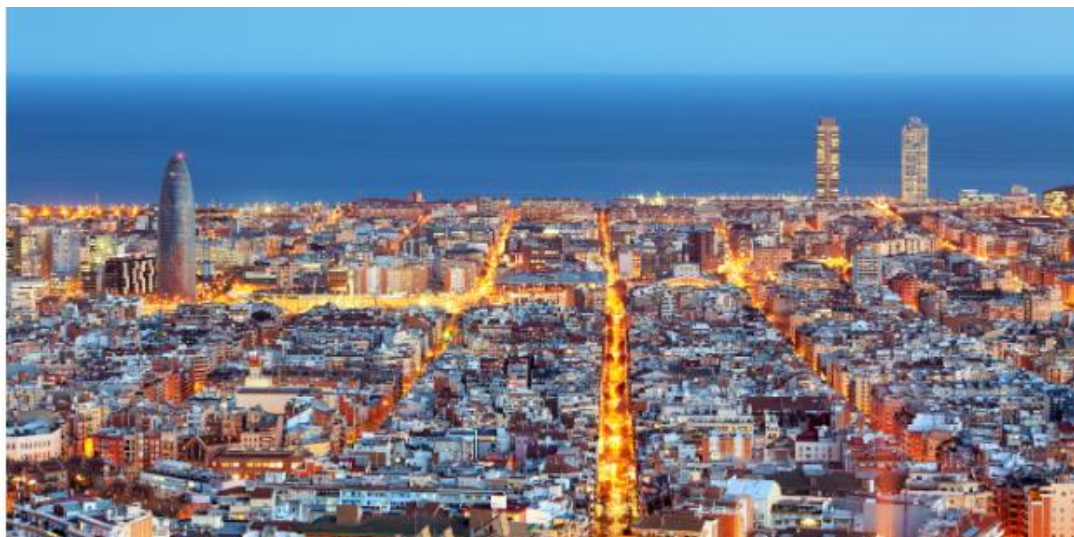


Encuentro ENCALs 2023 Barcelona, España

11 JULIO 2023



Este año el ENCALs se celebró entre los días 11 y 14 de julio en la ciudad de Barcelona, España. Este congreso representa una oportunidad para que investigadores, académicos y profesionales compartan conocimientos, ideas y avances en sus respectivos campos.

Durante esta reunión científica, se ofreció una agenda repleta de discursos de apertura, mesas redondas y presentaciones de investigaciones de vanguardia. El objetivo ha sido y será fomentar un entorno propicio para el diálogo y la colaboración, donde se puedan establecer conexiones duraderas con colegas y expertos de diversas áreas.

Lo más destacado de la reunión de ENCALs fue el debate entre dos líderes de opinión clave, moderado por el presidente de ENCALs y TRICALs, el profesor Van den Berg.

El debate se centró en los tipos de evidencia que deberían ser aceptables para que un medicamento esté disponible para las personas con ELA y se tituló “Evidencia temprana en el mercado o evidencia definitiva”.

Tras una extensa discusión, y teniendo también en cuenta la perspectiva de las personas con ELA, la opinión consensuada entre los delegados de ENCALs fue que se requiere evidencia definitiva de que un medicamento sea eficaz. Sólo se puede obtener evidencia definitiva a partir de un ensayo controlado aleatorio de fase 3 realizado adecuadamente. Esto es necesario para garantizar que prescribamos medicamentos seguros y eficaces a las personas con ELA.

Si bien ni los miembros de ENCALs ni de TRICALs pueden hablar de las decisiones tomadas por la EMA, que es la autoridad reguladora de la UE con representación de todos los miembros de

la UE, TRICALS se asegurará de que a medida que se validen nuevos biomarcadores y medidas de resultados, el Ejecutivo buscará trabajar con la EMA para garantizar que estos sean incorporados al proceso de aprobación.

A continuación, se resumen algunas de las principales ponencias y pósteres presentados durante el congreso.

SESIÓN 1 Y 2. MECANISMOS MOLECULARES

Las expansiones repetidas de hexanucleótidos en *C9orf72* alteran las respuestas microgliales y previenen una reacción glial coordinada en la ELA

Ref.: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000203562>

Es bien conocido el fuerte componente genético que tiene la ELA, donde la causa monogénica más común son las expansiones de repetición de hexanucleótidos (ERH) GGGGCC en el gen *C9orf72*. Tanto los mecanismos de pérdida de función (LOF) como los de ganancia tóxica de función (GOF) en células neuronales y no neuronales han sido implicados en la patogénesis de la enfermedad.

Los investigadores llevaron a cabo la secuenciación de ARN de un solo núcleo a partir de muestras pareadas de corteza motora y médula espinal de ELA esporádica sin ninguna mutación genética conocida (ELAe), pacientes de ELA con una mutación en *C9orf72* (C9-ELA) y controles. Después caracterizaron el perfil transcriptómico (estudio del ARN) de la microglía y los astrocitos, ambos tipos celulares de apoyo a las neuronas.

Se evaluaron los niveles de *C9orf72* y se confirmó que las ERH conducen a niveles reducidos de expresión del gen. La comparación directa entre la microglía en pacientes con C9-ELA y ELAe mostró que, mientras que la microglía en los casos esporádicos experimentaba cambios transcriptómicos consistentes con un estado de activación, la microglía en los casos con C9-ELA permaneció en un estado ampliamente homeostático (autorregulado).

Estos resultados indican que las ERH en *C9orf72* alteran la transición del estado de las células microgliales, lo que es consistente con una pérdida parcial de la funcionalidad de estas. Mientras que la microglía en los casos esporádicos mostró una mayor transcripción de genes (paso de ADN a ARN para dar lugar a las proteínas) implicados en las vías inmunes, lisosomales y fagocíticas, la microglía de los pacientes con C9-ELA se mantuvo similar a los controles. Curiosamente, se observó que la mayoría de los cambios se produjeron en la médula espinal, con sólo alteraciones leves en la corteza motora.

De manera similar a lo observado en la microglía, los investigadores encontraron una menor extensión general de cambios transcriptómicos en los astrocitos de los pacientes C9-ELA frente a los esporádicos. Los astrocitos en la ELAe exhibieron una regulación positiva de genes asociados a un estado reactivo, a diferencia de los astrocitos C9-ELA que con mayor frecuencia conservaron un estado homeostático.

Estos datos indican una participación defectuosa mediada por las ERH *C9orf72* en una respuesta coordinada en la ELA, indicativa de una interacción aberrante entre microglía y astrocitos.

En general, las EHR dan como resultado niveles reducidos de expresión de *C9orf72* en la microglía y una reducción posterior en su respuesta a la enfermedad, consistente con déficits en las vías fagocíticas y lisosomales. La hipótesis de los autores es que esto conduce a una respuesta glial general defectuosa que se extiende a los astrocitos, dificultando una respuesta coordinada que aumenta el riesgo de desarrollar ELA.

La prueba CRISPR/Cas9 en neuronas corticales derivadas de iPSC humanas identifica a NEK6 como un nuevo modificador de la toxicidad del poli(PR) C9orf72

Ref.: <https://doi.org/10.1002/alz.12760>

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT) son dos enfermedades neurológicas devastadoras, con superposiciones clínicas, patológicas y genéticas.

Las expansiones de repetición de hexanucleótidos en *C9ORF72* son la causa genética más común de la ELA/FTD. Una de las principales hipótesis que subyace a la patogénesis de estas expansiones es la ganancia de función tóxica de las proteínas de repetición de dipéptidos (DPR) que se forman a partir de las expansiones repetidas. Entre los DPR, los más tóxicos son los que contienen argininas (por ejemplo, poli(PR)). Por lo tanto, encontrar nuevos modificadores para revertir la toxicidad de estos dipéptidos es de vital importancia para proporcionar enfoques terapéuticos eficaces para tratar la ELA/DFT relacionada con mutaciones en *C9orf72*.

Los investigadores realizaron una prueba de eliminación con la técnica de edición genética CRISPR/Cas9 en neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) humanas para identificar nuevos modificadores de la toxicidad del poli(PR) *C9orf72*. Validaron los modificadores candidatos mediante el uso de modelos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* de ELA/FTD.

Las pruebas postulaban a la quinasa 6 relacionada con NIMA (NEK6) como uno de los principales candidatos. La disminución de la expresión de NEK6 rescató la muerte de células neuronales corticales derivadas de iPSC humanas causada por altas concentraciones de poli(PR) y rescató defectos en el transporte axonal causados por bajas concentraciones de poli(PR).

Además, la eliminación de NEK6 en neuronas diferenciadas de las iPSC derivadas de pacientes con mutaciones en *C9orf72* también rescató defectos del transporte axonal. Consistentemente, la eliminación de NEK6 en embriones de pez cebra también rescató significativamente la axonopatía motora inducida por poli(PR). Además, también hallaron que el nivel de expresión de NEK6 estaba desregulado en las células de la sangre periférica y en los tejidos cerebrales *postmortem* de pacientes con ELA/FTD con mutaciones en *C9orf72*.

A nivel mecanicista, encontraron que la eliminación y la inhibición farmacológica de NEK6 rescataba el daño del ADN y la regulación positiva de la vía p53 en neuronas diferenciadas de las iPSC con mutaciones en *C9orf72* derivadas de pacientes.

Este estudio descubrió, validó y exploró el potencial terapéutico de la quinasa NEK6 para rescatar la toxicidad provocada por poli(PR) a raíz de la expansión repetida de *C9orf72*. Los autores demostraron un nuevo papel para NEK6 en el daño al ADN mediado por p53 y la toxicidad neuronal. Los datos indicaron firmemente que NEK6 podría ser una estrategia terapéutica prometedora para tratar la ELA/DFT relacionada con *C9orf72*.

Será crucial desarrollar inhibidores de NEK6 clínicamente relevantes con efectos secundarios mínimos adecuados para el tratamiento de pacientes.

SESIÓN 3. PROTEÓMICA

La integración del perfil multiómico revela las primeras firmas de la enfermedad de la esclerosis lateral amiotrófica

Actualmente las opciones terapéuticas para tratar la ELA son insuficientes y es urgente una mejor caracterización de los cambios patológicos tempranos que ocurren en el transcurso de la enfermedad.

El presente estudio perfila los primeros cambios moleculares en el cerebro de pacientes con ELA mediante análisis multiómicos. Se analizó el tejido de la corteza prefrontal (CPF) *post mortem* humana de pacientes con ELA esporádica (n=51) y controles (n=50), así como el tejido de la corteza prefrontal (CPF) de 4 modelos de ratones transgénicos (con mutaciones en *SOD1*; *TDP43*; *C9orf72*; *FUS*).

Se utilizaron múltiples métodos de ómica profunda, incluida la transcriptómica (estudio de la expresión de genes), la miARNómica (estudio del ARN) y la proteómica (estudio de las proteínas). Los análisis de expresión diferencial se realizaron con marcos personalizados en R, incluido un análisis factorial multiómico imparcial.

La anotación funcional de ARN y proteínas diferencialmente abundantes reveló un enriquecimiento para múltiples mecanismos relevantes para la enfermedad, como la supervivencia celular, la matriz extracelular, el estrés oxidativo/función mitocondrial, el metabolismo de los lípidos, el metabolismo de GTP, el procesamiento del ARN, la función sináptica y la respuesta inmune. La integración multifactorial para los datos humanos subrayó los mecanismos que se identificaron inicialmente en las ómicas individuales, pero también destacó otros centros moleculares importantes (patología TDP-43/vía MAPK).

Tanto los resultados multiómicos individuales como los integrados se caracterizaron por marcadas diferencias específicas de sexo, que fueron más pronunciadas en los hombres que en las mujeres. Las vías alteradas diferían no sólo en el grado de su desregulación, sino que ambos sexos también mostraron diferentes vías desreguladas. Además, los datos muestran que existía una marcada heterogeneidad a nivel molecular para las muestras analizadas que no podía explicarse por la correlación con las características clínicas.

En los modelos de ratón, los animales con mutaciones en *C9orf72* mostraron las alteraciones más pronunciadas a todos los niveles, asociadas a un fenotipo clínico grave. Los modelos TDP43, SOD1 y FUS mostraron cambios menos pronunciados y también fenotipos menos severos. Las vías asociadas a enfermedades enriquecidas para los modelos de ratón transgénico se superponen sólo parcialmente con los resultados en humanos, lo que indica que los modelos reflejan sólo subconjuntos de la patología de la ELA esporádica en humanos.

En resumen, este enfoque de perfiles multiómicos reveló una fuerte especificidad sexual de las alteraciones de la enfermedad relacionadas con la ELA, una heterogeneidad molecular notable, así como nuevas vías relevantes para la enfermedad, que podrían representar objetivos terapéuticos viables.

SESIÓN 4. GENÓMICA Y TRANSCRIPTÓMICA

El análisis estratificado por sexo de ~133000 muestras identifica nuevas asociaciones con la esclerosis lateral amiotrófica

La ELA muestra una mayor incidencia y prevalencia en los hombres, lo que sugiere que el sexo es un factor de riesgo de enfermedad. Las hormonas sexuales desempeñan un papel en esto, con evidencia de que las masculinas aumentan el riesgo y las femeninas lo disminuyen. Sin embargo, las diferencias observadas recientemente en la heredabilidad de la ELA entre hombres y mujeres sugieren que la genética también puede desempeñar un papel en las diferencias de sexo observadas en la ELA.

Este estudio tuvo como objetivo identificar variantes genéticas específicas de cada sexo que actúen como factores de riesgo de padecer ELA mediante un análisis estratificado por sexo de muestras europeas ($N \approx 133k$) utilizando el análisis GWAS (estudio de asociación del genoma completo).

Se utilizó el paquete estadístico SAIGE para probar asociaciones entre variantes genéticas en una cohorte de solo hombres ($N = 65\ 692$) y otra de solo de mujeres ($N = 67\ 957$). Para probar las diferencias globales en la arquitectura genética, se estimó la correlación genética entre sexos mediante una regresión estadística. Se realizaron exploraciones de todo el genoma para variantes específicas de sexo, definidas como variantes que superan un umbral de asociación del 1% en un sexo sin evidencia de asociación en el otro ($p > 0,05$). Finalmente, se integraron datos de expresión de 13 tejidos cerebrales con los datos del GWAS específicos de sexo en un estudio de asociación amplia de transcripción (TWAS). Esto probó la asociación entre la expresión genética en los tejidos cerebrales y la ELA en hombres y mujeres.

A pesar de la correlación genética casi perfecta entre sexos (regresión de la puntuación LD: $rg = 0,99$; $se = 0,16$), los escaneos de todo el genoma específicos por sexo identificaron variantes significativamente asociadas en nuevos genes específicos de hombres (WIP12, LUZP2 y RESP18) y mujeres (FGFRL1 y MEF2C). El análisis TWAS reveló asociaciones significativas específicas del sexo entre la expresión de dos de estos genes (MEF2C y RESP18) en tejidos cerebrales y ELA.

Entre las nuevas asociaciones específicas de sexo, MEF2C muestra un vínculo particularmente prometedor con la ELA. MEF2C es un factor de transcripción que se ha demostrado que está regulado positivamente en pacientes con ELA esporádica y con mutaciones en SOD1. MEF2C regula notablemente MECP2, un gen del cromosoma X implicado en la función de las células nerviosas e implicado en el síndrome de Rett (trastorno del desarrollo neurológico). La regulación de MECP2 puede explicar el efecto específico femenino de MEF2C, lo que motiva más estudios del cromosoma X en la ELA.

Por lo tanto, este análisis revela varias asociaciones novedosas específicas de sexo con ELA respaldadas por la expresión específica de tejido y la literatura existente.

SESIÓN 5. TERAPIAS

Respuesta de la cadena ligera de neurofilamentos durante la terapia con Tofersen en la ELA relacionada con SOD1: experiencia de tratamiento en la práctica clínica.

Ref.: <https://doi.org/10.1002/mus.27818>

En la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) causada por mutaciones en el gen superóxido dismutasa 1 (*SOD1*) (ELA-SOD1), el oligonucleótido antisentido Tofersen se investigó como terapia en un estudio de fase 3 (VALOR) y posteriormente se introdujo en un estudio ampliado. Este estudio evalúa el biomarcador para enfermedades neurodegenerativas, la cadena ligera de neurofilamentos (NfL), antes y durante el tratamiento con Tofersen.

La terapia con oligonucleótidos antisentido es una herramienta novedosa con un gran potencial en el tratamiento de la ELA que consiste en la unión de fragmentos cortos de ácido nucleico a un ARN mensajero impidiendo que este sea traducido en la proteína correspondiente.

En seis pacientes con ELA-SOD1 tratados con Tofersen en tres centros especializados en ELA de Alemania, se utilizó la NfL en líquido cefalorraquídeo (LCR-NfL) y/o suero (sNfL), la Escala de Calificación Funcional de ELA revisada (ALSFRS-R) y se investigaron la tasa de progresión de ELA (ALS-PR), definida por la disminución mensual de la ALSFRS-R.

Tres de los seis pacientes informaron antecedentes familiares negativos. Los otros tres pacientes portaban una mutación homocigótica c.272A>C, p.(Asp91Ala), estos y otros dos pacientes mostraron ELA de progresión más lenta (ALS-PR <0,9), mientras que un paciente experimentó ELA de progresión rápida (ALS-PR = 2,66).

La duración media del tratamiento fue de 6,5 meses (rango 5-8). En todos los pacientes la NfL disminuyó (media LCR-NfL -66 %, rango -52 a -86 %, media sNfL -62 %, rango -36 a -84 %). Los niveles de NfL a los 5 meses del tratamiento con Tofersen se redujeron significativamente en comparación con la medición más cercana antes del tratamiento (p=0,017). La tasa de progresión disminuyó en dos pacientes, mientras que no se observaron cambios en la escala ALSFRS-R en cuatro participantes que tenían valores de ALS-PR o ALSFRS-R muy bajos antes del tratamiento.

En esta serie de casos, la disminución significativa de la NfL después del tratamiento con Tofersen confirmó su valor como biomarcador de respuesta en un espectro clínico amplio de ELA asociada a mutaciones en *SOD1*. Dada la fuerte correlación previamente informada entre la sNfL y la progresión de la ELA, la respuesta al tratamiento de la NfL contribuye a la noción de actividad modificadora de la enfermedad del Tofersen.

SESIÓN 6. NEUROPATOLOGÍA Y NEUROCIENCIA CLÍNICA APLICADA

Las alteraciones metabólicas preceden a los cambios de neurofilamentos en los portadores del gen de ELA presintomáticos

Ref.: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104521>

La aparición de nuevas terapias potencialmente efectivas para las formas genéticas de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) requiere la identificación de biomarcadores para facilitar el tratamiento temprano, antes de la aparición de los síntomas motores.

Este trabajo evalúa si las alteraciones metabólicas son detectables en portadores presintomáticos de mutaciones genéticas, y si dichas alteraciones preceden a los cambios en la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) en el suero.

Entre el 2 de febrero de 2014 y el 11 de 2021, los investigadores estudiaron prospectivamente a 60 portadores presintomáticos de mutaciones genéticas relacionadas con la ELA (40% hombres, edad $48,7 \pm 14,9$; 28 en *C9orf72*, 22 en *SOD1*, 10 en otros) en comparación con 73 individuos de las mismas familias (47% hombres, edad $47,4 \pm 12,9$) sin mutaciones patogénicas como controles.

Se realizaron análisis de bioimpedancia (BIA) y calorimetría indirecta, y se midieron el índice de masa corporal (IMC), masa grasa (FM), porcentaje de grasa corporal, agua corporal (AC), masa corporal magra (MCM), masa extracelular (MEC), la masa celular corporal (MCC), la relación ECM/BCM, el porcentaje de células, el ángulo de fase, la tasa metabólica en reposo (TMR), la relación metabólica (RM) y la NfL.

Los portadores genéticos presintomáticos mostraron una reducción en MCM ($p=0,02$), MCC ($p=0,004$), porcentaje de células ($p=0,04$), AC ($p=0,02$), ángulo de fase ($p=0,04$) y un aumento de la relación MEC/MCC ($p=0,04$), lo que indicaba consistentemente una pérdida de células corporales metabólicamente activas.

Mientras que en los portadores de la mutación en *C9orf72* todas las masas de tejido se redujeron, en los portadores de la mutación *SOD1* solo se vio afectado el tejido metabólicamente activo. Inesperadamente, la TMR ($p=0,009$) y la RM ($p=0,01$) fueron menores en los portadores presintomáticos en comparación con los no portadores. Los niveles séricos de NfL fueron similares en portadores y no portadores de mutaciones ($p = 0,60$).

Los fenómenos metabólicos observados podrían reflejar una actividad física reducida y/o mecanismos compensatorios preventivos insuficientes para afrontar un estado hipermetabólico posterior. Como biomarcadores presintomáticos proponen la relación MEC/MCC y el ángulo de fase para *SOD1*, así mismo confirmar una afección combinada de 4 compartimentos mediante BIA podría servir para los portadores de la mutación *C9orf72*.

En resumen, los investigadores concluyen que los portadores presintomáticos de genes relacionados con la ELA presentan alteraciones en la composición corporal, lo que indica catabolismo y pérdida de células metabólicamente activas, asemejándose a una actividad física reducida, así como a una reducción del gasto energético en reposo. Además, la RM podría utilizarse en ambos subgrupos genéticos para detectar un estado hipometabólico presintomático.

Estos parámetros pueden constituir medidas de resultado valiosas en estudios de intervención y potencialmente guiar decisiones de tratamiento más tempranas. Como se trató de un estudio exploratorio, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados, explorar la variabilidad entre dispositivos, analizar más a fondo los cambios longitudinales y definir umbrales adecuados.

SESIÓN 7. EPIDEMIOLOGÍA

La distribución geográfica presintomática de los pacientes con ELA sugiere la participación de factores ambientales en la patogénesis de la enfermedad

Ref.: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11888-8>

Dado que el proceso patogénico de la ELA comienza muchos años antes de su aparición clínica, el examen de los antecedentes domiciliarios de los pacientes puede ofrecer información sobre los factores de riesgo de la enfermedad. Este trabajo, analiza la distribución espacial de una gran cohorte de ELA en los 50 años anteriores al inicio de la enfermedad.

Para ello se utilizaron datos del registro PARALS, procedentes de las regiones italianas de Piamonte y del Valle de Aosta. Se realizó un análisis de conglomerados espaciales en el momento del inicio de la enfermedad y en intervalos de 1 año hasta 50 años antes.

Se incluyeron un total de 1.124 pacientes. El análisis reveló un grupo de mayor incidencia en una gran zona de 435.000 habitantes al oeste de Turín. De 9 a 2 años antes de su aparición se esperaban 105 casos y se observaron 150, lo que resulta en un riesgo relativo de 1,49 ($p = 0,04$). También encontraron un número sorprendentemente alto de parejas (51) y tríos (3) de pacientes que vivían en la misma vivienda sin estar relacionados. Cabe destacar que estos sucesos no se observaron en viviendas grandes como se hubiese esperado. La probabilidad de que esto ocurriera en edificios más pequeños sólo por casualidad fue muy baja ($p = 0,01$ y $p = 0,04$ para parejas y tríos, respectivamente).

Los investigadores identificaron un grupo de ELA de mayor incidencia en los años anteriores al inicio de la enfermedad. Al estar el área del grupo densamente poblada, muchas exposiciones podrían haber contribuido al grupo de ELA de alta incidencia, mientras que no pudieron encontrar una exposición compartida entre las viviendas donde habían vivido varios pacientes.

Esto proporciona evidencia adicional de que los factores ambientales están involucrados y probablemente desempeñen un papel necesario en la patogénesis de la mayoría de los casos de ELA. Los estudios futuros que consideren la genética y los factores ambientales proporcionarán información potencialmente necesaria sobre el enigma de las causas de la ELA.

SESIÓN 8. NEUROFISIOLOGÍA APLICADA

M50, CMAP50 y MUNIX200 son parámetros potencialmente nuevos para describir la progresión de la enfermedad en la esclerosis lateral amiotrófica

Ref.: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-023-30871-x>

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad con una alta variabilidad debido a sus diferentes fenotipos y a la progresión de esta. Debido esta heterogeneidad, es difícil evaluar la eficacia de las nuevas terapias farmacológicas. Por tanto, se necesitan biomarcadores significativos que evalúen la progresión de la enfermedad con más detalle.

El índice del número de unidades motoras (del inglés, MUNIX) es un biomarcador prometedor para la progresión de la enfermedad y la degeneración de la neurona motora inferior, pero también está influido por la heterogeneidad de la ELA (por ejemplo, inicio, fenotipo o duración de la enfermedad). Este índice valora el número de unidades motoras, unidad básica del músculo compuesta por las fibras musculares y sus conexiones con las motoneuronas.

Se utilizaron los parámetros MUNIX del músculo abductor corto del pulgar (*abductor brevis pollicis*) (ABP), *abductor digiti minimi* (ADM) y *tibialis anterior* (TA) de 222 pacientes con ELA para calcular los índices M50, CMAP50 y MUSIX200 según el modelo de progresión de la enfermedad D50.

El modelo D50 cuantifica de manera individual la trayectoria de la enfermedad en cada paciente. Proporciona una medida unificada de la agresividad de la enfermedad en el paciente, definida como el tiempo en meses para perder el 50% de la funcionalidad.

Los parámetros M50 y CMAP50 indican el tiempo en meses desde el inicio de los síntomas de ELA hasta la pérdida del 50% del MUNIX o del potencial de acción muscular compuesto o CMAP (señales eléctricas que contraen los músculos) en relación con los valores medios de los controles. MUSIX200 representa el tiempo en meses hasta duplicar el índice de tamaño de las unidades motoras medio de los controles.

En el grupo de estudio de ELA, M50, CMAP50 y MUSIX200 precedieron a la pérdida de la función motora global casi un año (aproximadamente 14 meses). Los parámetros M50 difirieron significativamente entre los subgrupos de agresividad de la enfermedad ($p < 0,001$). Además, los pacientes con ELA con un M50 bajo tuvieron una supervivencia significativamente más corta en comparación con los pacientes con un M50 alto (32 frente a 74 meses).

Los autores concluyen que M50, CMAP50 y MUSIX200 caracterizan el curso de la enfermedad en ELA de una manera novedosa y podrían aplicarse como medidas tempranas de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, para validar los resultados del estudio se necesitarían más investigaciones que incluyan una cohorte de control sana multicéntrica, emparejada por edad y sexo, para establecer valores de rango normal para el índice MUNIX de los músculos más investigados.

SESIÓN 9. Fenotipo y cognición presintomáticos.

Deterioro cognitivo y capacidad para dar consentimiento a ensayos clínicos en ELA

Las personas con ELA deben tomar decisiones importantes a lo largo de su enfermedad, como participar en un ensayo clínico. Sin embargo, hasta el 50% experimenta cambios cognitivos y conductuales que podrían afectar su capacidad de tomar de decisiones.

Una evaluación de la capacidad mental evalúa la capacidad de una persona para comprender, retener, sopesar los pros y los contras y comunicar información relevante para una decisión específica. Las deficiencias en el funcionamiento ejecutivo, el lenguaje, la cognición social y la motivación podrían manifestarse como dificultades en la atención, la planificación, la evaluación de opciones, la consideración de las consecuencias, la comprensión de los pensamientos de los demás y la participación en el proceso de toma de decisiones.

Por todo ello, el objetivo de este trabajo fue explorar si la capacidad para dar consentimiento a ensayos clínicos se ve afectada en algunas personas con ELA e identificar factores asociados con la toma de decisiones.

24 personas con ELA y 29 personas sin ELA (con sus compañeros de estudio) participaron en 2 entrevistas semiestructuradas durante 2 semanas, tanto en persona como en línea. Las entrevistas de capacidad mental se basaron en la herramienta de evaluación de competencias

MacArthur: investigación clínica (MacCAT-CR) y tratamiento (MacCAT-T). Estos se adaptaron para los pacientes de ELA e incluyeron 2 escenarios hipotéticos; un ensayo clínico y una decisión de vacaciones.

Otros factores evaluados incluyeron la cognición y el comportamiento (*Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen; ECAS*), apatía (*Brief Dimensional Apathy Scale; b-DAS*), estado de ánimo (*Hospital Anxiety and Depression Scale* modificada; HADS) y capacidad funcional (*ALS Functional Rating Scale* Revisado; ALSFRS-R).

De los 24 pacientes con ELA, 1 tenía solo deterioro cognitivo (DCg), 8 tenían solo deterioro de conducta (DC) y 2 tenían ambos (DCC). En el escenario del ensayo clínico, 15 (4 de los 8 con DC y los dos con DCC) tuvieron dificultades para comprender el propósito del ensayo farmacológico. Si no superan este componente de la entrevista, se les considerará como si no tuvieran la capacidad para tomar esta decisión. Sin embargo, todos los pacientes con ELA tenían la capacidad de decidir.

Los hallazgos tienen implicaciones para el reclutamiento de ensayos clínicos. Estos resultados preliminares muestran que algunas personas con ELA pueden tener problemas para comprender la información proporcionada y, como tales, pueden no tener capacidad para tomar esa decisión. Los hallazgos también ayudarán a identificar si esto está relacionado con el DCg, DC y el estado de ánimo. También identificará a las personas que pueden necesitar apoyo para tomar decisiones informadas que garanticen mantener su autonomía.

En un futuro cercano se presentarán datos adicionales, incluidos datos cuantitativos para comparaciones entre grupos y análisis correlacionales.

PÓSTERES

Las mutaciones GLT8D1 asociadas a la ELA alteran las balsas lipídicas de la membrana y la señalización de neurotrofinas

Ref.: <https://doi.org/10.1101/2022.06.28.497990>

Las mutaciones en *GLT8D1* están asociadas con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Las mutaciones patógenas como p.R92C alteran la función enzimática de la glicosiltransferasa GLT8D1 a través de un mecanismo negativo, aunque el mecanismo posterior que conduce a la neurotoxicidad no está claro.

La función de la glicosiltransferasa se ha relacionado con las balsas lipídicas de membrana (BLM), que están alteradas en la ELA. Un componente importante de las BLM es la proteína de andamiaje caveolina-1 (CAV1). Anteriormente se identificaron mutaciones asociadas a la ELA que reducen la expresión de CAV1 e interrumpen las BLM.

En las neuronas, las BLM forman un centro organizador para la señalización de neurotrofinas, una familia de proteínas relacionadas con la supervivencia de las neuronas. Los autores exploraron si la disfunción causada por las mutaciones de GLT8D1 converge en la alteración de la estructura y función de las BLM y en la señalización de neurotrofinas posteriores.

Los investigadores indujeron una expresión estable de la mutación p.R92C y evaluaron los cambios en la morfología del aparato de Golgi (orgánulo encargado del procesamiento de proteínas y lípidos) y la expresión de gangliósidos de membrana (lípidos mayoritarios en las neuronas) mediante microscopía confocal. También sobreexpresaron p.R92C en neuronas primarias de ratón para ver sus efectos. Por último, evaluaron la expresión de TrkB, principal receptor de las neurotrofinas, dentro de BLM aisladas.

Los resultados mostraron que p.R92C causaba la fragmentación de la red de Golgi y reduce la expresión de gangliósidos dentro de las BLM, lo que lleva a una alteración de la señalización de neurotrofinas. La expresión de p.R92C en neuronas primarias de ratón reducía la expresión de gangliósidos GM1 dentro de la membrana plasmática celular, lo que provocaba la alteración de las BLM. Además, la sobreexpresión de p.R92C dentro de las neuronas primarias reducía la expresión del receptor TrkB dentro de las BLM. Por el contrario, la regulación positiva de GLT8D1 de tipo salvaje mejora tanto la formación de BLM como la expresión de TrkB que la acompaña.

En conjunto, los resultados sugieren que la homeostasis de los gangliósidos está desregulada en pacientes de ELA con mutaciones en *GLT8D1*. Esto parece desestabilizar las BLM provocando una alteración de la señalización de neurotrofinas, característica bien descrita de la fisiopatología de la ELA.

En el contexto de la ELA, tanto GLT8D1 como CAV1 se asocian con una pérdida de estabilidad de las BLM. La regulación precisa de estos microdominios altamente dinámicos es esencial para mantener la salud neuronal y prevenir la neurodegeneración. Los autores concluyen que tanto CAV1 como GLT8D1 convergen en una vía similar: alteración de la señalización de neurotrofinas debido a la interrupción de las BLM. La focalización selectiva de estas proteínas tiene el potencial de generar beneficios terapéuticos en ciertos subtipos genéticos de ELA.

Evaluación del efecto terapéutico de IGS 2.7, un inhibidor de la proteína quinasa CK1, en combinación con riluzol para el tratamiento de la ELA

Ref.: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-020-61265-y>

Más del 97% de los pacientes con ELA familiar y esporádica presentan agregados de TDP-43 en las neuronas afectadas. La investigación durante la última década se ha centrado en la recuperación de la homeostasis de TDP-43 con pequeñas moléculas capaces de inhibir las proteínas quinasas implicadas en la fosforilación de TDP-43, la principal modificación postraduccional encontrada en los agregados de TDP-43.

IGS2.7 es un potente inhibidor selectivo de la proteína quinasa CK-1 que ejerce su efecto neuroprotector al reducir la hiperfosforilación de TDP-43, la gliosis reactiva y, en consecuencia, la muerte de la neurona motora en un modelo de ratón transgénico para TDP-43. En linfocitos inmortalizados con ELA esporádica, IGS2.7 fue capaz de recuperar la homeostasis de TDP-43, disminuyendo su grado de fosforilación y recuperando su localización nuclear funcional.

Para trasladar a la clínica este prometedor candidato, y considerando que riluzol es el tratamiento estándar para pacientes con ELA, los investigadores evaluaron el efecto terapéutico de IGS 2.7 en combinación con el medicamento en linfoblastos de pacientes con ELA esporádica, cuya caracterización previa reveló la presencia de la mutación en TDP-43. Se encontró que el tratamiento combinado era sinérgico, ya que observaron una mayor eficacia

en la reducción de la agregación de proteínas, en la hiperfosforilación de TDP-43 y la localización del citoplasma de TDP-43 cuando ambos fármacos se administraron simultáneamente en dosis más bajas que cuando se administraban por separado.

También realizaron un estudio *in vivo* de cotratamiento crónico utilizando un modelo transgénico TDP-43. Los datos preliminares también muestran una tendencia a una mejoría cuando se administran dosis bajas de IGS 2.7 junto con riluzol.

Este trabajo propone IGS 2.7 como una terapia prometedora para el tratamiento de la ELA no solo como tratamiento único sino también como complemento a la atención estándar con riluzol.

En conclusión, los resultados muestran una fuerte evidencia que respaldan las propiedades neuroprotectoras de IGS-2.7, derivadas de su capacidad para reducir la fosforilación de TDP-43. Además, se muestra una regulación positiva de CK-1 en el cerebro (corteza frontal) y la médula espinal de pacientes con ELA.

En conjunto, estos hallazgos indican que la inhibición de CK-1 con inhibidores selectivos, podría representar un buen enfoque terapéutico para los trastornos implicados en las alteraciones de la proteína TDP-43, incluidas la ELA y la DFT, entre otros.

Además, cabe mencionar que el inhibidor de CK-1 derivado del benzotiazol utilizado en esta investigación no produce mutaciones, lo que lo convierte en un buen candidato para futuros desarrollos farmacéuticos. Solo futuros estudios clínicos podrán confirmar estos resultados en pacientes.

Relaciones entre el hierro cerebral y los marcadores sanguíneos de hierro y el estado inflamatorio en adultos cognitivamente sanos

Ref.: <https://doi.org/10.1101/2023.08.22.554249>

Se han observado aumentos regionales del hierro cerebral en varias enfermedades neurodegenerativas, incluida la esclerosis lateral amiotrófica. Varios estudios muestran vínculos entre el aumento del hierro cerebral y la disminución de la función cognitiva; sin embargo, las causas del aumento del hierro cerebral siguen sin estar claras.

Este estudio evalúa las relaciones entre el hierro cerebral y los marcadores sanguíneos de hierro sistémico y el estado inflamatorio para obtener una mejor comprensión de la regulación del hierro cerebral.

Se recogieron resonancias magnéticas cerebrales y muestras de sangre de 328 participantes cognitivamente sanos de entre 28 y 74 años (152 hombres y 176 mujeres). Las exploraciones por resonancia magnética se procesaron utilizando un mapeo de susceptibilidad cuantitativa para cuantificar el hierro cerebral regional. Para evaluar el estado del hierro sistémico, se midieron el hematocrito, la ferritina plasmática y el receptor de transferrina soluble en plasma (sTfR) y se calculó el índice de hierro corporal total (TBI). Para evaluar el estado inflamatorio sistémico, se evaluaron la proteína C reactiva (PCR), la proporción de neutrófilos/linfocitos

(NLR), el factor estimulante de colonias monoclonales en plasma 1 (MCSF), la interleucina 6 en plasma (IL6) y la interleucina 1 β en plasma (IL1 β).

Los resultados mostraron que los hombres tenían niveles de hierro significativamente más altos en el hipocampo izquierdo y derecho y el tálamo izquierdo, mientras que las mujeres tenían niveles más altos de hierro en el núcleo caudado izquierdo y derecho, el globo pálido derecho y el putamen izquierdo. Las mujeres exhibieron asociaciones entre TBI y niveles de hierro en el núcleo caudado izquierdo y derecho y en el globo pálido derecho.

También demostraron asociaciones entre el hematocrito y los niveles de hierro en el globo pálido derecho y el putamen izquierdo. Sin embargo, no se observaron asociaciones entre los niveles de hierro en el cerebro y en la sangre en los hombres.

Los hombres mostraron asociaciones positivas entre los niveles de IL6 y el hierro en la amígdala derecha y el globo pálido derecho, y una asociación negativa entre los niveles de IL6 y el hierro en el caudado izquierdo.

En los hombres, también se observó una asociación positiva entre los niveles de PCR y el hierro en el tálamo derecho.

Se observaron asociaciones positivas entre el hierro en el tálamo izquierdo y el NLR en ambos sexos.

Los investigadores solo demostraron vínculos entre los niveles de hierro sistémico y el hierro cerebral en las mujeres, pero no en los hombres, mientras que se observaron más vínculos entre la inflamación sistémica y los niveles de hierro cerebral en los hombres.

Estos resultados sugieren diferentes mecanismos de regulación del hierro entre sexos, lo que podría tener implicaciones en los mecanismos de las enfermedades neurodegenerativas. Es necesaria más investigación para determinar la verdadera naturaleza de estas relaciones.

Navegando por un mar cambiante: el viaje emocional de los actuales cuidadores familiares de personas que viven con EMN

Ser cuidador de un familiar con la enfermedad de la neurona motora (ENM) puede tener consecuencias emocionales para el cuidador debido a los constantes cambios y pérdidas que ocurren debido a la patología.

Los sentimientos y el bienestar emocional de los cuidadores pueden afectar su capacidad para realizar sus propias actividades cotidianas y su función de cuidador, pero se sabe poco sobre cómo los cuidadores manejan sus emociones durante la trayectoria de la enfermedad.

Se realizaron entrevistas en profundidad con catorce cuidadores familiares de personas con ENM en el Reino Unido. Las entrevistas se realizaron en línea o cara a cara, grabadas en audio o video y transcrita palabra por palabra. Los datos recolectados fueron analizados de manera inductiva con análisis temático reflexivo (historias en el mar), dentro de un marco descriptivo interpretativo.

El análisis produjo tres temas:

1) Ser arrastrado al mar reflejó, el impacto emocional que tuvo el diagnóstico en los cuidadores, como sentimientos de conmoción, devastación y desesperanza, y cómo transitaron esta nueva realidad.

2) Aprender a navegar en un mar tormentoso abarcó cómo los cuidadores experimentaron y sintieron los cambios cotidianos que trajo la ENM y cómo comenzaron a adaptarse y enfrentar estos cambios para integrar la nueva situación en sus vidas y poder continuar con las actividades cotidianas y apoyar a la persona con ENM.

3) Controlar el timón en un mar agitado reflejó cómo los cuidadores identificaron y utilizaron enfoques individuales para afrontar emocionalmente los continuos cambios e imprevistos y mantener su bienestar emocional durante la progresión de la enfermedad.

Estos hallazgos sugieren que los cuidadores experimentan diferentes emociones durante la trayectoria de la ENM. Con el diagnóstico, los cuidadores experimentan una desestabilización emocional sustancial, que se alivia gradualmente a medida que los comienzan a afrontar la situación emocional adaptándose y aceptando los cambios y las pérdidas que se producen debido a la ENM. A medida que avanza la enfermedad, los cuidadores identifican los enfoques que mejor les funcionan para gestionar sus emociones y sentimientos (por ejemplo, no pensar en el futuro, buscar apoyo informal, vivir el día a día).

Este estudio identificó factores desestabilizadores y estrategias significativas utilizadas por los cuidadores de familiares con ENM para gestionar sus emociones y sentimientos. Esta comprensión de cómo los cuidadores reconstruyen su vida emocional en torno a la ENM podría ayudar a informar la práctica y la investigación futuras para apoyar mejor a los cuidadores.