

ABRIL 2020

FUNDELA

Boletín Científico 77

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 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^a 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)
- Dña. Maribel Matallanas. (Voluntaria FUNDELA)
- D. Carlos Donesteve (Voluntario FUNDELA)
- Dña. Marcela Girarlo (Gestión de Redes Sociales)
- D. Alejandro Nieto Mochales (Diseño gráfico, publicidad, web)

Sumario

EDITORIAL

PÁGINA 3

RESUMEN DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

PÁGINA 4

**INFORMACIÓN ÚTIL
SOBRE EL CORONAVIRUS**

PÁGINA 15

7 FORMAS EN QUE LA VIDA CON ELA ES SIMILAR A LA VIDA DURANTE UNA PANDEMIA

A continuación se muestran las reflexiones de una mujer estadounidense donde muestra el paralelismo existente entre la situación actual que vivimos y el día a día con un paciente de ELA. Cuando alguien le preguntó a mi esposo cómo se encontraba a raíz de la pandemia de COVID-19, Todd respondió: "Nuestra vida no es muy diferente. Ahora el resto de gente están lidiando con lo que nosotros hemos vivido durante años"; pues existen similitudes entre la vida durante esta pandemia y la vida con ELA:

1. Ya participamos en el distanciamiento social.

Pasamos mucho tiempo en casa por la dificultad que supone salir a la calle. Ya somos conscientes de los gérmenes y evitamos a las personas con patologías para proteger la salud de Todd. Ahora lo estamos llevando al siguiente nivel.

2. Conocemos el estrés.

Con una enfermedad terminal y progresiva, siempre vivimos con estrés, esta pandemia lo ha elevado más, pero el aumento puede no ser tan brusco como lo es para aquellas personas que repentinamente se enfrentan con la fragilidad de la vida. Estaba hablando de esto con una amiga, y ella me dijo: "Creo que ahora todos sienten lo que tú ya sentías". Si bien la mayoría del país pasó de un riesgo bajo a moderado de contraer un virus que podría ser fatal, Todd ya tenía un riesgo alto. Cada virus de resfriado o gripe es potencialmente mortal para él ahora que su respiración ha disminuido y tiene poca fuerza para toser.

3. Estamos desesperados por un tratamiento efectivo.

Los gobiernos están acelerando el desarrollo de vacunas y terapias contra el COVID-19. Recientemente se ha hablado sobre la opción de reutilizar un medicamento contra la malaria para el tratamiento del COVID-19... "tendremos que probarlo. Veamos qué pasa. No tenemos nada que perder". Muchos en la comunidad de ELA sienten lo mismo acerca de los ensayos clínicos, si tan solo pudiéramos tener acceso a ellos... ¿qué tenemos que perder?

4. Vivimos con incertidumbre.

Aquellos de nosotros que vivimos con ELA no sabemos cuál será el cronograma de progresión porque la enfermedad se manifiesta de manera diferente para cada paciente. Es difícil tomar decisiones, como vender o renovar una casa, sin saber cuánto tiempo tenemos. Tenemos una incertidumbre similar con esta pandemia. ¿Estamos cerrando escuelas un mes? ¿Para el resto del año escolar? ¿Qué tan malo se va a poner esto? ¿Cuántas vidas se cobrará este virus? A diferencia de un desastre natural, después del cual inmediatamente comenzamos a recoger las piezas, el COVID-19 tiene una fecha de finalización. El mundo está en el limbo, incapaz de hacer planes a largo plazo mientras esperamos que ocurra lo que tenga que ocurrir.

5. Nos obsesionamos con los números.

Me encuentro revisando el mapa del coronavirus de EE.UU., observando cómo los números aumentan diariamente y esperando que no se registren nuevos casos en nuestra comunidad. Me recuerda cuando estábamos monitorizando la capacidad vital forzada de Todd cada seis meses hasta que obtuvo su sonda de alimentación. Cada vez que recogíamos los datos, sabíamos que podrían ser malas noticias.

6. Sentimos ansiedad por lo que podría suceder

Me siento ansiosa cuando pienso en las posibles implicaciones de esta pandemia. Si dejo que mi mente siga ese camino, entro en pánico. Necesito repetirme las lecciones que aprendí al vivir con la ELA de Todd durante una década. En lugar de vivir con el "qué pasaría si", tuve que aprender a vivir con el "qué es". En los días posteriores al diagnóstico de Todd, cuando su único síntoma era un brazo débil, estaba tan ansiosa por el futuro que no podía dormir. Encontré un consejo que me ayudó a centrarme en el presente, en lugar de las posibilidades y probabilidades futuras. Tuve que disciplinar mi mente para no imaginar un futuro que aún no había ocurrido. Aprendimos a planificar un futuro difícil sin obsesionarnos con lo que aún no había sucedido.

7. Todavía puede ser bueno.

Nos fijamos en lo que todavía tenemos. Continuamos con la tradición familiar de ver una película en familia los viernes por la noche, pasando el tiempo juntos y riendo. El aburrimiento puede dar pie a la creatividad. Cuando limito mi tiempo en las redes sociales, encuentro tiempo para escribir. Desde que cerraron las escuelas, mi hija ha estado trabajando en la coreografía de un nuevo baile. Mis hijos, mi madre y yo pasamos tiempo al aire libre. Con todo lo que está sucediendo, es reconfortante ver la belleza de la naturaleza, sentir el calor del sol en nuestras caras y escuchar el canto de los pájaros. Leí historias de actos desinteresados y de personas que se apoyaban haciendo la compra a vecinos mayores y personas con problemas de salud. Varios amigos se han ofrecido a comprar alimentos para nosotros. En las próximas semanas, como el "qué pasaría si" se convierte en "qué es", espero que la compasión arraigue en todos nuestros corazones. Las situaciones difíciles pueden unir a las personas. Esa también ha sido nuestra experiencia con ELA. Por difícil que sea la enfermedad, ha enfocado nuestras mentes en lo más importante: el amor.

Ref.: https://alsnewstoday.com/2020/03/26/7-ways-als-life-is-similar-pandemic/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

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

Ref.: https://alsnewstoday.com/2020/01/15/alexion-to-initiate-phase-3-trial-of-ultomiris-for-familial-sporadic-als-patients/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

En los próximos meses, Alexion Pharmaceuticals lanzará un ensayo clínico en fase 3 clave para probar Ultomiris (ravulizumab), un inhibidor del sistema del complemento en personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

El sistema del complemento es un conjunto de más de 20 proteínas sanguíneas que interactúan entre sí de modo regulado formando una cascada enzimática, permitiendo una amplificación de la respuesta inflamatoria, proceso íntimamente relacionado con la ELA. Ultomiris actúa uniéndose e inhibiendo la actividad de una de esas 20 proteínas, la convertasa C5, evitando la sobreactivación del sistema del complemento y por lo tanto de la respuesta inflamatoria.

CHAMPION-ALS es un ensayo clínico fundamental que se espera que determine si Ultomiris previene la progresión de la enfermedad, lo que podría llevar a su aprobación para esta indicación. Se espera que se recluten 350 pacientes con ELA familiar o esporádica y comience en el primer trimestre de 2020. Este tratamiento está aprobado en los EE.UU., para dos trastornos sanguíneos graves: la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome urémico hemolítico atípico, causados por un sistema del complemento anormal, y todo apunta a un potencial beneficio en pacientes con ELA, ya que las proteínas del sistema del complemento han sido relacionadas con la aparición y progresión de los síntomas motores en la enfermedad.

Según los datos preclínicos y el papel importante que se sabe que juega la activación del complemento en otras enfermedades neuromusculares, los investigadores piensan que Ultomiris tiene el potencial de inhibir el daño mediado por el sistema del complemento en personas con ELA, lo que puede retrasar la progresión de la enfermedad.

El ensayo incluirá a personas cuyos primeros síntomas motores comenzaron dentro de los tres años posteriores al reclutamiento, que tengan un porcentaje de capacidad vital lenta (una medida estándar de la función respiratoria) de al menos el 65% y no depender de soporte respiratorio.

Los participantes serán reclutados de entre aproximadamente 90 centros de América del Norte, Europa y Asia-Pacífico, y serán asignados aleatoriamente con Ultomiris o un placebo en una pro-

porción de 2: 1 (por cada paciente que reciba un placebo, dos recibirán Ultomiris).

El tratamiento se administrará por vía intravenosa cada 8 semanas durante un total de 50 semanas, después de las cuales todos los pacientes recibirán Ultomiris en una fase de extensión abierta de 2 años. A los pacientes se les permitirá continuar recibiendo su tratamiento estándar para la ELA.

El objetivo principal de CHAMPION-ALS es determinar los cambios en la Escala de Calificación Funcional de ELA Revisada (ALSFRS-R) dentro del período de estudio. Los objetivos secundarios incluyen el tiempo que los pacientes viven sin necesidad de asistencia de ventilación, capacidad respiratoria, fuerza muscular y niveles de cadena ligera de neurofilamentos (marcador de la gravedad de la enfermedad).

Dada la gran necesidad de tratamientos nuevos y mejorados para la ELA, la farmacéutica se ha comprometido a avanzar en este programa clínico con urgencia.

RELDESEMTIV CONSIGUE LA DESIGNACIÓN DE MEDICAMENTO HUÉRFANO POR LA EMA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ELA

Ref.: <https://alsnewstoday.com/2020/03/05/reldesemtiv-wins-ema-orphan-drug-designation-for-als-treatment/>
https://alsnewstoday.com/2019/12/19/reldesemtiv-earns-fdas-orphan-drug-designation-for-als-treatment/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

Cytokinetics anunció el pasado 4 de marzo que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha otorgado la designación de medicamento huérfano a reldesemtiv para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Anteriormente, reldesemtiv recibió la designación de medicamento huérfano para el tratamiento de la ELA por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. La contractilidad del músculo esquelético es impulsada por el sarcómero, la unidad fundamental de la contracción del músculo esquelético compuesta por varias proteínas clave. La miosina es la proteína motora que convierte la energía química del músculo en fuerza mecánica a través de su interacción con la actina. Un conjunto de proteínas reguladoras, que incluye tropomiosina y varios tipos de troponina, hacen que la interacción actina-miosina dependa de los cambios en los niveles de calcio intracelular. Reldesemtiv, reduce la velocidad

de liberación de calcio del complejo regulador de troponina de las fibras musculares esqueléticas rápidas, lo que sensibiliza el sarcómero al calcio, llevando a un aumento de la contractilidad del músculo esquelético.

FORTITUDE-ALS, el ensayo clínico de fase 2 de reldesemtiv en pacientes con ELA, no alcanzó significación estadística para una relación dosis-respuesta en lo que ha capacidad vital lenta (SVC) se refiere después de 12 semanas de dosificación ($p = 0,11$). Sin embargo, los pacientes en todos los grupos con dosis de reldesemtiv experimentaron una disminución menos acusada del SVC y en la Escala Funcional Revisada de ELA (ALSFERS-R) que aquellos grupos con placebo. Los pacientes tratados con reldesemtiv también tenían un 38% menos de probabilidades de requerir el uso de tratamientos médicos duraderos como ventilación no invasiva, gastrostomía o ayudas técnicas como sillas de ruedas y sistemas alternativos de comunicación. De hecho, un análisis posterior con tecnología de análisis del habla de Aural Analytics encontró que el tratamiento con reldesemtiv ralentizó la pérdida del control motor del habla o la capacidad de articular palabras, en comparación con el placebo. El análisis incluyó a 387 participantes de FORTITUDE-ALS que proporcionaron muestras de discurso durante el período de tratamiento.

La designación de medicamento huérfanos es adoptada por la Comisión Europea en base a las recomendaciones del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA. La EMA otorga la designación de medicamento huérfano a los medicamentos destinados al diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad potencialmente mortal o crónicamente debilitante que afecta a menos de 5 de cada 10 000 personas en la Unión Europea, o para los cuales es poco probable que los costes asociados con el desarrollo y la comercialización del medicamento se recuperarían con las ventas esperadas en condiciones normales de mercado sin los incentivos proporcionados por la designación. La designación ofrece incentivos potenciales, que pueden incluir un período de diez años de exclusividad de comercialización de la UE a partir de la fecha de autorización de comercialización, investigación financiada por la UE, asistencia de protocolo y reducciones de tarifas.

Tratamientos como este pueden representar un enfoque complementario a otras terapias potenciales al abordar directamente la función muscular deteriorada.

ENSAYO DE FASE 3 CON MASITINIB COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE ELA APROBADO POR LA FDA

Ref: https://alsnewstoday.com/2020/04/03/fda-clears-ab-science-to-open-phase-3-trial-of-masitinib-add-on-als-treatment/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

AB Science planea lanzar un ensayo clínico de fase 3 para probar la seguridad y efectividad de Masitinib, un tratamiento adicional para personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Lamentablemente el inicio de la inscripción se ha visto paralizado temporalmente por la actual crisis de salud provocada por la COVID-19. Masitinib es un tratamiento oral experimental diseñado para bloquear la actividad de múltiples tipos celulares, incluidos macrófagos, neutrófilos, mastocitos y células de Schwann, todos ellos involucrados en procesos tan característicos de la ELA como son los inflamatorios y neurodegenerativos. El mecanismo de acción de este medicamento reside en su poder inhibitorio de una serie de proteínas llamadas tirosina quinasas, las cuales se activan y ejercen su acción de forma escalonada en diversos procesos de la célula, muchos de ellos relacionados con la progresión de la enfermedad.

Este fármaco ya se evaluó recientemente en un ensayo clínico de fase 2/3 (NCT02588677) donde se comparó su seguridad y eficacia contra un placebo, ambos administrados en combinación con riluzol (marca comercial Rilutek), medicamento aprobado para la ELA.

Este anterior ensayo, conocido como Estudio AB10015, reclutó 394 personas diagnosticadas con ELA en los últimos tres años, independientemente de su escala de calificación funcional de ELA revisada (ALSFERS-R) al inicio del estudio (esta escala mide la capacidad del paciente para realizar tareas cotidianas como hablar, tragar y vestirse). Esto se tradujo en una población muestral muy amplia, con pacientes inscritos que podían variar desde aquellos que habían perdido ciertas habilidades físicas hasta aquellos con una función física gravemente afectada.

A los participantes se les asignó al azar Masitinib, en una dosis diaria de 4,5 o 3,0 mg por kg, o un placebo durante 48 semanas (11 meses). Todos continuaron recibiendo una dosis estable de riluzol.

Los resultados mostraron que los pacientes con dosis de 4,5 mg / kg de Masitinib experimentaron una disminución significativamente más lenta (en un 27%) en su capacidad para realizar actividades cotidianas a las 48 semanas en comparación con aquellos que recibieron el placebo. Pero estos beneficios solo se observaron en pacientes con una progresión típica de la enfermedad, es decir,

aquellos con una pérdida menor de 1,1 puntos en la escala ALSFRS-R al mes antes de ingresar al ensayo. Los pacientes con un empeoramiento más rápido de la enfermedad no obtuvieron un beneficio tan patente al incluir Masitinib al tratamiento estándar.

Sin embargo, un análisis de subgrupos sugirió que si el uso de Masitinib comenzaba en etapas de la enfermedad menos graves, también podría retrasar significativamente la progresión en pacientes con enfermedad de progresión rápida.

El próximo ensayo de Fase 3 (NCT03127267), llamado Estudio AB19001, tiene como objetivo confirmar estos hallazgos. Incluirá hasta 495 pacientes con ELA diagnosticados en los últimos dos años, y cuya enfermedad está progresando a un ritmo normal o rápido, definido como una disminución de 0,3 puntos en la escala ALSFRS-R o más al mes. Adicionalmente, los participantes también deberán tener una puntuación general en la escala ALSFRS-R de al menos 26 (de un total de 48 puntos).

Las personas en el ensayo serán asignadas aleatoriamente a uno de los tres grupos: un primer grupo será tratado con Masitinib como terapia complementaria diaria que comienza con 3,0 mg / kg y aumenta a 4,5 mg / kg después de cuatro semanas; el segundo grupo seguirá una línea de tratamiento similar en aumento, pero después de cuatro semanas con la dosis de 4,5 mg / kg pasará a una dosis más alta de 6 mg / kg; el tercer grupo recibirá un placebo. Todos continuarán con dosis estables de riluzol.

El objetivo principal del ensayo será determinar si la combinación de Masitinib y riluzol disminuye las puntuaciones de la escala ALSFRS-R en comparación con un placebo. Las evaluaciones secundarias incluirán cambios en las medidas de la fuerza de las extremidades, la función pulmonar, la calidad de vida y la supervivencia. Masitinib es el primer fármaco que se dirige tanto a la microglía (células inmunes del sistema nervioso) como a los mastocitos (células del sistema inmunitario) que se evalúa en la ELA. Sin duda este nuevo enfoque representa una opción prometedora ante el limitado abanico de terapias actuales para pacientes con ELA. El ensayo fue diseñado bajo el asesoramiento científico del Comité de Medicamentos de Uso Humano (del inglés CHMP), un comité asesor de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esta asistencia se encuentra entre los beneficios ofrecidos a Masitinib tras otorgarle el estatus de medicamento huérfano.

Se espera que los resultados del ensayo respalden una nueva solicitud de aprobación de la EMA, después de que CHMP rechazara una solicitud en 2018 alegando una baja fiabilidad y solidez de los datos, así como un posible sesgo en el análisis primario de la prueba anterior.

EXSERVAN/RILUZOL EN FORMA DE PELÍCULA ORAL SOLUBLE, APROBADO POR LA FDA

Ref: https://alsnewstoday.com/2019/11/26/fda-approves-exservan-riluzole-dissolving-oral-film-for-als/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

La Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado Exservan, una variante del riluzol en forma de película soluble administrada por vía oral que permite a los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) tomarla sin necesidad de agua.

El riluzol fue el primer tratamiento para la ELA, aprobado por la FDA hace más de dos décadas. Actualmente se comercializa como comprimido bajo la marca Rilutek y en forma líquida bajo la marca Tiglutik.

La novedad de Exservan, desarrollado por Aquestive Therapeutics, es la facilidad de su administración. Este medicamento consiste en una fina película que se coloca en la lengua, donde se disuelve y libera su componente activo (riluzol) para que el cuerpo lo absorba de la misma manera que lo haría en forma de píldora o cápsula. Es importante destacar que Exservan se puede tomar fácilmente sin agua u otros líquidos, lo que supone una optimización en su forma de administración y una mejor adherencia, sobre todo en aquellos pacientes con problemas para tragar, síntoma muy característico de la ELA.

Exservan viene en dosis de 50 mg de riluzol y la FDA recomienda tomarlo dos veces al día, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Ensayos clínicos anteriores demostraron que Exservan tiene un perfil farmacocinético equivalente (lo que le sucede al medicamento una vez dentro del cuerpo) al Rilutek, así como un buen perfil de seguridad.

La FDA otorgó el estatus de medicamento huérfano Exservan a principios de 2018 y anunció que estaba revisando una solicitud de aprobación de esta nueva formulación en abril de 2019, la cual llegó antes de tiempo.

Aquestive anunció que otorgó a Zambon Pharma la licencia para la comercialización y desarrollo de Exservan en la Unión Europea. Los derechos de comercialización para los EE.UU., aún no se han decidido, por lo que se desconoce el inicio de su disponibilidad en el mercado estadounidense.

PRIMEC, TERAPIA COMBINADA PARA LA ELA RECIBE LA DESIGNACIÓN DE MEDICAMENTO HUÉRFANO DE LA FDA Y COMIENZA ENSAYOS CLÍNICOS

Ref.: https://alsnewstoday.com/2020/02/12/als-combination-therapy-primec-receives-fdas-orphan-drug-designation-enters-clinical-trials/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal

PrimeC es un nuevo tratamiento combinado desarrollado por NeuroSense Therapeutics para ralentizar o detener la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Recientemente ha recibido el estado de medicamento huérfano por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y está siendo investigado en dos estudios clínicos recientemente iniciados.

La decisión de comenzar los ensayos ha sido propiciada por los resultados positivos de los estudios preclínicos en peces cebra. Los peces tratados recuperaron significativamente la capacidad de nadar, con una recuperación más fuerte que la que se había demostrado previamente utilizando el mismo modelo experimental.

Los investigadores también observaron que PrimeC contribuyó a la preservación de la estructura y función celular en el sistema nervioso (neuroprotección), al analizar neuronas específicas, las conexiones entre neuronas-músculos y el sistema inmunológico de los peces tratados.

Con los prometedores resultados preclínicos, NeuroSense ha lanzado dos ensayos clínicos para investigar PrimeC en humanos. Los ensayos están reclutando a 45 pacientes con ELA de 3 centros diferentes (15 pacientes/centro): el Centro Médico Sourasky de Tel-Aviv (TASMC) en Israel, el Instituto Neurológico de Barrow (BNI) en Phoenix, Arizona, y el Instituto Neurológico de la Universidad de Columbia en Nueva York.

Según la información disponible, los centros TASMC y BNI están reclutando activamente pacientes en este momento, mientras que la Universidad de Columbia está activa pero no recluta.

Todos están investigando la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del tratamiento en los 3 centros, pero mientras que los americanos se encuentran en fase 1 (NCT04090684), el israelí está en fase 2a (NCT04165850)

La seguridad y la tolerabilidad se evaluarán mediante reacciones adversas y cualquier interrupción prematura del tratamiento. La eficacia se medirá monitorizando la progresión de los síntomas de la enfermedad, utilizando la puntuación revisada de la Escala de Calificación Funcional de la ELA

(ALSFRS-R) y la capacidad vital de la evaluación de la función respiratoria, y los niveles de pNFH en la sangre (cadena pesada fosforilada del neurofilamento, biomarcador para enfermedades de la motoneurona). Los pacientes inscritos en el ensayo clínico tomarán PrimeC durante 15 meses. La dosis será diferente para los dos estudios: en el centro israelí los pacientes tomarán 3 cápsulas al día y en los estadounidenses la dosis será de dos veces al día. El tratamiento PrimeC es un enfoque combinado que utiliza dos agentes, ciprofloxacina y celecoxib, para tratar dos componentes principales de la progresión de la ELA: la inflamación del sistema nervioso y la desregulación del comportamiento del ARN. La ciprofloxacina es un antibiótico que se usa tradicionalmente para tratar infecciones bacterianas, y el celecoxib es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, como la aspirina y el ibuprofeno.

El estado de medicamento huérfano de la FDA significa que PrimeC se considera lo suficientemente importante como para perseguir su desarrollo, pero que la enfermedad objetivo es lo suficientemente rara como para que el desarrollo y la producción del tratamiento no sean rentables sin la ayuda del Gobierno. Con este calificativo, el Estado permite a los fabricantes disfrutar de ciertos incentivos, incluidos siete años de exclusividad en el mercado, mayor apoyo de la FDA, así como exenciones y reducciones de tarifas especiales.

Para continuar avanzando en el desarrollo de PrimeC, NeuroSense está planeando iniciar un estudio en voluntarios sanos para determinar cómo se comporta el tratamiento en el cuerpo, en términos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Se espera que el ensayo comience este año en Canadá.

Una vez que se complete el estudio y estén disponibles los datos preliminares de los ensayos en curso, la compañía tiene la intención de iniciar un ensayo de fase 2/3 de un año para estudiar PrimeC frente un placebo en personas con ELA familiar y esporádica. Se planea que el ensayo incluya de 150 a 200 participantes, y puede conducir a la aprobación condicional de PrimeC en los EE. UU. Se espera ver resultados provisionales positivos dentro de varios meses, con el objetivo final de desarrollar PrimeC como un tratamiento efectivo en cuatro años.

ANTIDIABÉTICOS, ESTATINAS Y EL RIESGO DE PADECER ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Ref.: <https://doi.org/10.1111/ene.14190>

Las pacientes con ELA experimentan cambios en el metabolismo mucho antes de ser diagnosticados. Esto se evidencia por los niveles más altos de LDL (Low Density Lipoprotein, el llamado colesterol "malo") aproximadamente dos décadas antes del diagnóstico de ELA y la asociación negativa entre la diabetes tipo 2 a largo plazo y el riesgo de desarrollar la afección neurológica.

Se ha sugerido que los medicamentos utilizados para tratar la diabetes son factores protectores para la ELA, mientras que se cree que los utilizados para reducir los niveles de colesterol (estatinas) tienen efectos perjudiciales. Sin embargo, los datos actuales son contradictorios, y algunos estudios sugieren asociaciones opuestas.

En un intento por aclarar estas asociaciones, investigadores de la Universidad de Estocolmo examinaron datos de 2475 pacientes con ELA, diagnosticados en Suecia desde julio de 2006 hasta diciembre de 2013, y evaluaron si se les había recetado algún antidiabético (particularmente insulina, metformina y sulfonilureas) o estatinas en los ocho años anteriores a su diagnóstico. Todos ellos fueron comparados con 12375 controles (cinco controles por paciente), con una asociación según edad, sexo y área de residencia.

Los pacientes con ELA tenían aproximadamente un 29% menos de probabilidades de que les hubiesen recetado antidiabéticos en los cinco años anteriores a su diagnóstico respecto a los controles (OR, 0.76; 95% intervalo de confianza (IC), 0.65–0.90), lo que sugiere que el uso a largo plazo de estos medicamentos podría proteger de alguna manera a las personas contra la ELA. Este efecto protector se observó independientemente del sexo, la edad y el tipo de antidiabéticos utilizados, pero la asociación más fuerte se observó con las sulfonilureas.

La prescripción de estatinas no fue significativamente diferente entre los controles y el grupo de pacientes (OR, 1.08; 95% IC, 0.98–1.19), pero el equipo de investigadores encontró algunos subgrupos donde el uso de estatinas aumentaba el riesgo de ELA. Este fue el caso de las mujeres, que tenían un 28% más de riesgo de padecer ELA cuando se les recetó estos medicamentos (OR, 1.28; 95% IC, 1.10–1.48), y de pacientes menores de 62 años, donde el uso de estatinas aumentó el riesgo de desarrollar ELA en un 38%.

Las personas que recibieron estatinas el año anterior a su diagnóstico tenían 2,5 veces más

probabilidades de desarrollar ELA (OR, 2.54; 95% IC, 1.84–3.49). Si bien la razón de esto podría ser que los cambios metabólicos se detectan aproximadamente un año antes de la evaluación clínica de la ELA, esta asociación positiva también podría respaldar la hipótesis de que las estatinas aceleran el curso de la enfermedad de la ELA y la aparición de los síntomas.

Aún con todos estos datos, son necesarios más estudios para comprender los mecanismos biológicos detrás de estas asociaciones, y si los medicamentos para la diabetes podrían utilizarse para proteger a las personas de la ELA y si las estatinas aceleran la progresión de la enfermedad.

LA SUBVENCIÓN DE LA ALS ASSOCIATION PARA AVANZAR EN EL TRATAMIENTO ESTÁ DIRIGIDA A LA MICROBIOTA INTESTINAL

Ref.: <https://alsnewstoday.com/2020/03/23/als-association-grant-advances-bloom-science-treatment-aiming-at-gut-microbiota/>

La compañía biofarmacéutica Bloom Science, anunció que recibió una subvención de 500.000\$ de The ALS Association para avanzar en un tratamiento para controlar las poblaciones de bacterias que viven en el intestino con el fin de restaurar neurotransmisores en el cerebro y así aliviar los síntomas motores de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Si bien se desconocen las causas exactas de la ELA, diversos estudios han relacionado la enfermedad con un desequilibrio entre dos neurotransmisores, el glutamato y el ácido gamma aminobutírico (GABA). El glutamato es un neurotransmisor excitatorio que se encarga de estimular las neuronas motoras. GABA es un neurotransmisor inhibitorio que bloquea la acción del glutamato. El glutamato se encuentra en niveles excesivos en personas con ELA, y se cree que conduce a una activación prolongada de las células nerviosas, dañando las neuronas motoras.

Se ha hipotetizado que la interrupción del equilibrio neuroquímico natural contribuiría significativamente a una cascada de efectos que conducen a la muerte neuronal en la ELA.

En los últimos años, varios estudios han demostrado que la microbiota intestinal puede influir en los niveles de neurotransmisores en el cerebro a través del eje intestino-cerebro, un sistema de comunicación bidireccional entre el cerebro y los

órganos gastrointestinales que se produce a través de las células nerviosas e inmunes.

El tratamiento de investigación, llamado BL-001, utiliza la plataforma GOLD (Genetically Optimized Living Drugs) de Bloom para modular la población de bacterias y otros microbios presentes de manera natural en el intestino de las personas para restaurar los niveles de GABA y glutamato que se alteran en el cerebro de las personas que viven con ELA. GOLD se utiliza para crear microbios genéticamente modificados, diseñados para ser terapias orales capaces de influir en diferentes vías del sistema inmunológico y neurológico.

Los investigadores han demostrado en modelos animales un aumento endógeno de los niveles de GABA para restablecer un equilibrio en los niveles homeostáticos de glutamato y GABA.

El programa apoyará las pruebas preclínicas y el desarrollo de tratamientos de ELA con una alta probabilidad de llegar a la clínica dentro de los tres años. Este tipo de iniciativas ponen de manifiesto la gran innovación que vive el campo de la terapéutica y la investigación basadas en microbiota

CUANTIFICACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NO INVASIVA DE LA DINÁMICA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Ref.: <https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-019-0164-3>

El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) ha sido difícil debido al carácter multifactorial de la enfermedad. La administración intratecal (IT) (directamente en el líquido cefalorraquídeo) de fármacos se presenta como una opción prometedora debido a la proximidad del líquido cefalorraquídeo (LCR) a los tejidos afectados, recordemos que este líquido baña el cerebro y la médula espinal.

Una comprensión completa de la dinámica de fluidos del LCR, particularmente en términos de cómo este cambia en condiciones concretas, es necesaria si se va a utilizar IT para administrar terapias. Un compuesto terapéutico inyectado en el LCR necesita viajar al tejido nervioso donde actúa, esto podría variar entre los individuos según la dinámica de fluidos del LCR.

Los investigadores de este estudio analizaron la dinámica de fluidos del LCR en ocho personas con ELA (siete hombres y una mujer, con una edad

promedio de 56 años) y en 10 personas sin ELA (seis hombres, cuatro mujeres, edad promedio 59) usando resonancia magnética (MRI).

Aunque el pequeño tamaño de la muestra limita la confianza estadística sobre las diferencias observadas, en este estudio ha sido posible medir y cuantificar la variabilidad entre individuos y cohortes de una manera no invasiva.

La velocidad a la que el LCR se movió a través de ciertas áreas de la médula espinal fue significativamente más rápida, en promedio, en personas con ELA. Del mismo modo, la velocidad de la onda del pulso del LCR (la velocidad a la que se mueve la presión) a lo largo de la columna tiende a ser mayor entre las personas con ELA.

También hubo diferencias notables en la amplitud (cambios en la velocidad de flujo a lo largo del tiempo) de los movimientos del LCR en varias partes de la columna vertebral. Esta fue mayor en pacientes con ELA en algunas regiones de la columna vertebral, pero similar o menor en otras zonas.

Con todo ello, este estudio muestra el potencial de las mediciones basadas en MRI de la geometría y el flujo del LCR para proporcionar información sobre el entorno hidrodinámico del espacio subaracnoideo espinal. Esto, sumado al alto grado de heterogeneidad que existe entre los casos de ELA, pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios longitudinales más amplios para determinar cómo los cambios en el flujo de LCR se correlacionan con la progresión de la enfermedad.

MORTALIDAD POR ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA ENTRE EXFUTBOLISTAS PROFESIONALES

Ref.: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908483>

Cada vez está más extendida la idea sobre la posible asociación entre los deportes de contacto como el fútbol americano, y el riesgo de padecer una enfermedad neurodegenerativa más adelante, posiblemente debido a lesiones traumáticas sufridas en el cerebro durante los partidos. No obstante, la incidencia de estos desordenes neurodegenerativos entre exfutbolistas profesionales no ha sido bien estudiada. Investigadores de la Universidad de Glasgow han llevado a cabo un estudio de cohorte retrospectivo para comparar la mortalidad por enfermedad neurodegenerativa entre 7676 exfutbolistas escoceses profesionales, con el de 23 028 controles de la población general que se emparejaron con los

jugadores en función del sexo, la edad y medidas socioeconómicas. También se compararon los datos sobre medicamentos dispensados para el tratamiento de la demencia en las dos cohortes.

Durante una mediana de 18 años, murieron 1180 exfutbolistas (15.4%) y 3807 controles (16.5%). La mortalidad global fue menor entre los exjugadores que entre los controles hasta la edad de 70 años, posiblemente debido a niveles más altos de actividad física así como baja tasa de obesidad y tabaquismo entre atletas de élite que en la población general. Sin embargo, después de los 70 años, la tasa de mortalidad de estos exatletas superaba a la población general.

La mortalidad por cardiopatía isquémica fue menor entre los exjugadores que entre los controles (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,66 a 0,97; $p = 0,02$), al igual que la mortalidad por cáncer de pulmón (95% CI, 0,40 a 0,70; $P < 0,001$). La mortalidad por enfermedad neurodegenerativa enumerada como la causa principal fue 3.4 veces mayor entre los exfutbolistas que entre los controles (1.7% y 0.5% respectivamente) (IC del 95%, 2,11 a 5,62; $P < 0,001$).

Los investigadores informaron que el riesgo de muerte variaba según el tipo de enfermedad neurodegenerativa. Entre los exjugadores, ese riesgo, con una enfermedad neurodegenerativa como causa principal o contribuyente de muerte, fue mayor para aquellos con Alzheimer (5.07 veces mayor), seguido por aquellos con enfermedad de la neurona motora como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (4.33 veces mayor) y la enfermedad de Parkinson (2.15 veces mayor).

En cuanto a la medicación relacionada con la demencia, los exjugadores de fútbol eran 4.9 veces más propensos a recibirla que los controles (odds ratio, 4.90; IC del 95%, 3.81 a 6.31; $P < 0.001$). La mortalidad por enfermedad neurodegenerativa como causa primaria o contribuyente no difirió significativamente entre los porteros y los jugadores de campo (razón de riesgo, 0,73; IC del 95%, 0,43 a 1,24; $P = 0,24$), pero los medicamentos relacionados con la demencia se prescribieron con menos frecuencia a porteros (odds ratio, 0.41; IC 95%, 0.19 a 0.89; $P = 0.02$).

Con estos datos, los autores concluyen que la mortalidad por enfermedades neurodegenerativas fue mayor que la causada por otras enfermedades comunes entre los exjugadores de fútbol profesionales escoceses que entre los controles pareados. Los medicamentos relacionados con la demencia se prescribieron con mayor frecuencia a los exjugadores que a los controles. Estas observaciones deben confirmarse en estudios prospectivos controlados de cohortes emparejadas.

ENFOQUE EN LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y UN METANÁLISIS

Ref.: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcz009>

Un equipo de investigadores de la Universidad de Edimburgo ha realizado una revisión y análisis de la literatura preclínica actual para examinar el potencial general de los tratamientos contra la ELA centrados en las mitocondrias. Según esta revisión, aquellos estudios en modelos animales que investigan anomalías mitocondriales en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) encontraron que las terapias dirigidas a las mitocondrias, son consistentemente efectivas para prolongar la supervivencia.

Una característica común de muchas enfermedades neurodegenerativas como la ELA es una función anormal de las mitocondrias, orgánulos que producen la mayor parte de la energía de la célula.

Muchos de los esfuerzos de investigación en busca de terapias para tratar estos defectos mitocondriales se han centrado en las diversas vías que rodean a estos orgánulos, incluidas el metabolismo mitocondrial, la inflamación, la muerte celular programada (apoptosis) y el estrés oxidativo. La investigación preclínica que utiliza modelos animales es el primer paso crítico para evaluar el potencial de las nuevas terapias antes de que se prueben en humanos. El equipo buscó en tres bases de datos médicas principales: PubMed, Medline y Embase, utilizando términos como "enfermedad de la neurona motora", "esclerosis lateral amiotrófica" y "mitocondrias". La terminología utilizada para modelos animales, incluidos ratones, ratas, moscas de la fruta (*Drosophila*), pez cebra, *C. elegans* (gusano redondo) y levadura, también se buscó en las bases de datos.

Se identificaron más de 2100 artículos. De ellos, se seleccionaron un total de 76 estudios para el análisis.

Un análisis estadístico de estos 76 estudios encontró que, en general, los animales que recibieron terapias enfocadas en las mitocondrias vivieron significativamente más tiempo que sus correspondientes grupos de control ($Z = 5.31$; $P < 0.00001$), que generalmente no reciben tratamiento o un tratamiento simulado.

Los investigadores también realizaron un análisis secundario que examinó cómo el momento de la intervención afecta la supervivencia. Esta evaluación se realizó agrupando estudios en

función de si la terapia se administró antes de los síntomas, al inicio o después de la aparición de los síntomas.

Cuando se administraron terapias antes de los síntomas, los estudios demostraron una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia en comparación con los controles. Si bien no se encontraron diferencias cuando los tratamientos se administraron después del inicio de los síntomas, los investigadores advirtieron que esto podría deberse a datos insuficientes, ya que el número de estudios encontrados fue muy bajo. También se llevaron a cabo análisis adicionales para comparar ocho objetivos de vías diferentes, que incluyen metabolismo, inflamación, apoptosis y estrés oxidativo.

De todas las terapias probadas, el estrés oxidativo fue la vía dirigida con mayor frecuencia. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre las terapias dirigidas las diferentes vías.

Se realizó una evaluación final del sesgo de publicación para identificar los estudios incluidos en el análisis que pueden diferir sistemáticamente y, por lo tanto, influir de manera inadecuada en los resultados generales. Un estudio fue encontrado y eliminado, y el análisis fue recalculado. Si bien se redujo el tamaño del efecto, el tratamiento de los defectos de las mitocondrias se mantuvo significativamente más efectivo en comparación con las intervenciones sin tratamiento o simulados.

Los investigadores concluyen que la literatura preclínica existente indica que atacar la disfunción mitocondrial puede prolongar la supervivencia en la esclerosis lateral amiotrófica, particularmente si la intervención se administra temprano. El equipo señaló que el enfoque de la literatura actual es tratar a los animales antes de que aparezcan los síntomas. Esto hace que los resultados sean difíciles de traducir a la clínica, debido a la escasez de biomarcadores para una detección temprana de la ELA.

Por lo tanto, los investigadores recomiendan centrar los estudios preclínicos en las intervenciones durante o después del inicio de los síntomas para mejorar el potencial de traducción de estos estudios.

LA ACTIVIDAD NEUROMUSCULAR INDUCE LA SEÑALIZACIÓN PARACRINA Y DESENCADENA EL REBROTE AXONAL DESPUÉS DE UNA LESIÓN EN DISPOSITIVOS MICROFLUÍDICOS DE "LABORATORIO EN CHIP"

Ref.: <https://doi.org/10.3390/cells9020302>

Científicos españoles han descubierto que la actividad de las células musculares ayuda a promover la reparación de las células nerviosas motoras después de una lesión. Creen que este hallazgo podría ser relevante para enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) que ponen en peligro la supervivencia de las neuronas motoras.

Las neuronas motoras envían señales a las fibras musculares para contraerlas. El espacio entre una neurona motora y una célula muscular, donde se envían estas señales, se llama unión neuromuscular (del inglés NMJ). Comprender la actividad de la señalización que ocurre en esta unión es importante para conocer mejor enfermedades como la ELA, la cual se caracteriza por la degeneración y muerte de las neuronas motoras. Sin embargo, es muy difícil observar estos procesos en animales vivos.

Los investigadores han descrito un nuevo dispositivo para modelar esta unión neuromuscular. Este dispositivo utiliza tecnología de microfluidos para hacer crecer células en un pequeño dispositivo de plástico, el llamado "laboratorio en un chip". Conceptualmente, el dispositivo se divide en dos compartimentos: las neuronas motoras se colocan en uno y las células musculares en el otro. Las neuronas motoras pueden "alcanzar" a través de pequeños canales en el dispositivo para estimular las células musculares, formando una unión neuromuscular modelada.

Los investigadores también han usado la optogenética (uso de la luz en el estudio del cerebro) para diseñar células, que se activarían en respuesta a ciertas longitudes de onda de luz. Esto les permitió controlar con precisión cualquier tipo de actividad celular, en función de los requisitos de un experimento dado.

Después de numerosas pruebas para confirmar que su dispositivo funcionaba según lo previsto y formaba uniones funcionales, los investigadores utilizaron su dispositivo para examinar cómo la actividad celular afectaba el crecimiento neural después de la lesión. Esencialmente, cortaron las neuronas motoras, a continuación, usando la luz activaron cualquiera de las neuronas motoras o las células musculares (o ninguna, para un grupo de células de control).

La activación de las neuronas motoras en sí resultó en un crecimiento de aproximadamente el doble de neuronas motoras, en promedio, que las neuronas motoras sin activación. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística, por lo que es posible que esta diferencia se deba al azar y se necesite más trabajo para aclarar este hallazgo.

Sin embargo, tras la estimulación de las células musculares, el crecimiento de las neuronas musculares aumentó significativamente (valores de 233 frente a 106,6 píxeles-axón, medidos con un microscopio). Esto sugirió que, tras la activación inducida por la luz, las células musculares secretaban sustancias para promover el crecimiento neuronal (este fenómeno se conoce como señalización paracrina).

Los investigadores examinaron la expresión de varios factores moleculares conocidos por estar implicados en el crecimiento de las neuronas motoras. Descubrieron que, en comparación con las células musculares que no se activaron, las que produjeron significativamente más factor inhibidor de la leucemia (LIF) y factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF), dos factores moleculares involucrados en el crecimiento de las neuronas motoras.

Experimentos posteriores confirmaron que el tratamiento con estos factores promovían el crecimiento de las células nerviosas motoras después de una lesión.

Este estudio sugiere un papel no descrito anteriormente de la actividad muscular a través de un mecanismo paracrino que promovería la regeneración axonal de las neuronas motoras después de una lesión. Por otro lado, otros enfoques similares se podrían utilizar para entender mejor otros tipos de lesión neuronal, como la muerte celular que caracteriza a la ELA.

Sin duda, este descubrimiento abre la ventana para que en el futuro, los investigadores puedan mejorar los efectos de los tratamientos de rehabilitación actuales.

DISTINTAS RESPUESTAS DE NEURONAS Y ASTROCITOS A LA PROTEINOPATÍA TDP-43 EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Ref.: <https://doi.org/10.1093/brain/awz419>

Este estudio ha podido observar que los astrocitos ayudan a proteger a las neuronas motoras del daño causado por los cúmulos de proteínas tóxicas en un modelo celular de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Los astrocitos son células del sistema nervioso con funciones importantes de apoyo a las neuronas. Debido a que las motoneuronas son las principales afectadas en esta enfermedad, estas han sido el principal foco de la investigación celular en la ELA, pero poco se sabe sobre el papel de los astrocitos en la enfermedad.

Una característica molecular de la ELA es la acumulación de una proteína mal plegada, TDP-43, que se acumula en el cerebro y contribuye a la muerte de la neurona motora. Se cree que esta proteína provoca que otras moléculas de TDP-43 aparentemente normales también se plieguen de manera inadecuada y formen acúmulos.

Los investigadores generaron neuronas motoras y astrocitos humanos a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC). Esencialmente, recolectaron células de la piel de voluntarios y aplicaron ingeniería genética inversa a estas células en células madre, un tipo de célula que puede diferenciarse en otros tipos de células. Estas células madre fueron impulsadas, utilizando señales bioquímicas especializadas, para diferenciarse en neuronas motoras o astrocitos.

Una vez obtenidos, los investigadores sembraron estas neuronas y astrocitos derivados de iPSC exponiéndolos, en un cultivo de laboratorio, al tejido del sistema nervioso de una persona que había muerto de ELA esporádica.

En las neuronas motoras, se descubrió que TDP-43 mal plegado se extendió con relativa rapidez: afectó al 2% de las células tras tres días de exposición y al 6,7% de las células después de dos semanas. El tratamiento químico que afecta la maquinaria de reciclaje de proteínas de las células (el proteasoma) aumentó esta propagación; la proteína mal plegada afectaba al 15% de las células después de tres días. Sin embargo, el TDP-43 mal plegado se diseminó menos en los astrocitos, afectando alrededor del 5,8% de las células después del tratamiento químico. Las neuronas motoras también murieron cuando las concentraciones de TDP-43 estaban en su punto más alto, mientras que no se observó muerte celular en los astrocitos.

Experimentos adicionales con TDP-43 purificado sugirieron que esta proteína es más tóxica para las neuronas motoras que para los astrocitos. Los investigadores también probaron si TDP-43 podría propagarse de las neuronas motoras a los astrocitos, o viceversa, exponiendo uno de estos tipos de células al otro después de haber estado expuesto a TDP-43. En ambos conjuntos de exposición, el número de células TDP-43 positivas inicialmente aumentó y luego disminuyó, lo que sugiere que las células pudieron eliminar parte de la proteína tóxica.

Estos datos plantean la posibilidad de que los astrocitos puedan, al menos inicialmente, exhibir propiedades neuroprotectoras en el contexto de la proteinopatía con TDP-43.

Para ahondar aún más en esta idea, cultivaron neuronas motoras que habían sido expuestas a grupos de TDP-43 con astrocitos. Este cultivo mixto redujo significativamente el número de neuronas motoras positivas para TDP-43, del 37.8% al 23.4%. Y el número de neuronas motoras positivas para caspasa 3, un marcador de muerte celular, se redujo del 32,2% al 19,2%. También se observaron resultados similares cuando se cultivaron neuronas motoras en medios celulares que previamente habían contenido astrocitos, lo que sugiere que este efecto podría deberse a la señalización química entre las células.

Con todo ello, los investigadores hipotetizan que los astrocitos podrían jugar un papel protector importante en las primeras etapas de la enfermedad, lo que tendría un enorme potencial terapéutico: encontrar formas de aprovechar las propiedades protectoras de los astrocitos para allanar el camino a nuevos tratamientos.

EL ANÁLISIS PROTEÓMICO DE NUCLEOCITOPLASMA REVELA ERF1 Y LA DEGRADACIÓN DEL ARN MENSAJERO MEDIADA POR MUTACIONES TERMINADORAS COMO MODIFICADORES DE LA TOXICIDAD DE C9ORF72 EN ELA Y DFT

Ref.: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.020>

La causa genética más común de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT) es una expansión repetida de hexanucleótidos en C9orf72 (C9-HRE). Si bien las repeticiones de ARN y dipéptidos producidas por estas expansiones interrumpen el transporte entre el núcleo y el citoplasma de las células, las proteínas implicadas en esta redistribución siguen siendo desconocidas.

Los investigadores de este estudio utilizaron el fraccionamiento subcelular -separación del núcleo del resto de la célula (citoplasma)- junto con la espectrometría de masas en tándem para identificar 126 proteínas, enriquecidas para la formación de proteínas (traducción) y las vías del metabolismo del ARN, que colectivamente impulsan un cambio hacia un proteoma (conjunto de proteínas de una célula) más citosólico en las células C9-HRE. Entre estas proteínas estaba eRF1, que regula la terminación de la traducción y la degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras (del inglés, NMD). El NMD es un proceso de corrección que evita la producción de proteínas erróneas mediante la degradación del ARN mensajero; recordemos que el ARN mensajero actúa patrón para la síntesis de proteínas determinando el orden de sus aminoácidos.

Normalmente eRF1 está localizada en el citoplasma, pero en neuronas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y tejido post mortem de pacientes se acumula dentro de invaginaciones de la envoltura nuclear, desencadenando una reducción en la traducción de proteínas y un aumento en la degradación de las moléculas de ARN, incluida la propia transcripción mutante C9orf72. La sobreexpresión de eRF1 y UPF1 (controlador de NMD) también mejoró la toxicidad de C9-HRE in vivo. Estos hallazgos presentan la vía NMD y sus elementos reguladores desde un enfoque potencialmente terapéutico que podría ser ampliamente relevante para la ELA, planteando la investigación de moléculas que activasen la NMD o directamente a través de enfoques de terapia génica.

UNA AMPLIA FAMILIA DE PROTEÍNAS OSCURAS RESISTENTES AL CALOR (HERO) PROTEGE CONTRA LA INESTABILIDAD Y AGREGACIÓN DE PROTEÍNAS

Ref.: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000632>

Este estudio revela la existencia de un tipo de proteínas, denominadas "Hero", que protegen contra la formación de agregados de proteínas tóxicas involucradas en varias afecciones neurológicas, incluida la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y son extremadamente resistentes a condiciones adversas. Se sabe que la actividad de cualquier proteína depende en gran medida de su forma, que se mantiene gracias a las débiles atracciones entre los aminoácidos, los componentes básicos de las proteínas. El calor puede interrumpir o desnaturar estas interacciones y alterar la estructura de la proteína, haciendo que se agrupen. Esto generalmente detiene el funcionamiento de las proteínas. Los investigadores de la Universidad de Tokio, han descubierto una nueva clase de proteínas que evitan que otras proteínas formen agregados, incluso en condiciones extremas de calor o estrés, un hallazgo que podría apuntar hacia nuevos tratamientos para enfermedades neurodegenerativas. Este hallazgo se hizo por casualidad mientras intentaban purificar una proteína de las moscas de la fruta. Notaron que las moscas contenían factores que podían estabilizar las proteínas y eran resistentes al calor al mismo tiempo, manteniendo su actividad incluso a temperaturas de ebullición (95°C). Las proteínas con estas propiedades solo se conocían en organismos "extremófilos", que son capaces de soportar condiciones extremas como el secado, la congelación o las altas concentraciones de sal. En otras pruebas, el equipo confirmó que las células humanas también contenían una clase similar de estabilizadores de proteínas, denominadas proteínas "Hero" (de inglés HEat Resistant Obscure), haciendo un guiño a la palabra japonesa hero-hero, que significa libre. Las proteínas Hero son largos polímeros, con una alta afinidad por el agua (hidrofílica) y una cantidad inusualmente grande de cargas positivas. Probablemente esta sea la clave de su capacidad estabilizadora. Estas proteínas tienen muchas "regiones intrínsecamente desordenadas", que corresponden a estiramientos de proteínas que no se pliegan en ninguna forma específica. Lo más probable es que le permita cubrir otras proteínas como un escudo, protegiendo contra la deformación. El equipo estudió con más detalle seis proteínas

Hero, demostrando que cada una de ellas podría proteger a un grupo de proteínas del estrés físico, incluidos el calor y los solventes orgánicos. Impulsados por estos resultados, probaron si las proteínas Hero podrían prevenir la agregación tóxica de proteínas relacionadas con la enfermedad en las células. En una línea celular humana de laboratorio, varias proteínas Hero suprimieron la formación de agregados proteicos de TDP-43, un sello distintivo de la ELA y GA50, una proteína producida por el gen C9orf72, el gen mutado con mayor frecuencia en pacientes con ELA. Ciertas proteínas Hero también podrían prevenir la aglomeración de la huntingtina, proteína cuya forma mutada se cree que puede producir el desarrollo de la enfermedad de Huntington. Es de destacar que estos escudos moleculares también suprimieron la toxicidad de los agregados de TDP-43 en las neuronas motoras humanas derivadas de laboratorio, las células nerviosas que se dañan y mueren en la ELA. Además, en un modelo de neurodegeneración de moscas, las proteínas Hero suprimieron casi por completo la muerte de las células nerviosas causada por TDP-43 tóxico. A su vez, también beneficiaron a las moscas sanas, extendiendo su longevidad. Esto sugiere que también pueden ayudar a combatir el estrés celular natural causado por el envejecimiento. Sin duda, la capacidad de estas proteínas para proteger proteínas de múltiples tipos de tensiones desnaturizantes puede ser útil en aplicaciones de biotecnología en la purificación de proteínas, y el hecho de que puedan bloquear los agregados patógenos en los modelos de enfermedades neurodegenerativas puede hacerlas candidatas atractivos para el desarrollo terapéutico

ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA. MESA REDONDA DE MIEMBROS

26/03/20

La Alianza Internacional de Asociaciones de la ELA ha mantenido una "mesa redonda virtual" con la participación de asociaciones de todo el mundo y continuará manteniendo este tipo de reuniones semanalmente hasta que logremos superar esta crisis. Las siguientes reuniones están programadas para el 2 de abril a las 12.00 del mediodía y a las 12 de la noche, para los que quieran apuntarse.

Durante la reunión de esta semana se han tratado temas muy diversos entre los que destacamos:

El cuidado de los cuidadores:

En la conversación hemos visto que hay mucha preocupación con respecto a las tareas de los cuidadores. En algunos casos, para los pacientes con ELA que están hospitalizados, puede que no cuenten con cuidadores especializados; en otros casos, se ha reducido el número de cuidadores y los que quedan tienen que trabajar ahora durante todo el día, siete días a la semana; en otros casos, si han podido mantenerse los turnos, existe la preocupación del contagio a pacientes, familiares y los propios cuidadores al producirse un flujo de ocho o nueve personas que entran y salen de la vivienda. La tele-atención está ayudando muchos pacientes, pero en ocasiones hace falta la asistencia en persona, sobre todo en las primeras etapas tras el diagnóstico.

También nos estamos enfrentando a otros problemas como la escasez de equipos de protección personal en todo el mundo, problemas de entrega de materiales específicos para la ELA.

Algunos cuidadores nos comentan que en estos días se tiende a hablar más sobre cómo enfrentarse a los últimos días de vida.

Visibilidad:

En muchos países las asociaciones tratan de llamar la atención de sus gobiernos para que no se olviden de la ELA a la hora de diseñar sus paquetes de estímulo y de asistencia.

Ensayos clínicos e investigación:

Ya se han cancelado algunos ensayos clínicos y en otros casos se está retrasando el reclutamiento. Este es un tema que nos parece especialmente preocupante, puesto que teníamos grandes esperanzas puestas en los avances en los ensayos clínicos de la ELA en este 2020.

Algunos laboratorios están sufriendo interrupciones y otros han tenido que cerrar directamente y no sabemos exactamente cuando se reiniciarán las investigaciones. Sin embargo, muchas organizaciones están manteniendo reuniones remotas periódicas con sus equipos de investigación para tratar de evaluar y minimizar el impacto a corto y largo plazo.

¡Obtención de fondos:

La Alianza estima una reducción de los fondos recaudados por las asociaciones de entre el 20% y el 80%, por lo que se están buscando formas alternativas de financiación. Desde la alianza hemos empezado a utilizar el lema "la ELA no para, así que nosotros tampoco podemos pararnos".

También existe una gran preocupación por la posibilidad de que equipos de respiración se dediquen a los pacientes con Covid-19 frente a las personas con ELA.

La Alianza publicará en breve una declaración sobre el Covid-19. Además, seguiremos atrayendo recursos para las asociaciones y dando voz a la labor que realizáis a través de nuestros canales en Twitter y Facebook. Os mantendremos informados sobre las últimas iniciativas.

AHORA MÁS QUE NUNCA, UNIDOS SOMOS MÁS FUERTES.

Calaneet Balas
Chair

INFORMACIÓN SOBRE EL COVID-19 PARA PACIENTES CON ELA

Ref.: <https://alsnewstoday.com/information-about-covid-19-als-patients/>

COVID-19, abreviatura del inglés Coronavirus Disease 2019, es una infección causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 es un patógeno recientemente identificado que no se había visto previamente en humanos y es altamente contagioso. Aunque pertenece a la misma categoría de virus que el coronavirus del SARS (SARS-CoV) y los virus de la gripe, el SARS-CoV-2 es una cepa diferente con sus propias características.

Los primeros casos de COVID-19 se reportaron por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, y el brote se ha extendido rápidamente por todo el mundo, lo que llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar al COVID-19 como pandemia.

¿Cómo se propaga el COVID-19?

Debido a que el COVID-19 es un virus nuevo, nadie tiene inmunidad previa, lo que significa que toda la población humana es propensa a la infección.

El COVID-19 se transmite principalmente a través de gotitas respiratorias cuando las personas tosen o estornudan. Los científicos aún no han entendido con qué facilidad la enfermedad puede propagarse entre las personas. No obstante, y de acuerdo con las evidencias disponibles, los investigadores no creen que la propagación a través del aire sea una vía de transmisión importante.

¿Cuáles son los síntomas del COVID-19?

Los síntomas más comunes del COVID-19 empiezan a manifestarse entre los 2 y 14 días después de la exposición. Incluyen fiebre, cansancio y tos seca. Otros síntomas incluyen producción de esputo, dificultad para respirar, dolor de garganta, dolor de cabeza, mialgia (dolor muscular) o artralgia (dolor en las articulaciones), escalofríos, vómitos y congestión nasal. Los síntomas menos frecuentes incluyen diarrea, hemoptisis (tos con sangre del tracto respiratorio) y congestión conjuntival.

La mayoría de estos síntomas suelen ser leves, y aproximadamente el 80% de las personas que contraen el virus generalmente se recuperan sin necesidad de ningún tratamiento especial. Sin embargo, aproximadamente 1 de cada 6 pacientes enferman gravemente y desarrollan dificultades para respirar.

¿Qué precauciones adicionales deben tomar los pacientes con ELA?

Las personas con afecciones médicas crónicas, como la ELA, deben tomar precauciones adicionales para minimizar el riesgo de contraer el COVID-19. Además de las medidas preventivas generales (lavado de manos frecuente, desinfección de superficies de uso cotidiano, cubrirse con el codo o pañuelo al toser/estornudar...), los pacientes con estas afecciones deben:

- Abastecerse de los medicamentos y suministros necesarios que puedan durar varias semanas.
- Evitar las multitudes y los viajes no esenciales.
- Permanecer en casa tanto como sea posible.

La Asociación de Distrofia Muscular ha proporcionado recomendaciones contra el COVID-19 que las personas con afecciones neuromusculares pueden encontrar útiles (<https://www.mda.org/covid19>) Además, la Sociedad canadiense de ELA creó una hoja informativa sobre el COVID-19 para ayudar a los pacientes con ELA. Incluye información sobre lo que los pacientes deben hacer si están usando un ventilador o un dispositivo de asistencia para la tos

(<https://www.als.ca/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-ALS-Clinician-Guidance-Document-2020-03-17-FINAL-EN.pdf>).

La Alianza ha colgado en su página web la siguiente información: <https://mailchi.mp/15563c9299d4/covid-19-resources-and-roundtables-for-alsmnd-associations-2707694>

Si aparecen síntomas de una infección viral y los pacientes han viajado a un área de alto riesgo en los últimos 40 días, deben aislarse en su hogar durante 14 días. Deben mantener sus regímenes de cuidado diario y buscar atención médica inmediata.

Consejos para familiares y cuidadores

Los familiares y cuidadores de personas con enfermedades crónicas como la ELA deben tomar las precauciones adecuadas y tener especial cuidado para evitar llevar el COVID-19 a casa. Deben monitorizar constantemente a los pacientes y almacenar medicamentos y otros suministros necesarios para que puedan durar varias semanas. El almacenamiento de alimentos adicionales no perecederos puede ayudar a minimizar los viajes al supermercado.

¿Qué deben hacer las personas enfermas?

Si se observan síntomas y se confirma el diagnóstico del COVID-19, los pacientes deben seguir estos pasos para prevenir la propagación de la infección:

- Permanecer en casa, preferiblemente en una habitación separada que no se comparta con otros, y aislarse, con la excepción de recibir atención médica.
- Evitar las zonas públicas y el transporte público.
- Limitar el contacto con mascotas y animales.
- Evitar compartir artículos personales.
- Cubrirse boca y nariz al toser o estornudar con pañuelos desechables.
- Desinfectarse las manos regularmente.
- Desinfectar superficies como teléfonos, teclados, inodoros y mesas.

Uso de mascarillas

Los pacientes que den positivo en COVID-19 y tengan que salir de casa por fuerzas de causa mayor, deben usar mascarillas. Los profesionales de la salud y los cuidadores que trabajan con pacientes con COVID-19 también deben usar mascarillas. El Centro para el Control de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) no recomienda que las personas sanas usen mascarillas. La OMS ha puesto a disposición de la gente un recurso donde se explica el uso adecuado de las mascarillas (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>).

¿Qué pruebas hay disponibles?

Actualmente se están desarrollando continuamente diversas pruebas. Una de estas pruebas disponibles recientemente es la desarrollada por Roche Diagnostics, la cual ha recibido la autorización de uso de emergencia por la FDA. Aquí se puede encontrar una lista actualizada de las diversas pruebas manuales y automatizadas que están disponibles o que están actualmente en desarrollo (<https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>).

Las muestras para las pruebas de diagnóstico iniciales incluyen hisopos del tracto respiratorio superior como la nariz y la garganta y, si se pueden obtener, del tracto respiratorio inferior como el esputo.

Un resultado positivo de la prueba significa que se confirma la infección por SARS-CoV-2. En tal situación, los médicos colocan al paciente bajo aislamiento. Si bien una prueba negativa indica la ausencia del virus, todavía hay una probabilidad de falsos negativos, especialmente en las primeras etapas de la infección, donde la carga viral es demasiado baja para ser detectable. Una prueba negativa en una persona que muestra claramente síntomas similares al COVID-19 indica principalmente que el SARS-CoV-2 no es la causa de su enfermedad.

¿Existe algún tratamiento?

Actualmente no hay vacunas disponibles contra los distintos coronavirus humanos, incluido COVID-19. Esto hace que la prevención y la contención del virus sean muy importantes.

La oxigenoterapia es la principal intervención de tratamiento para pacientes con enfermedad grave. La ventilación mecánica puede ser necesaria en casos de insuficiencia respiratoria.

Potenciales terapias

El primer ensayo clínico para encontrar un posible tratamiento contra el COVID-19 ha comenzado en los EE.UU. El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas está patrocinando un ensayo aleatorizado y controlado de Fase 2 para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento antiviral de amplio espectro remdesivir por Gilead Sciences para tratar la enfermedad.

Gilead también lanzó dos ensayos de Fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de remdesivir en adultos con COVID-19. Estos ensayos tienen como objetivo reclutar aproximadamente 1,000 pacientes en Asia y otros países. Gilead suministra remdesivir de forma gratuita para otras dos pruebas en China.

Otros tratamientos que se están investigando

contra el COVID-19 incluyen una nueva vacuna con nanopartículas de mRNA-1273 encapsuladas (NCT04283461), talidomida (NCT04273581), sildenafil (NCT04304313), eculizumab (NCT04288713), interferón humano recombinante alfa 1 beta (NCT042938) (NCT04305106), y anticuerpos de pacientes curados (NCT04264858), entre otros. Los investigadores también están buscando nuevos enfoques de biología sintética mediante el uso de nanopartículas autoensambladas recubiertas con antígenos virales que pueden dirigirse con precisión al SARS-CoV-2. Este enfoque puede superar algunas de las limitaciones de las vacunas convencionales, como la corta vida útil y la evolución viral.