

La sobreexpresión del transportador de glucosa humano GLUT-3 (proteína encargada de captar glucosa para las células) en las neuronas motoras mitigaba los defectos provocados por TDP-43 en el reciclaje de vesículas sinápticas y mejora la locomoción. Además, el ARNm de PFK (fosfofructoquinasa), un indicador clave de la glucólisis, se ha visto aumentado en las moscas y en las neuronas motoras iPSC (células madre pluripotentes inducidas) derivadas de pacientes con una patología en TDP-43. Sorprendentemente, la sobreexpresión de PFK rescataba los déficits locomotores inducidos por TDP-43.

Estos hallazgos y muchos otros encontrados en diferentes modelos para la ELA muestran que la glucólisis está regulada al alza en las motoneuronas afectadas como un mecanismo de compensación y sugiere un papel neuroprotector del aumento de la disponibilidad de glucosa.

Referencias:

Ernesto Manzo, Ileana Lorenzini, Dianne Barrameda, Abigail G O'Conner, Jordan M Barrows, Alexander Starr, Tina Kovalik, Benjamin E Rabichow, Erik M Lehmkuhl, Dakotah D Shreiner, Archi Joardar, Jean-Charles Liévens, Robert Bowser, Rita Sattler, Daniela C Zarnescu. University of Arizona, Barrow Neurological Institute, United States. Université de Montpellier, France.

RPS25 ES NECESARIA PARA UNA TRADUCCIÓN RAN EFICIENTE DE C9ORF72 Y OTRAS REPETICIONES DE NUCLEÓTIDOS ASOCIADAS A ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Mutaciones en el gen C9orf72 son la causa genética más común de la ELA. Consiste en una expansión de la secuencia "GGGGCC", que conduce a la producción de una proteína no funcional que se agrupa en las células del sistema nervioso central.

Los investigadores señalan que estas repeticiones anormales en el gen deberían detener la producción de la proteína mutada, pero no sucede así. Recordemos que para que la información contenida en un gen se convierta en una proteína, el ADN debe transcribirse a ARN mensajero (ARNm) y después este traducirse en proteína. Para poder comenzar a crear proteínas, las células necesitan un código que les indique dónde comenzara a leer el ARNm, el cual desaparece con las expansiones de C9orf72.

Investigadores de la Universidad de Stanford, descubrieron que existe un mecanismo no convencional, "traducción RAN", que permite convertir dichas repeticiones en proteínas anómalas. Tras el análisis de 275 genes asociados a la traducción de proteínas, el más destacado fue RPS25A, el cual codifica la subunidad pequeña (40S) del ribosoma (los ribosomas son las "fábricas de proteínas" donde el ARNm se convierte en proteína). Cuando los científicos eliminaron RPS25A en las células de levaduras, la producción de proteína tóxica se redujo en un 50%.

El estudio también se realizó con su equivalente en humanos, RPS25, utilizando neuronas con las repeticiones en C9orf72 obtenidas a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) de tres pacientes con ELA. Tras la eliminación de RPS25, los niveles de la proteína tóxica se redujeron en aproximadamente un 50%, sin afectar a la producción normal de proteínas.

Para validar el papel de RPS25 en la ELA, los investigadores utilizaron un modelo de mosca de la fruta que simula la enfermedad. Las moscas sanas vivieron alrededor de 50 días, mientras que aquellas que portaban la mutación y un gen funcional RPS25, redujeron su supervivencia en unos 29 días. También vieron que al reducir los niveles de RPS25 aumentaba la esperanza de vida de las moscas una media de 38 días. El próximo paso será la realización de estos experimentos en modelos animales más complejos como el ratón.

Este hallazgo permite tener un conocimiento más profundo sobre la formación de los agregados y, potencialmente, obstaculizar el proceso de formación.

Referencias:

Yamada SB, Gendron TF, Niccoli T, Genuth NR, Grosely R, Shi Y, Glaria I, Kramer NJ, Nakayama L, Fang S, Dinger TJI, Thoeng A, Rocha G, Barna M, Puglisi JD, Partridge L, Ichida JK, Isaacs AM, Petrucelli L, Gitler AD.

LA EXPRESIÓN NEURONAL DE CLUSTERINA SE ASOCIA CON LA PROTECCIÓN COGNITIVA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La clusterina es una proteína chaperona que facilita el plegamiento y el transporte de otras proteínas para mantener los niveles óptimos de proteínas (proteostasis intra y extracelular). Se ha demostrado que la clusterina está aumentada en la médula espinal de pacientes con ELA ejerciendo una función protectora contra el plegamiento incorrecto de la proteína TDP-43 en modelos animales y celulares.

Estudios previos han encontrado una asociación entre la carga patológica del plegamiento TDP-43 y los déficits cognitivos en la ELA, demostrando una alta especificidad, pero una baja sensibilidad debido a un subconjunto de individuos sin déficit cognitivo a pesar de una alta carga de la patología TDP-43 (casos de desajuste).

Suponiendo que las diferencias en la capacidad de hacer frente al plegamiento de proteínas en estos casos pueden deberse a diferencias en la expresión de mecanismos protectores como la expresión de clusterina, los investigadores estudiaron la expresión espacial de clusterina y de HspB8, otra proteína chaperona, en el tejido cerebral post-mortem de casos de desajuste. Para ello se utilizó una técnica de hibridación in situ modificada llamada BaseScope, con una gran resolución.

Los datos demostraron una expresión espacial diferente de la clusterina. Los casos de desajuste, tenían un patrón predominantemente neuronal, mientras que aquellos casos donde existían manifestaciones cognitivas asociadas a la patología por TDP-43 demostraron una distribución de expresión predominantemente glial.

Estos resultados sugieren que, en individuos con patología de TDP-43, la expresión predominantemente neuronal de clusterina en regiones cerebrales extra-motoras podría indicar un mecanismo de protección celular que retrasa las manifestaciones clínicas como la disfunción cognitiva.

Referencias:

Gregory JM., Elliot E., McDade K., Bak T., Pal S., Chandran S., Abrahams S., Smith C.

EFECTO NEUROPROTECTOR DE CUATSM SOBRE LA PÉRDIDA DE NEURONAS MOTORAS INDUCIDA POR NEUROTOXINAS EN UN MODELO DE RATÓN CON ELA

CuATSM es una molécula sintética de cobre utilizada en la tomografía por emisión de positrones, del inglés PET, que recientemente está en el punto de mira por su éxito en la extensión de la vida útil en varios modelos animales para enfermedades neurodegenerativas.

En el modelo SOD1G93A para ELA, CuATSM prolongó la longevidad del ratón mucho más tiempo que cualquier agente terapéutico previamente probado. El mecanismo subyacente de estos resultados aún no se conocen con exactitud, pero los estudios sugieren que esta molécula contribuye a mantener los niveles de cobre en las mitocondrias. Recordemos que en la ELA los daños ocurren principalmente en la médula espinal, uno de los lugares más difíciles del cuerpo para absorber el cobre. Más específicamente, la molécula devuelve el cobre a la proteína SOD1, ayudando a estabilizarla. Además, CuATSM demostró efectos protectores similares en varios modelos de ratones de la enfermedad de Parkinson in vivo.

En el estudio piloto que se está llevando a cabo, se usa un modelo de ratón que mimetiza la degeneración de las neuronas motoras inducida por la neurotoxina β -sitosterol β -D-glucósido. En este modelo, se presentan cambios lentos pero patentes y progresivos en la ELA esporádica. El tratamiento con CuATSM logró mantener el comportamiento del animal al mismo nivel que los controles y evitó la degeneración de las neuronas motoras y la activación de la microglía (células protectoras del sistema nervioso central) observada en los animales no tratados.

Estos resultados apoyan un papel neuroprotector más amplio del CuATSM, más allá de los modelos mutantes para la enfermedad de la proteína SOD, con implicaciones para la ELA esporádica.

Referencias:

Kuo MTH, Beckman JS, Shaw CA
doi: 10.1016/j.nbd.2019.104495.

BREVE RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES LLEVADAS A CABO, HASTA LA FECHA, DE LOS PROYECTOS APOYADOS EN LA CONVOCATORIA POR UN MUNDO SIN ELA 2018-2019

TÍTULO DEL PROYECTO:

ELA DESDE UNA APROXIMACIÓN ÓMICO-MOLECULAR: IDENTIFICACIÓN DE DIANAS DE DIAGNÓSTICO TEMPRANO, PRONÓSTICO Y MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA

Nombre del investigador principal:

GLORIA ÁLVAREZ LLAMAS

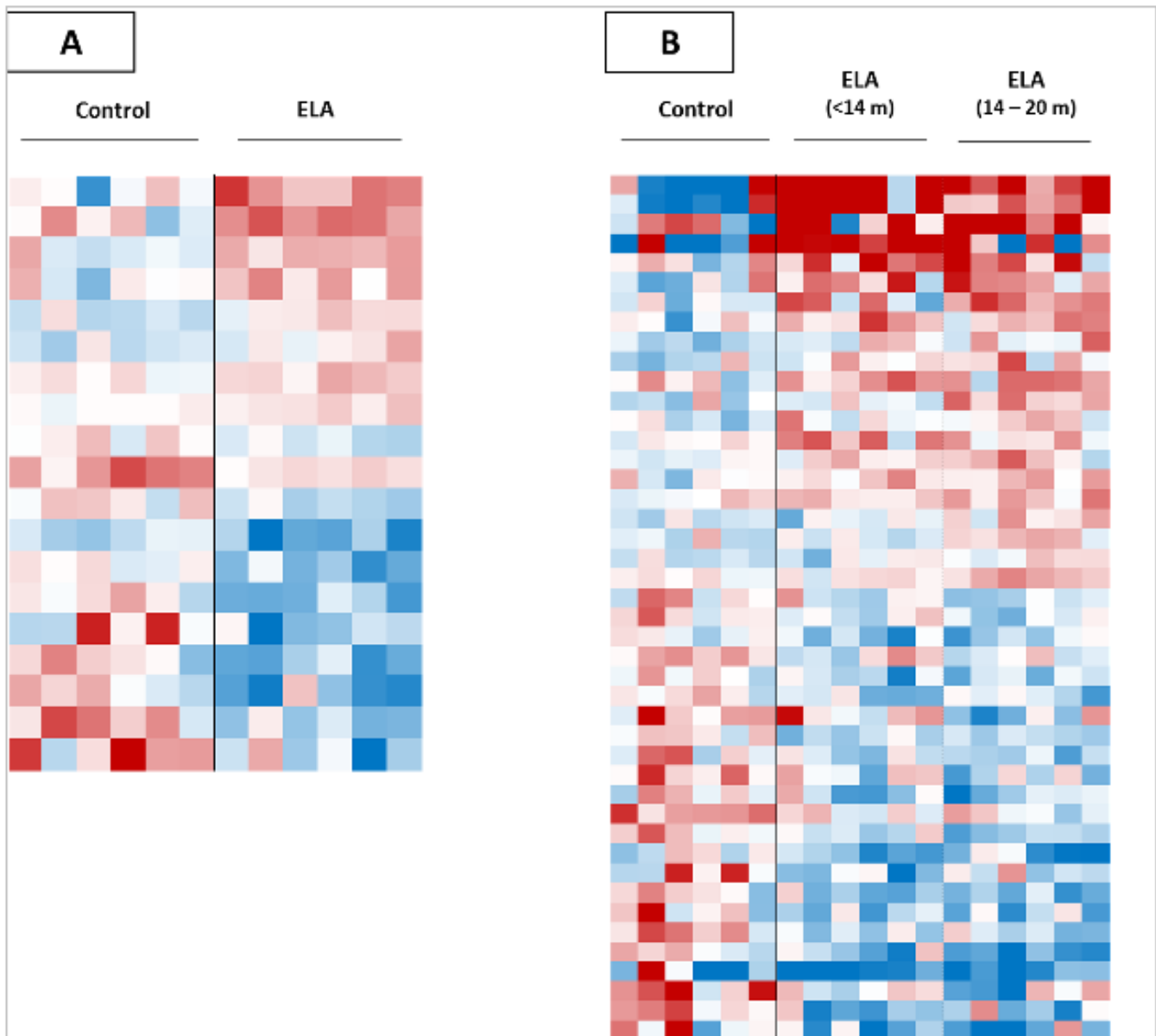
El diseño de este proyecto partió de la necesidad de conocer los mecanismos que subyacen al desarrollo de la ELA y de identificar marcadores que nos ayuden a un diagnóstico temprano y al diseño de nuevos fármacos que impidan su progresión. Dada la complejidad de la ELA su estudio precisa de abordajes multidisciplinares y aproximaciones integradoras como las ómicas. En este proyecto estamos realizando un abordaje proteómico complementario a la genómica y la transcriptómica. El estudio de las proteínas nos permite acceder no a lo que puede llegar a ser, sino al resultado final de la información contenida en el genoma.

Disponemos de la colección registrada en la Plataforma y Registro Nacional de Biobancos creado a raíz del proyecto europeo MinE. De modo complementario al estudio genético planteado en dicho proyecto, en el IIS-Fundación Jiménez Díaz y el Hospital La Paz/Cantoblanco/Carlos III estamos estudiando el perfil proteico en el suero de estos pacientes y su alteración en comparación con individuos control. El gran potencial de las aproximaciones ómicas y de la proteómica en particular es que no seleccionamos de antemano qué proteína puede ser de interés en el desarrollo de la ELA, sino que realizamos un abordaje sin sesgo donde la muestra biológica se estudia como un todo y en ella se identifican las alteraciones proteicas que destacan por su relevancia o magnitud de su variación a causa de la enfermedad. Asimismo, estas proteínas forman parte de redes de interacción que igualmente estamos investigando y ello nos permitirá no sólo identificar proteínas alteradas a nivel individual sino también los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al desarrollo y progresión de la ELA.

Realizamos un estudio minucioso de la historia clínica de todos los pacientes de cuyos sueros se disponen en la colección y seleccionamos un total de 36 sueros de pacientes y 18 de controles lo más homogéneos posibles. En un primer paso se realizó una clasificación de los pacientes atendiendo al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y distinguiendo entre: a) < 14

meses desde el inicio de los síntomas y b) entre 20 y 35 meses transcurridos desde el inicio de los síntomas. Además, estudiamos la evolución clínica de cada paciente atendiendo a la variación en la escala funcional ALSFRS a lo largo del tiempo, pudiendo realizar así una sub-clasificación entre pacientes con alta o baja afectación funcional. Hasta la fecha y completado el análisis proteómico por TMT-LC-MS/MS en su primera fase, hemos identificado un total de 701 proteínas. En particular, un total de 114 proteínas muestran alteración significativa en sus niveles entre los diferentes grupos o subgrupos de individuos planteados, identificando así no sólo alteraciones proteicas asociadas a ELA (frente a individuos control) sino también asociadas a la severidad de la misma. En concreto, 68 proteínas se encuentran alteradas en función del tiempo de evolución de la enfermedad y 85 proteínas muestran diferencias atendiendo a la afectación funcional de los pacientes.

A modo de ejemplo se muestran dos "heat-maps" donde cada fila representa una proteína y cada columna un tipo de muestra según sea de individuo control (C), o paciente con ELA. La escala de color representa la abundancia relativa de cada proteína en el plasma analizado tal que rojo implica aumento respecto a C y azul significa disminución respecto a C (cuanto más intenso el color, mayor tasa de variación). En el gráfico A) podemos observar variaciones proteicas entre individuos sanos y pacientes ELA con mayor afectación según la escala funcional ALSFRS. En el gráfico B) observamos cómo el perfil de las proteínas seleccionadas va variando progresivamente entre sujetos control y pacientes ELA con mayor o menor tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas



En este momento nos encontramos terminando el análisis de datos en profundidad correspondiente al conjunto total de proteínas identificadas con objeto de seleccionar los candidatos a validación más robustos. Para ello, emplearemos criterios matemáticos (análisis de variaciones estadísticamente significativas) y biológicos (procesos fisiopatológicos en los que estén implicadas las proteínas identificadas con alteración en pacientes con ELA). Una vez seleccionadas las proteínas de interés procederemos a su validación mediante técnicas de cuantificación dirigida.

De forma complementaria a la búsqueda de proteínas que sirvan como biomarcadores de la enfermedad y su progresión, estamos realizando un análisis Big Data de biología de sistemas, mediante un algoritmo que es capaz de detectar categorías funcionales o procesos biológicos alterados por la

suma de pequeñas variaciones en varias proteínas, o lo que es lo mismo, alteraciones provocadas por respuestas proteicas coordinadas que no se pueden detectar con el estudio de proteínas a nivel individual.

En este punto nos gustaría destacar la gran magnitud de los datos generados. Continuamos trabajando en el proyecto con el objetivo último de obtener datos con utilidad y traslación clínica real en el manejo de la ELA.

TÍTULO DEL PROYECTO:

PROYECTO MINE: DEL ANÁLISIS BIOCOMPUTACIONAL DE GENOMAS DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA AL DESARROLLO DE UN MODELO DE MOTONEURONA DIFERENCIADA A PARTIR DE CÉLULAS MADRE PLURIPONTENCIALES INDUCIDAS OBTENIDAS DE CULTIVOS DE FIBROBLASTOS HUMANOS DE ORIGEN DÉRMICO.

Nombre del investigador principal:

Yolanda Campos González

Este proyecto se inició en diciembre de 2018 y su objetivo principal es contribuir al análisis de los genomas de pacientes con ELA que se están secuenciado en colaboración con el Consorcio Internacional MinE, y con la financiación por parte de España de la Fundación FUNDELA.

El primer objetivo era completar la información clínica disponible de cada paciente, de manera que se pueda proceder a los distintos análisis asociativos en función de una serie de parámetros recogidos por los especialistas neurólogos. Esta documentación ha sido ya cumplimentada y enviada a nuestros colaboradores del Project MinE. Estos datos se están almacenando de forma segura en una base de datos creada al efecto por el consorcio.

Para comenzar el volcado de secuencias y su posterior análisis se ha creado en nuestra institución, el Instituto de Salud Carlos III, un espacio de memoria de almacenamiento de varios Tb, que permitirá mantener estos ficheros de gran tamaño en un entorno seguro. También se ha dotado a nuestro laboratorio de ordenadores adaptados al lenguaje Linux, necesario para la descarga de estas secuencias desde el supercomputador holandés donde el consorcio ha establecido el almacenamiento central de datos.

Los archivos de cada genoma en Fastaq, después de ser filtrados por calidad, han sido alineados frente al genoma humano de referencia GRCh37 utilizando Picard y Burrows–Wheeler Alignment BWA-MEM. La llamada de variantes se ha realizado con el Genome Analysis Tool Kit GATK con HaplotypeCaller, para obtener los archivos de variantes de todo el genoma en formato vcf. Este es el formato sobre el que se procede a su análisis. Actualmente hemos descargado aproximadamente 150 archivos de genomas, de los 366 aproximados que se han secuenciado, lo que incluye a pacientes esporádicos, todos los casos hereditarios y numerosos controles. Hay que señalar que otras 54 muestras de las más de 400 enviadas para su análisis no han sido aún secuenciadas por cuestio-

nes organizativas. Además, debido a problemas en la calidad de las secuencias está provocando que al menos una veintena de muestras españolas se estén volviendo a secuenciar de nuevo.

Para poder realizar la detección de variantes del genoma, su localización, asignación y análisis mediante predictores, estamos utilizando el programa Bystro. En una primera aproximación hemos realizado un filtrado considerando las variantes alélicas poco frecuentes ($MAF < 1\%$). Adicionalmente hemos restado aquellas variantes sinónimas. En esta primera aproximación, hecha con un número aún pequeño de muestras, no encontramos diferencias estadísticas significativas en el número medio total de variantes, ni intergénicas, intrónicas, exónicas, de ARN no codificante, en la región UTR5, ni en las regiones splice-donor ni splice-acceptor. Sólo se detectaron diferencias en el número de variantes de la región UTR3 ($p < 0,05$), que hay que confirmar cuando se analicen más secuencias. Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en el número de variantes de cada tipo cuando nos centramos solo en las variantes exclusivas que afectan a exones: exónicas totales, ganancia de codón de parada, de pérdida de condón de parada, no sinónimas, inserciones o deleciones que afecten o no al marco de lectura o pérdida de codón de iniciación de lectura.

En una siguiente fase, hemos procedido a analizar las muestras, aumentando el número de pacientes esporádicos estudiados hasta 45, incluyendo todos los casos hereditarios y el mismo número de controles. Hay que considerar que, además, el propio programa Bystro, cuando detecta una variante y la clasifica recurre a varias bases de datos poblacionales, que incluyen distintas etnias y miles de genomas, calculando con ello la frecuencia alélica de cada una.

En este caso, y dada la frecuencia media con la que aparece la ELA, quisimos introducir un filtrado MAF de 0,0001, que hace referencia a variantes con una frecuencia alélica muy baja. Tampoco el análisis estadístico evidenció un número mayor o menor en la media de variantes que diferenciara las muestras de pacientes con respecto a la población control.

Posteriormente, hemos procedido a analizar la presencia de variantes potencialmente dañinas en los genomas de los pacientes con antecedentes familiares, en una selección de genes relacionados con el desarrollo de la ELA: C9orf72, SOD1, TARDBP, FUS, TBK1, TUBA4A, MATR3, CCNF, NEK1, ANXA1, TIA1, ALS2, C2CD6, NEFH, SIGMAR1, SETX, VAPB, VCP, DCTN1, ANG, SQSTM1. El análisis pormenorizado de las variantes detectadas, potencialmente dañinas, localizadas en regiones exónicas, ha per-

mitido encontrar varias que afectan a los siguientes genes: ALS2 (2, posiblemente benignas según los predictores), una inserción/delección en NEFH, una mutación en el gen SEXT, otra en SIGMAR1, otra en ANXA11 y otra en TBK1, dos mutaciones en SOD1, otra en CCNF y otra en DCTN1, cuya patogenicidad e implicación en el desarrollo de la enfermedad habrá que seguir estudiando.

A partir del filtrado sobre variantes que afectan a exones, con unos criterios de filtrado $MAF < 0,0001$, hemos comenzado el análisis de aquellas que tengan potencial patogénico en los pacientes con antecedentes familiares, como son las que introducen un codón stop, las que son debidas a inserciones y/o delecciones, afectando al marco de lectura o no, y aquellas variantes no sinónimas que se encuentren en homocigosis. De este análisis hemos detectado hasta 34 variantes que afectan a 33 genes diferentes. El mismo estudio se ha realizado en los pacientes esporádicos, detectando 141 variantes en 134 genes. Entre ellas existen bastantes que podrían estar relacionadas con la enfermedad ya que los predictores las señalan como potencialmente dañinas, a través de los cambios que generan en la proteína correspondiente. Estamos empezando el análisis pormenorizado de cada una de ellas.

Dado que una de las hipótesis que se mantiene sobre el desarrollo de la ELA se centra en la existencia de un efecto sumatorio de varios genes con alteraciones en el mismo individuo, que contribuirían en conjunto a la patofisiología de la enfermedad, estamos aplicando distintas herramientas bioinformáticas (Enrichr, KEGG, String) para detectar posibles asociaciones génicas en esta colección de genes en los que hemos encontrado variantes potencialmente dañinas. Para ello se están buscando enriquecimientos, o acumulación de genes en función de su localización celular, de su función, de los dominios característicos de las proteínas que codifican.