

# INVESTIGACION EN ELA: UNA VENTANA ABIERTA A LA ESPERANZA



JUAN FRANCISCO VÁZQUEZ COSTA  
NEURÓLOGO UNIDAD ELA HOSPITAL LA FE  
INVESTIGADOR IIS LA FE

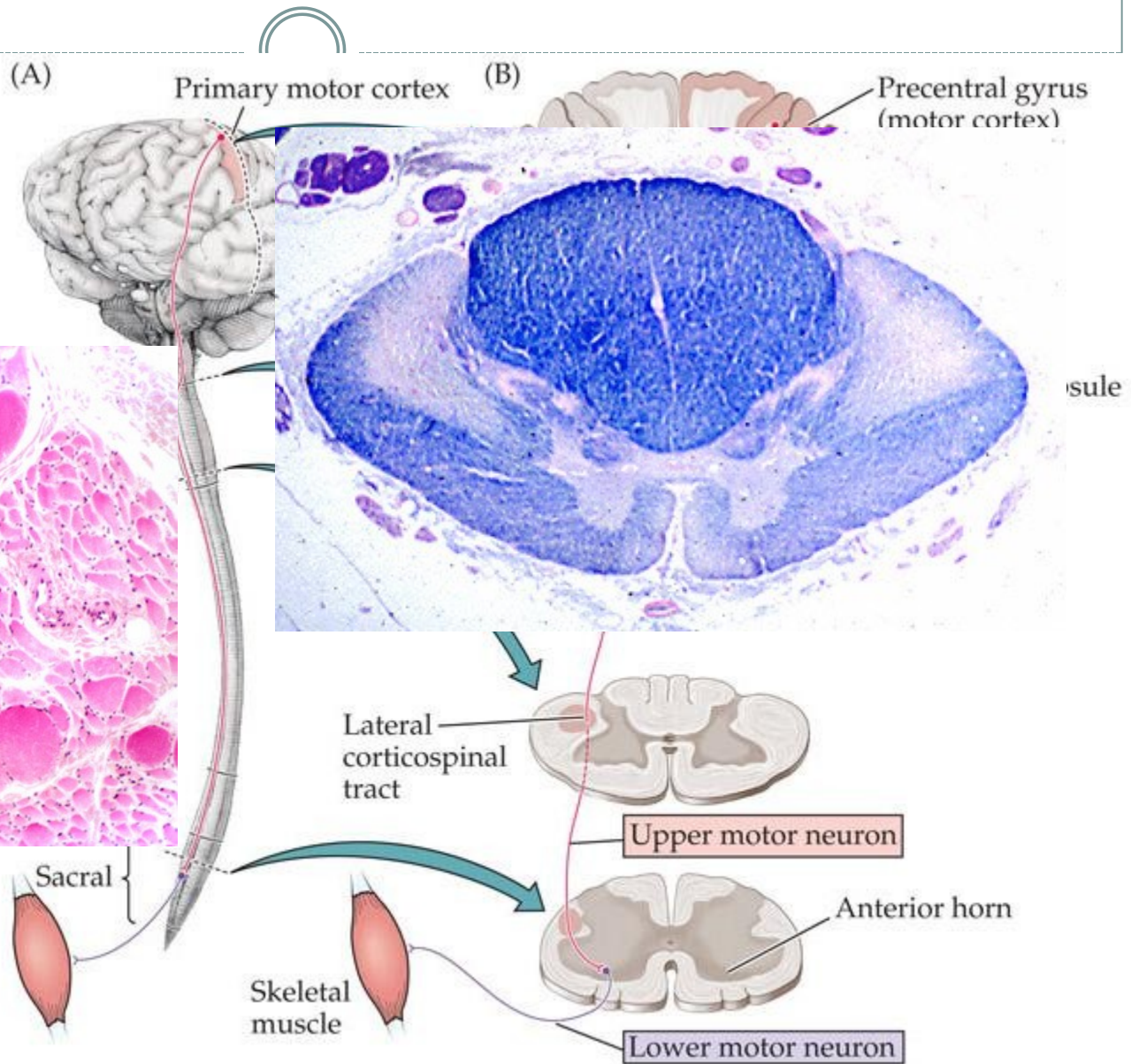
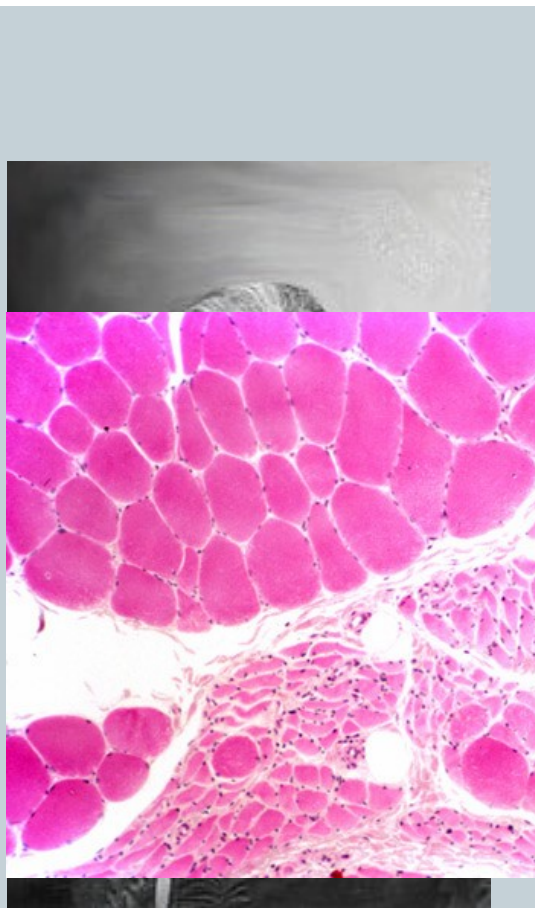


Unidad  
de  
ELA

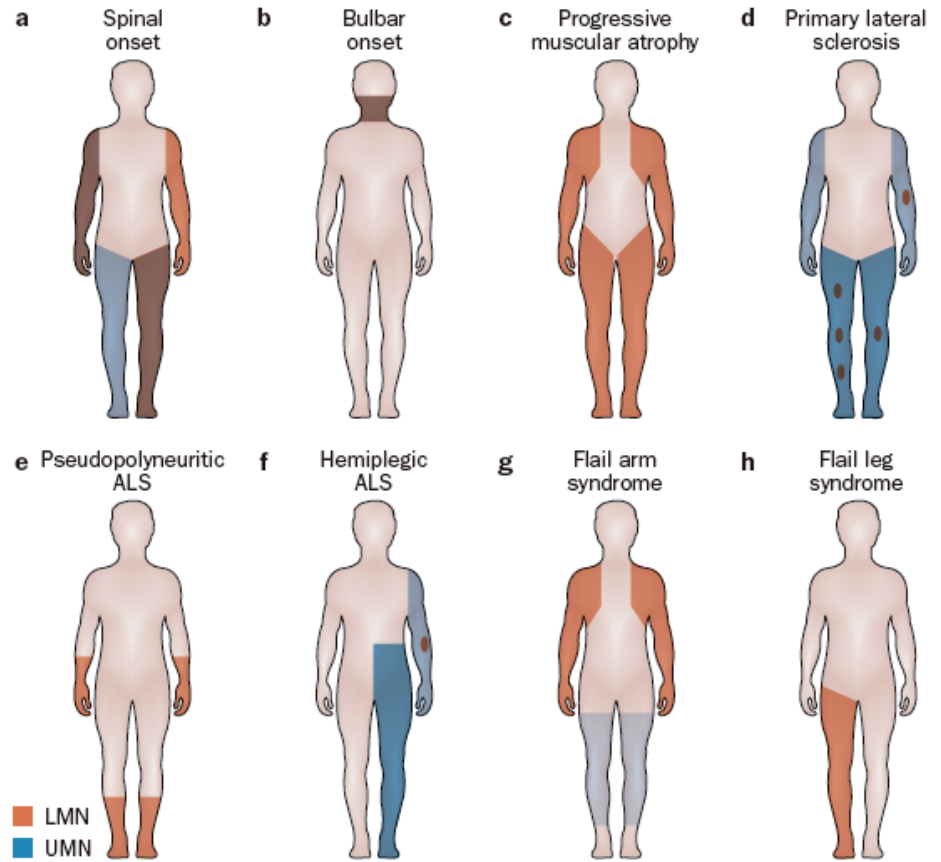
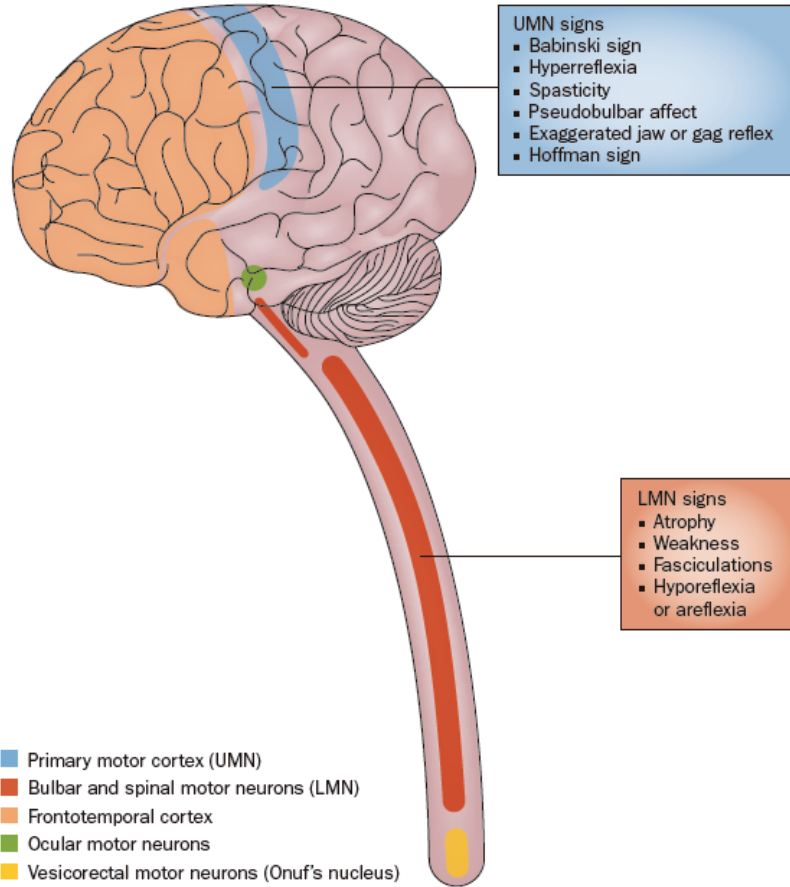
Hospital La Fe - Valencia



# CONCEPTO (1874)



# ENFERMEDAD HETEROGÉNEA



# LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



- Causas y mecanismos de enfermedad (investigación básica)
- Biomarcadores:
  - Diagnóstico
  - Pronóstico
- Tratamientos:
  - Causal
  - Sintomático

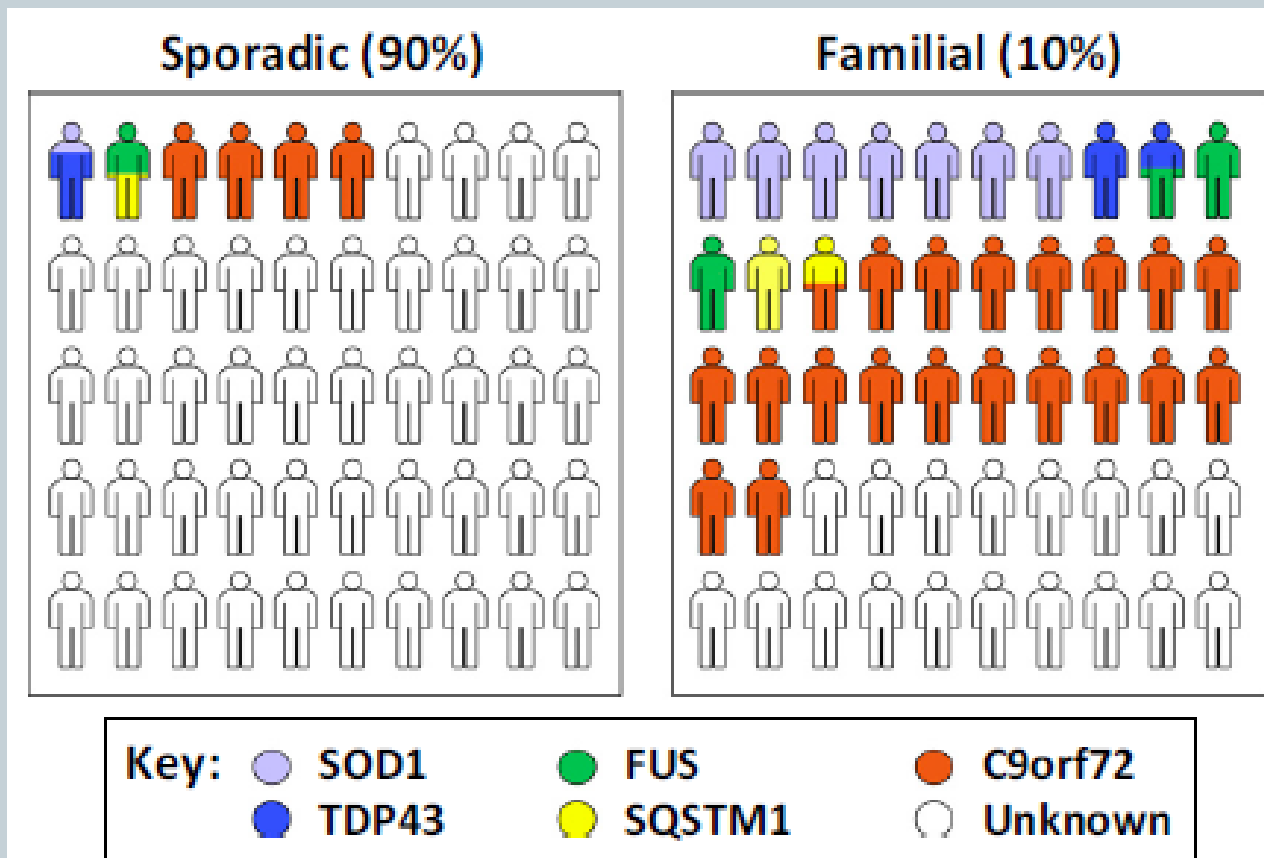
# CAUSAS Y MECANISMOS



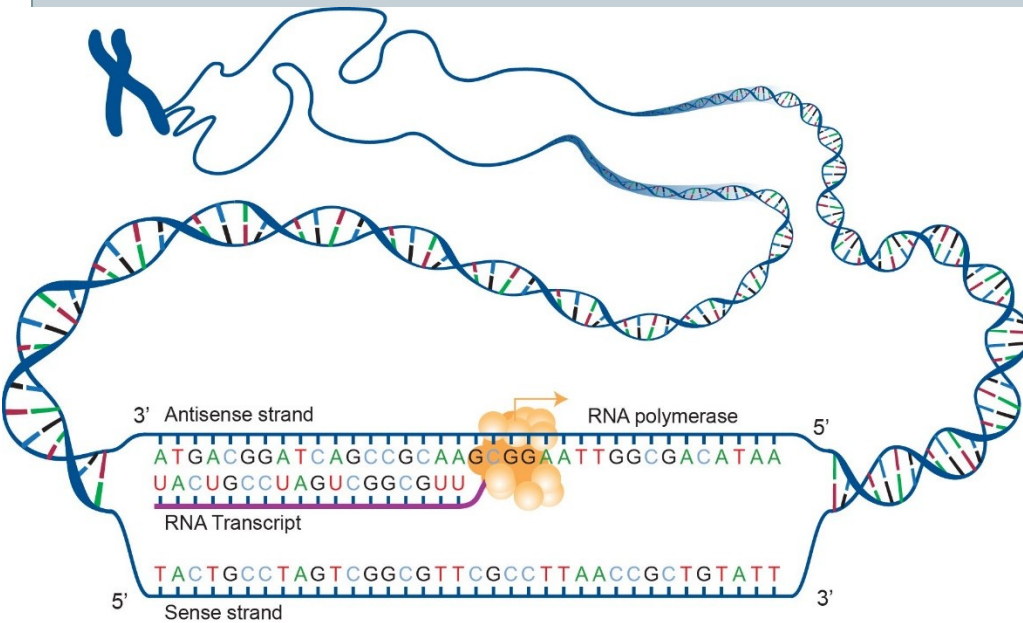
# CAUSAS Y MECANISMOS



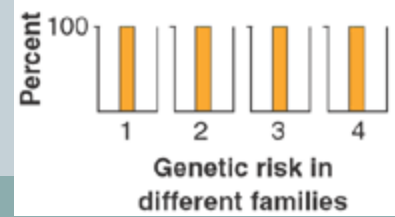
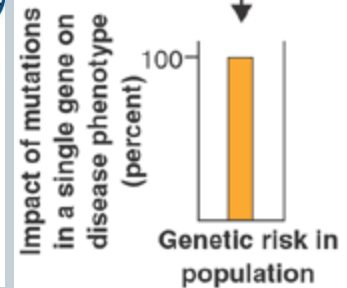
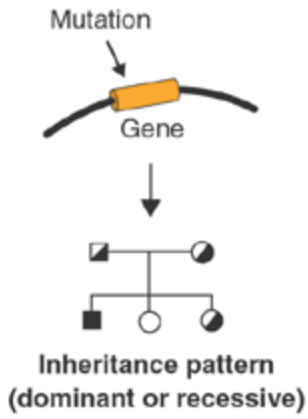
- Esporádica (90%) vs Familiar (10%)



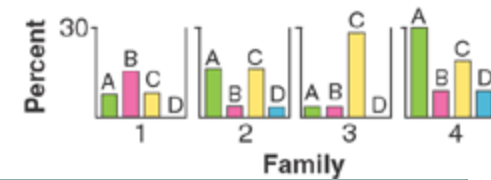
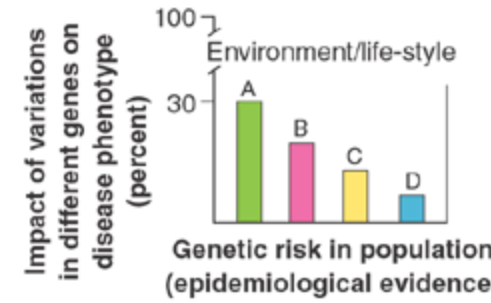
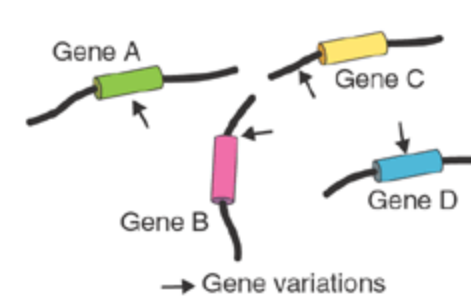
# CAUSAS Y MECANISMOS: MUTACIONES



## Monogenic disorder



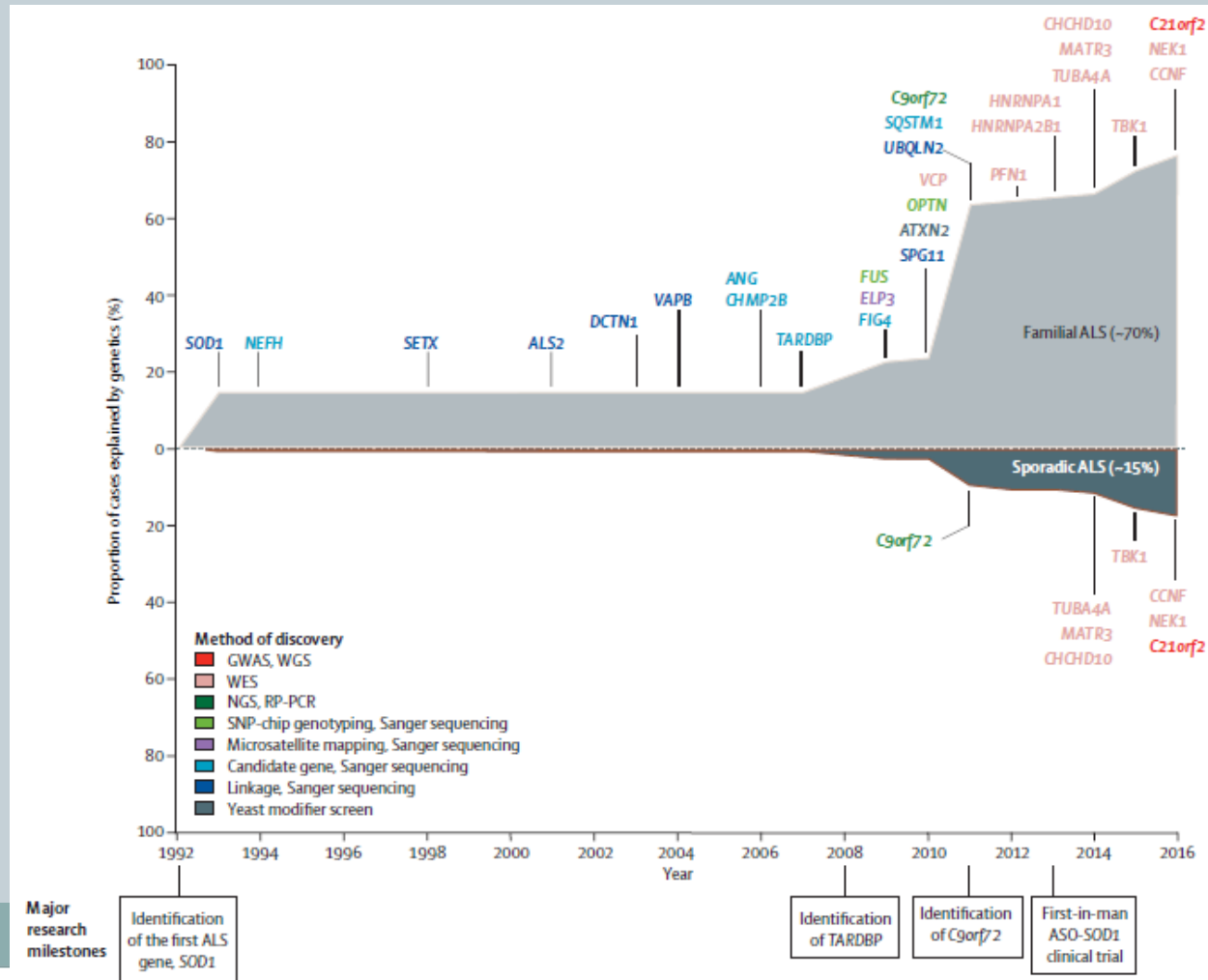
## Complex disorder



# TÉCNICAS DE NUEVA GENERACIÓN



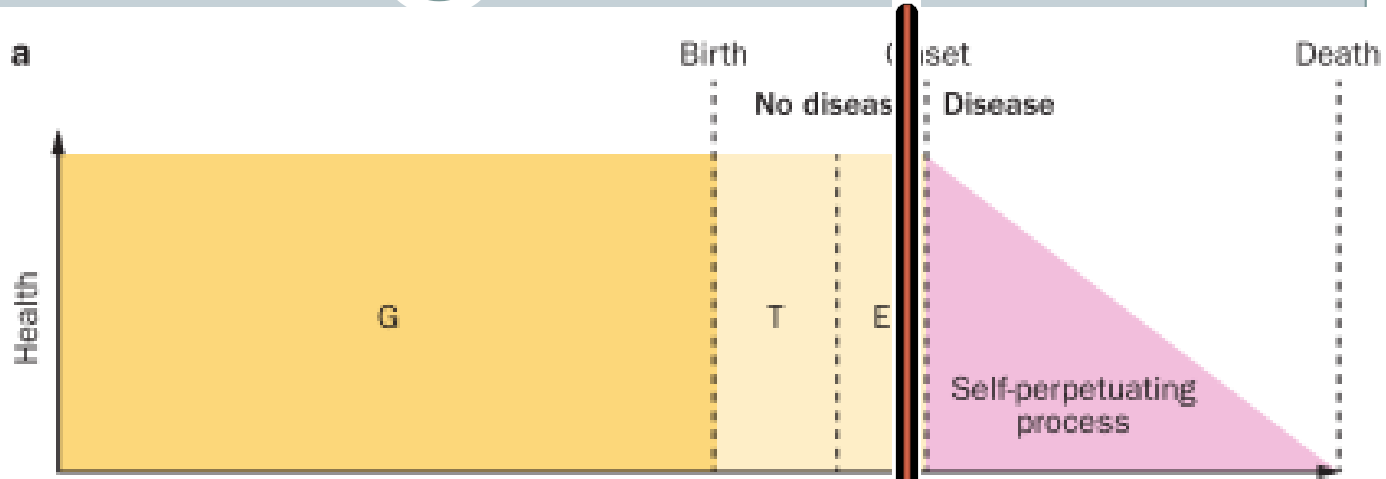
## DESCUBRIMIENTO MUTACIONES MENDELIANAS



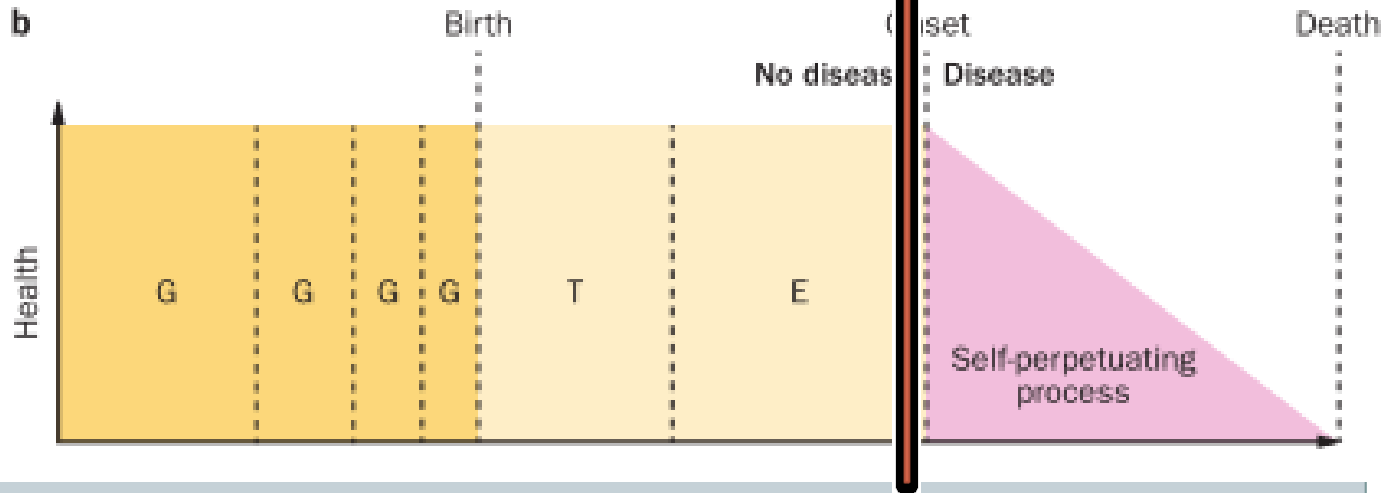


# CAUSAS Y MECANISMOS

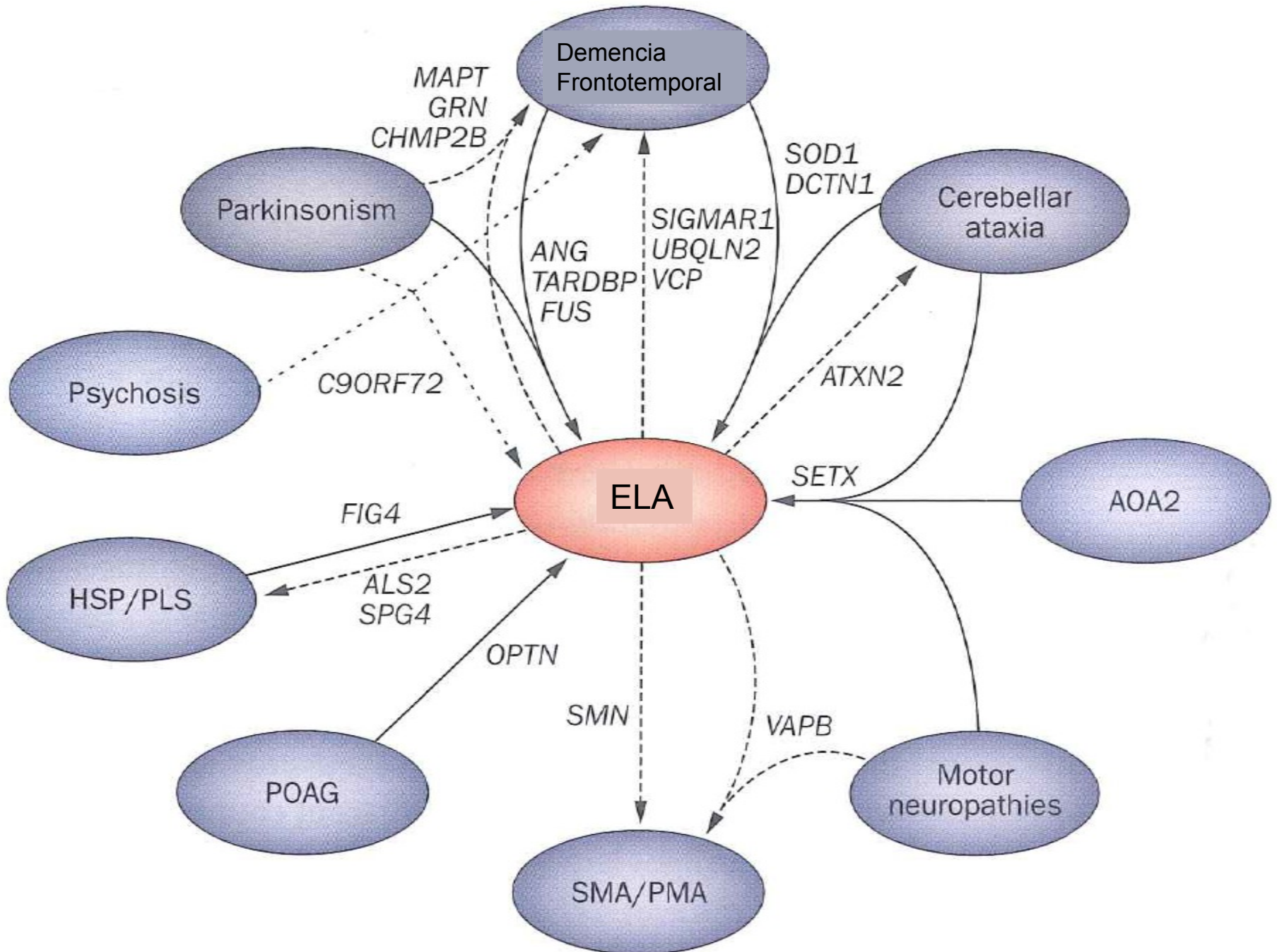
**ELA FAMILIAR**  
**> 30 GENES CONOCIDOS**

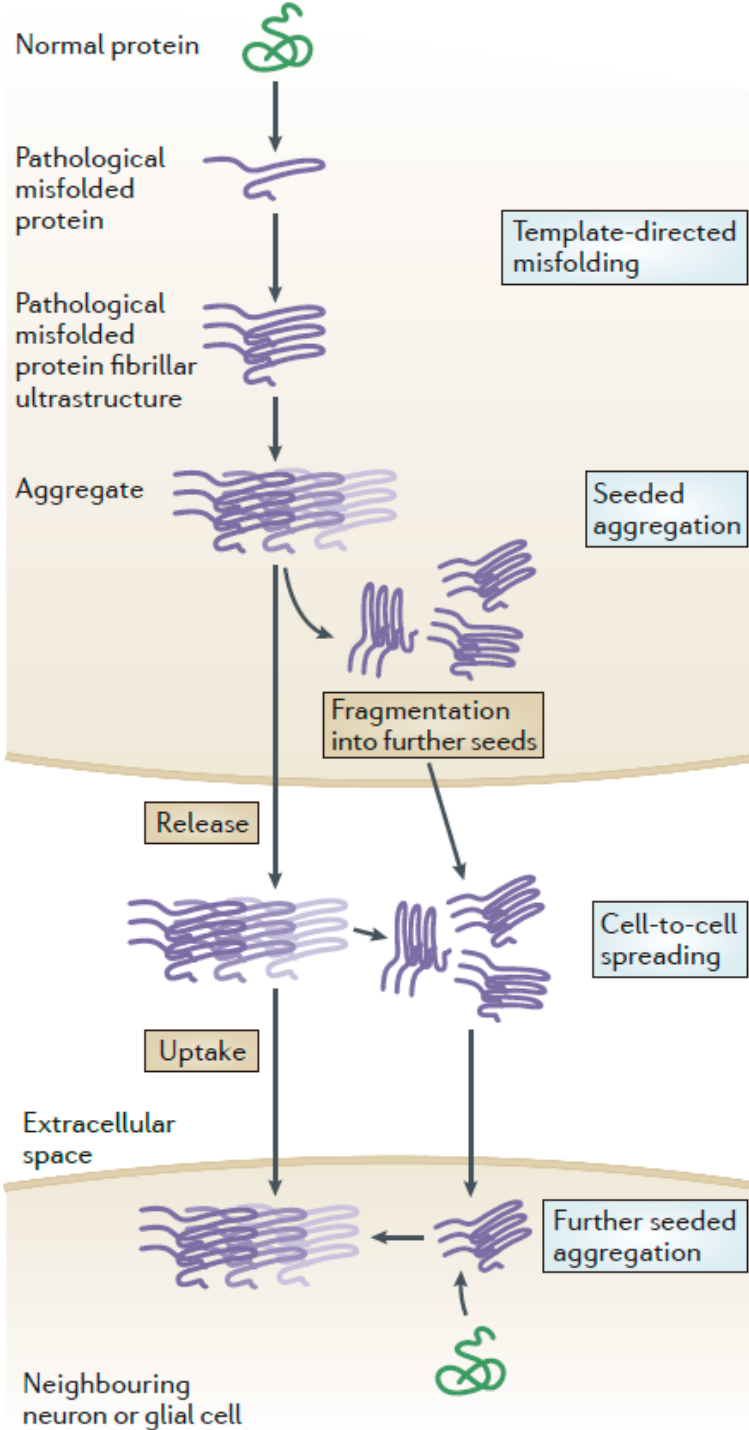


**ELA ESPORADICA**  
**> 100 GENES CONOCIDOS**

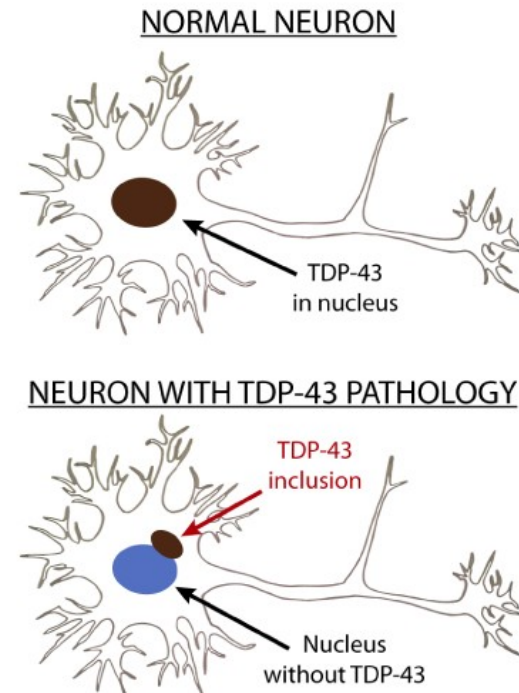
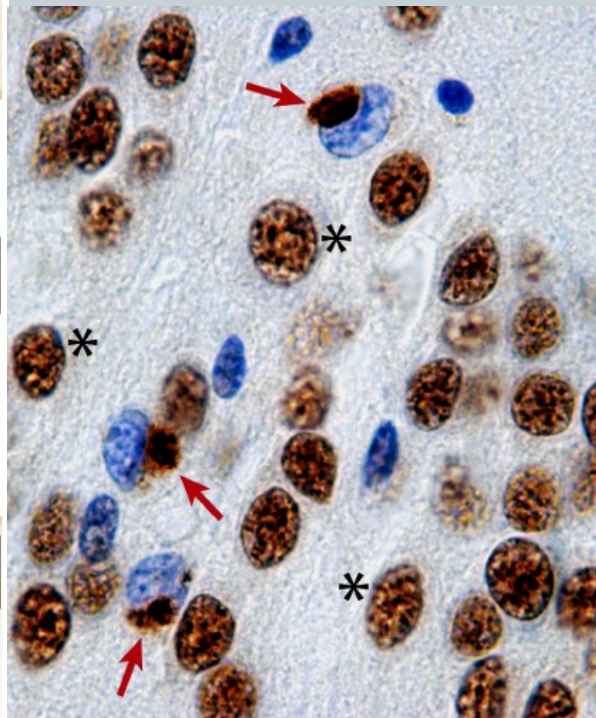
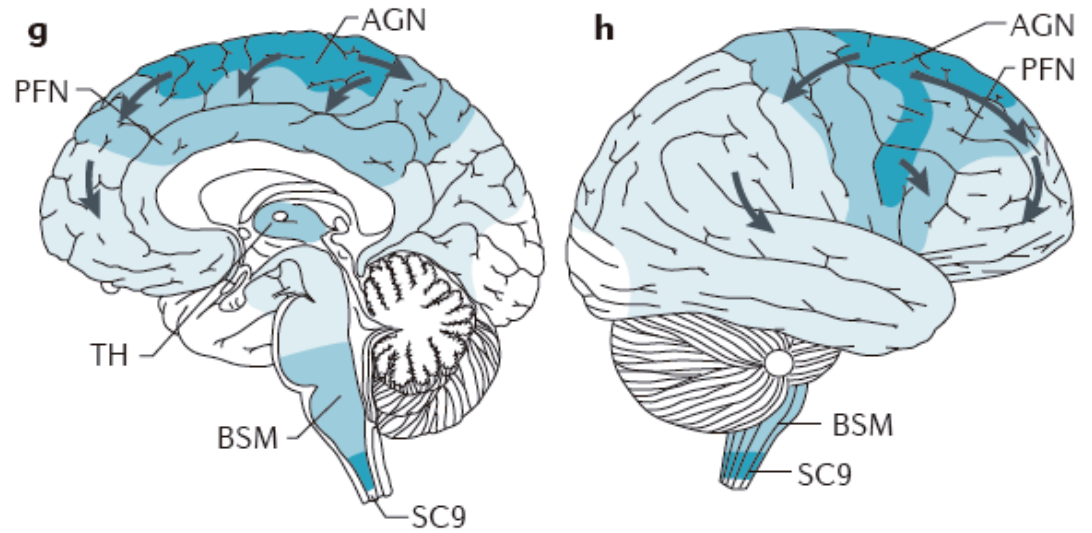


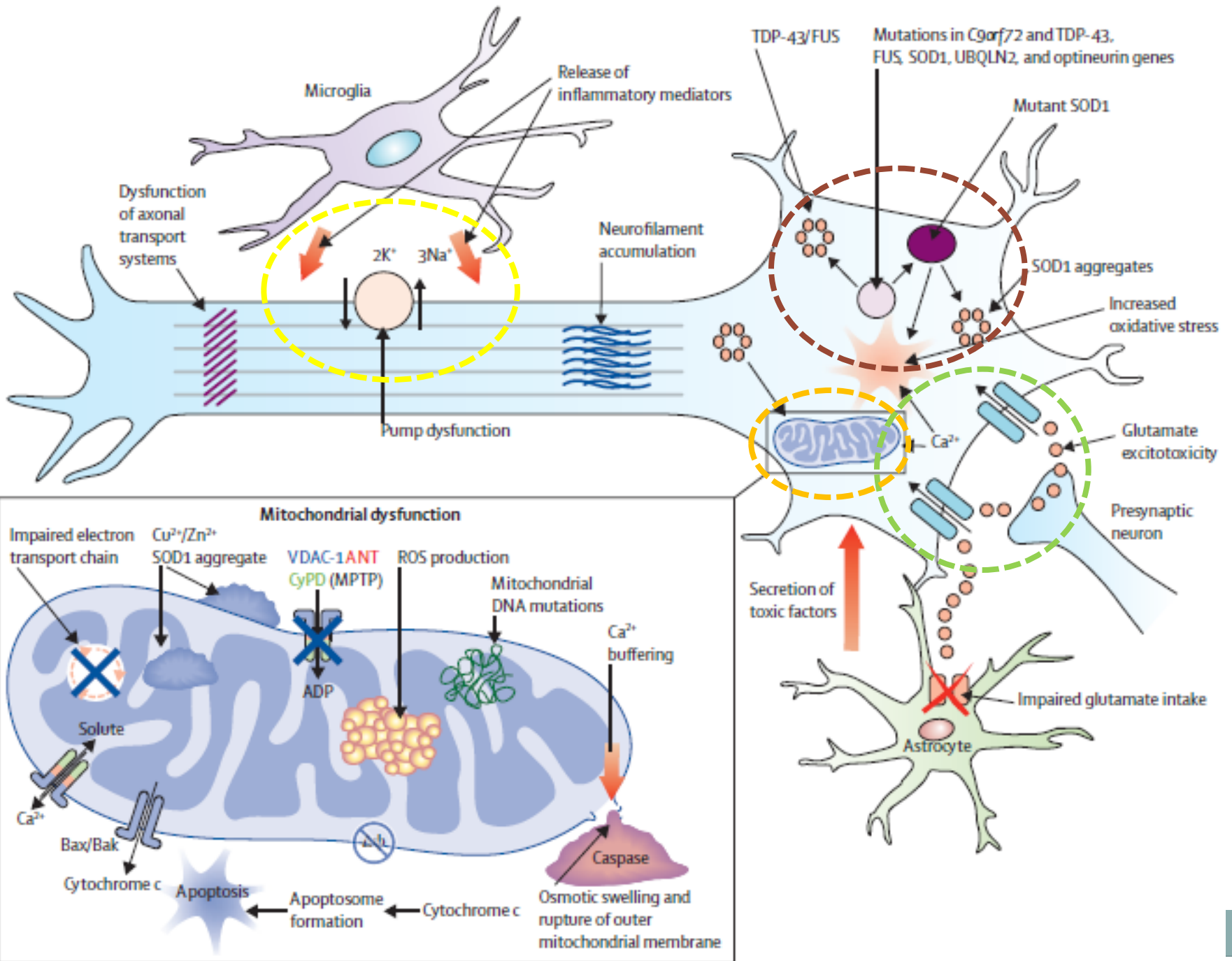
**INICIO ENFERMEDAD**





## Amyotrophic lateral sclerosis: TDP43





# NUESTRAS APORTACIONES: GENÉTICA



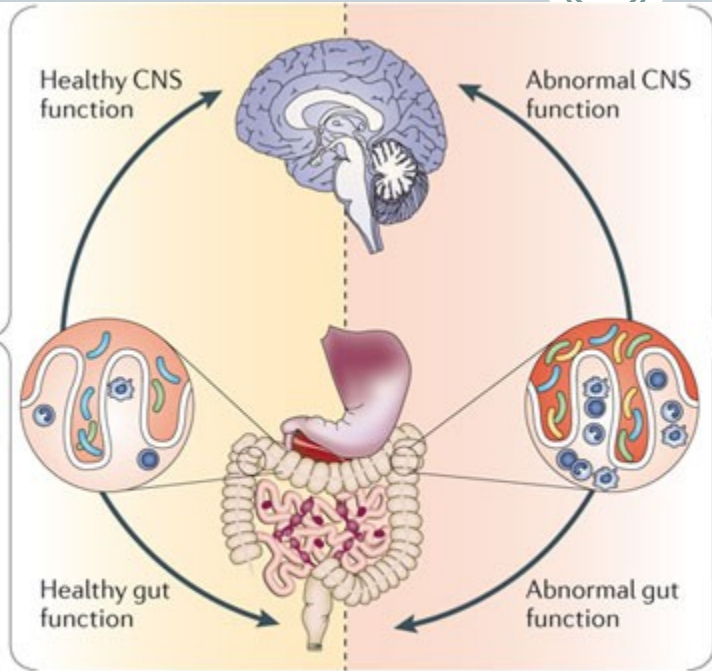
- Estudio genético en todos los pacientes de ELA para conocer su “riesgo genético”
- Relación genética de la ELA con otras enfermedades neurológicas
- Estudio de familiares a riesgo (portadores asintomáticos):
  - ¿Cuál es el riesgo de desarrollar la enfermedad en portadores asintomáticos?
  - ¿Existen cambios cerebrales en los portadores asintomáticos?
  - ¿Se puede evitar el desarrollo de la enfermedad? ¿Y la transmisión de la misma?

# NUESTRAS APORTACIONES: GENÉTICA



- **Encuesta a pacientes (respondieron >250):**
  - El 90% de los pacientes tienen mucho interés en conocer su “riesgo genético” (>9 sobre 10)
  - Sólo unos pocos han sido informados al respecto
  - Más de la mitad de los pacientes no tienen acceso a estudios genéticos
- **Encuesta a profesionales:**
  - Poca formación y difícil acceso a estudios genéticos.
- **Objetivo:**
  - Luchar por un acceso igualitario y generalizado a la posibilidad de realizarse estudios genéticos.

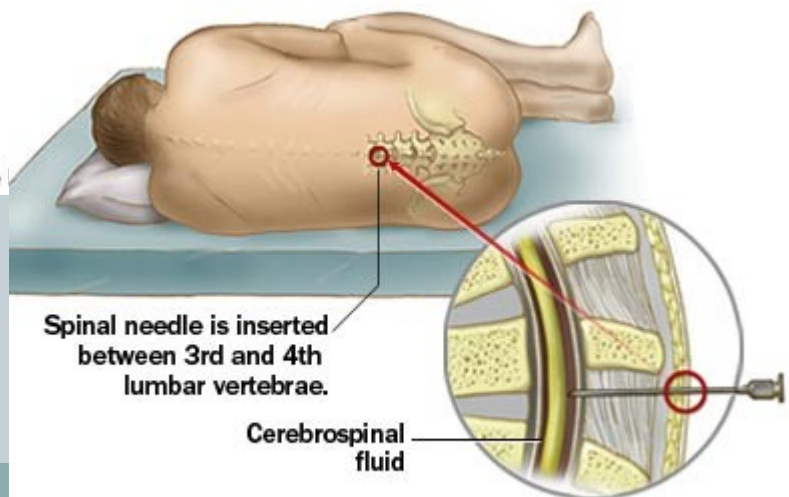
# NUESTRAS APORTACIONES: OTROS BIOMARCADORES



- Healthy status**
- Normal behaviour, cognition, emotion, nociception
  - Healthy levels of inflammatory cells and/or mediators
  - Normal gut microbiota

- Stress/disease**
- Alterations in behaviour, cognition, emotion, nociception
  - Altered levels of inflammatory cells and/or mediators
  - Intestinal dysbiosis

Nature

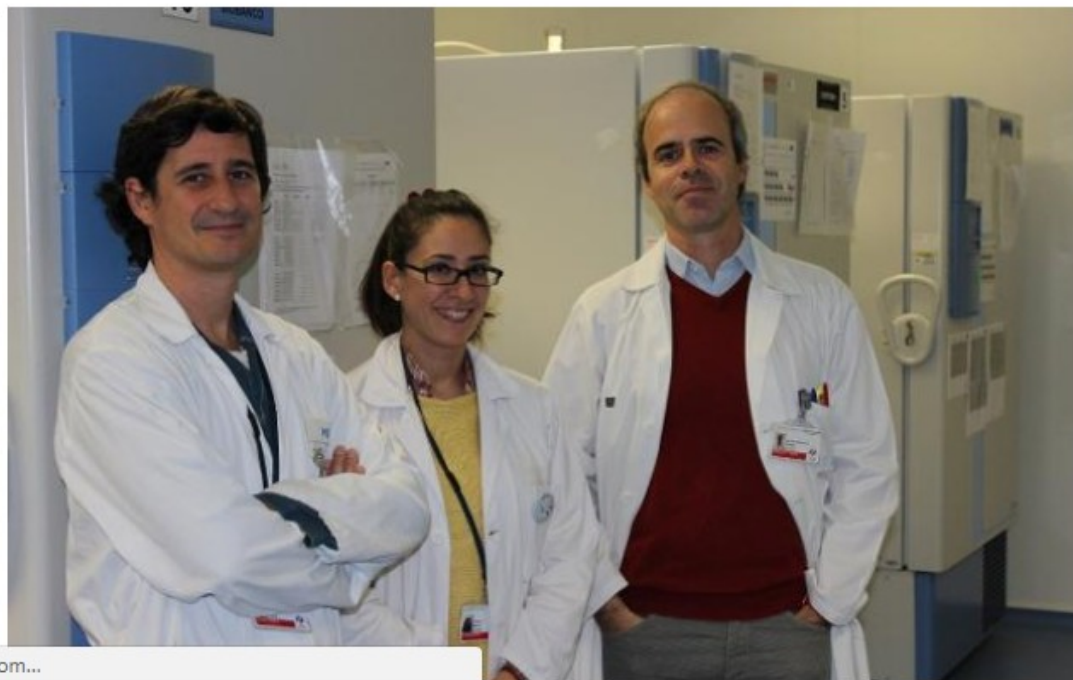


# NUESTRAS APORTACIONES: BANCO DE CEREBROS



## **LAS PROVINCIAS**

### **La Fe recibe la primera donación de cerebro**



om...



# HITOS ALCANZADOS GRACIAS A LA DONACIÓN DE MUESTRAS Y TEJIDOS



1. Describir las enfermedades
2. Aprender a diagnosticarlas
3. Estudiar sus causas y mecanismos
4. Encontrar tratamientos

# BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS Y PRONÓSTICOS



# DIAGNOSTICO Y PRONÓSTICO

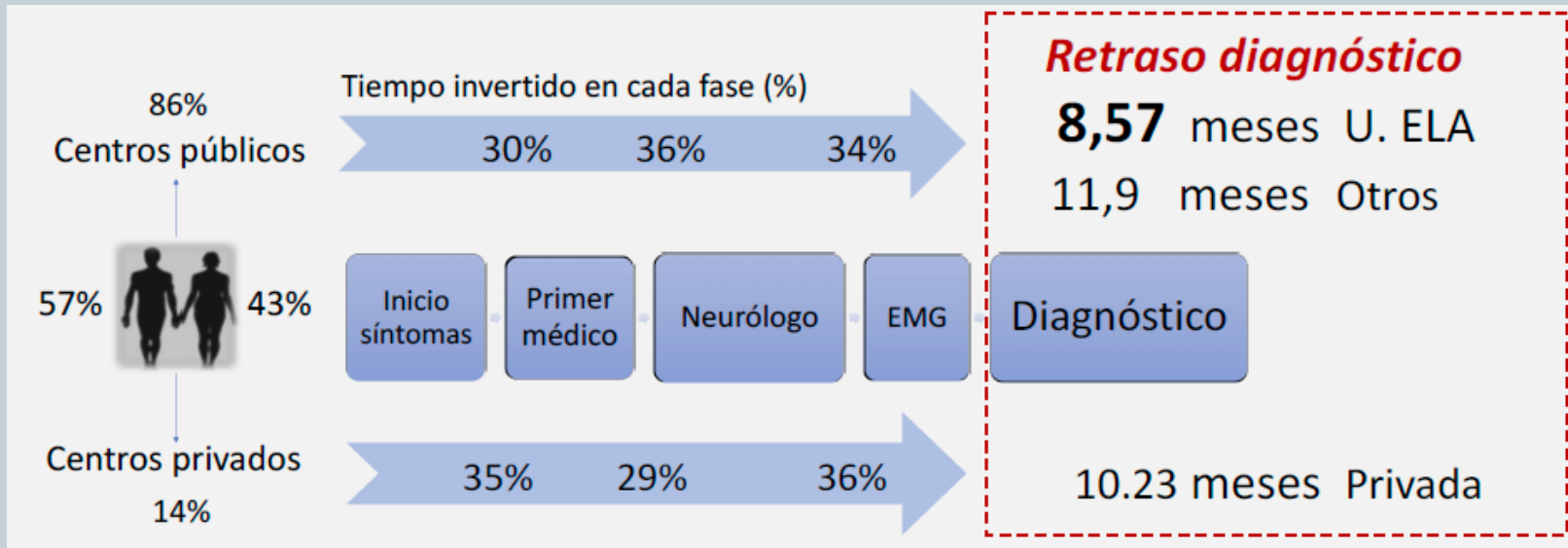


- Se basa en clínica y EMG compatibles junto con exclusión de otras causas:
  - Criterios de El Escorial (2000).
- Buena especificidad pero mala sensibilidad (70%).
- Retraso en el diagnóstico (12 meses).
- No disponemos de marcadores específicos de enfermedad.
- No disponemos de marcadores que nos ayuden a predecir la evolución en cada paciente

# RETRASO DIAGNÓSTICO



- Similar en la Comunidad Valenciana a lo descrito en otros países
- 5 meses menos en nuestro centro comparado con otros centros

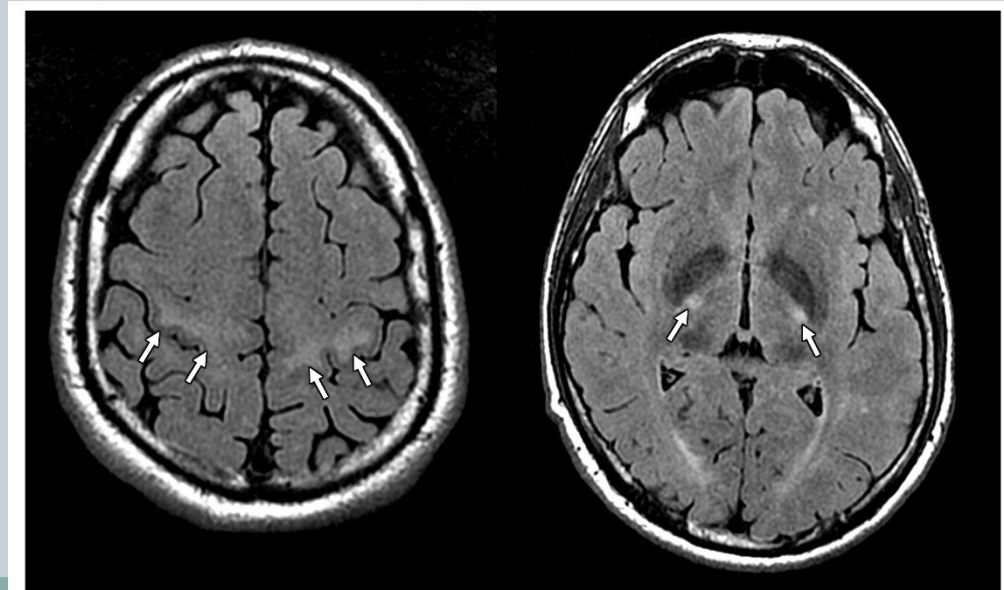
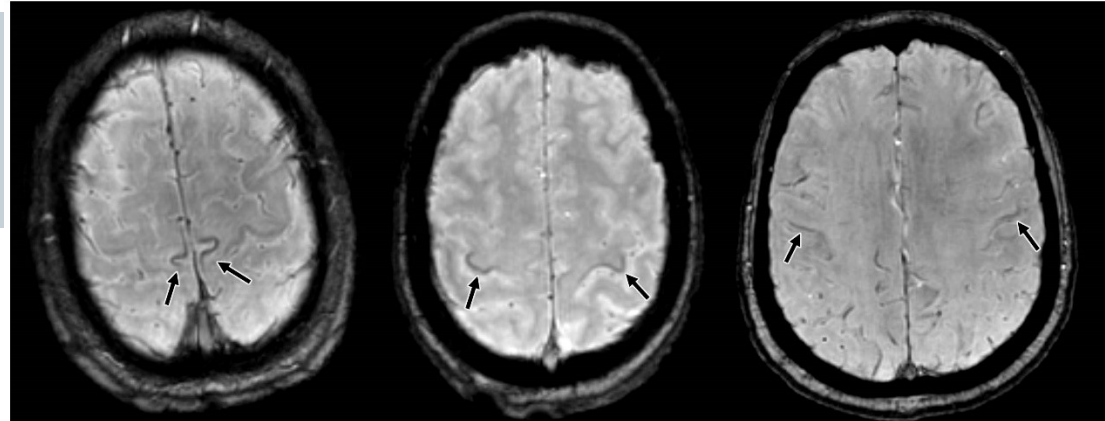
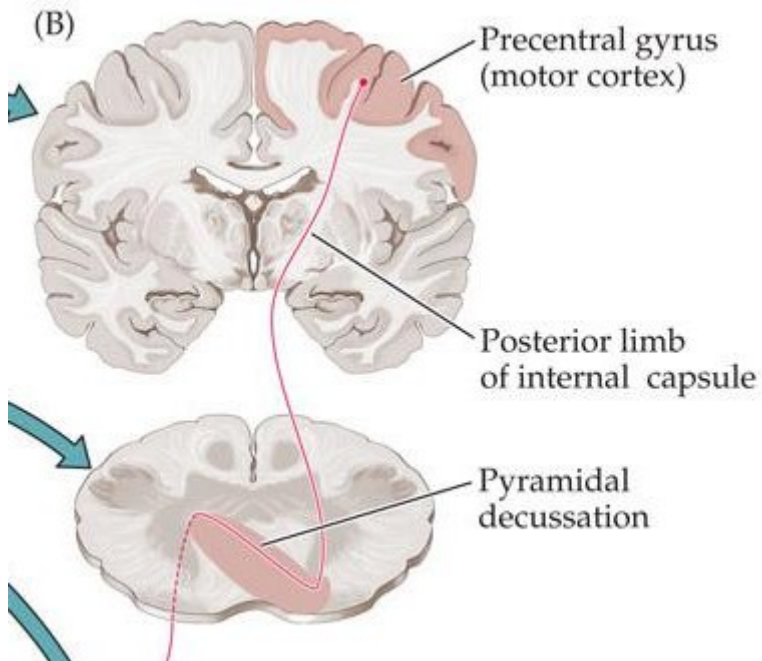


# RETRASO DIAGNÓSTICO

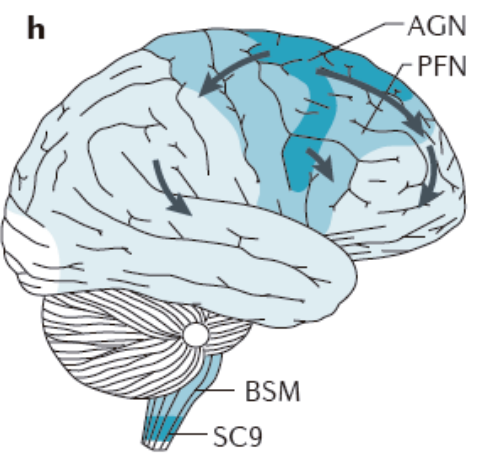


- **Protocolos para:**
  - Detección precoz por médico de cabecera
  - Evitar peregrinaje por especialistas
  - No diferencias en el retraso diagnóstico independientemente del lugar de origen

# ESTUDIO DE LA MOTONEURONA SUPERIOR: RM

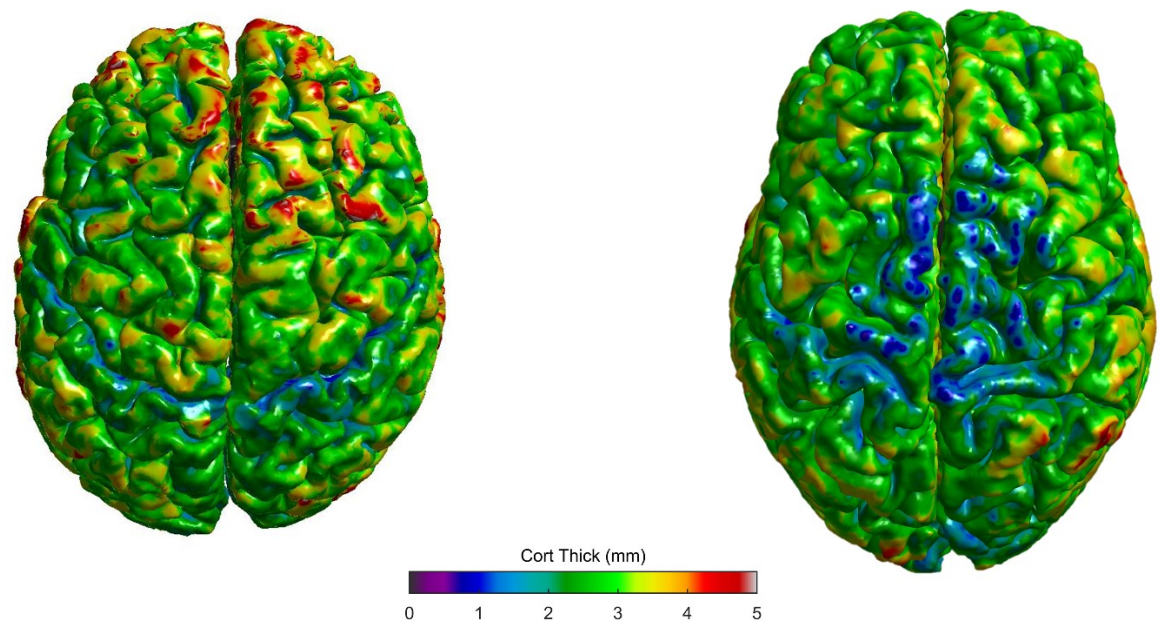


3

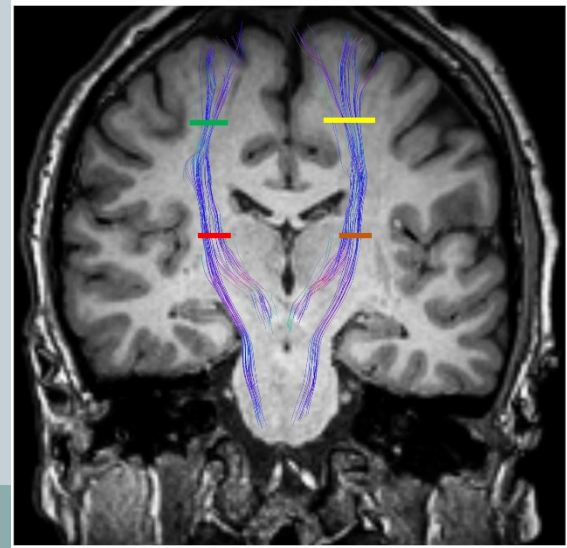


Control

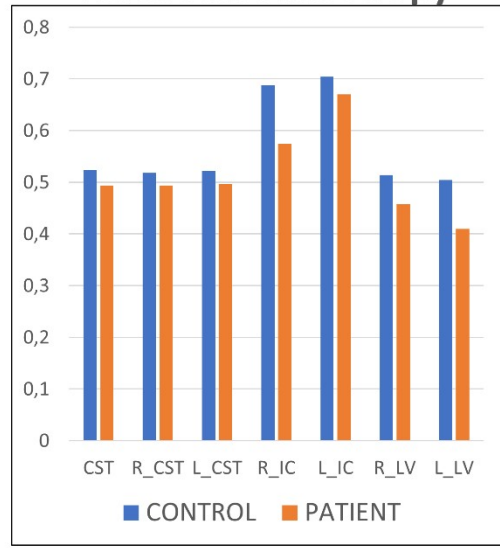
Patient



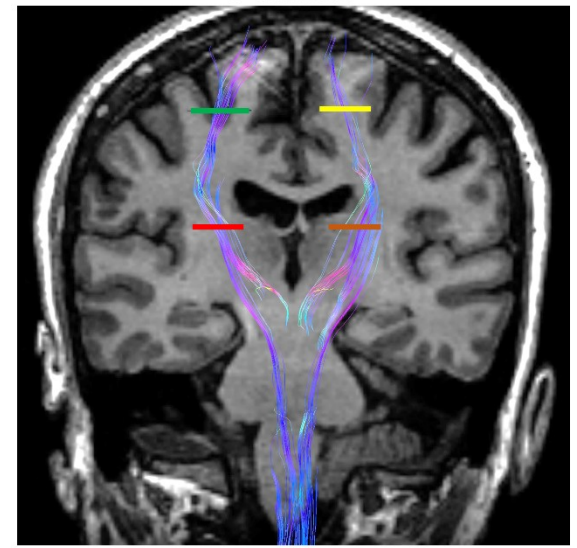
Control



Fractional Anisotropy

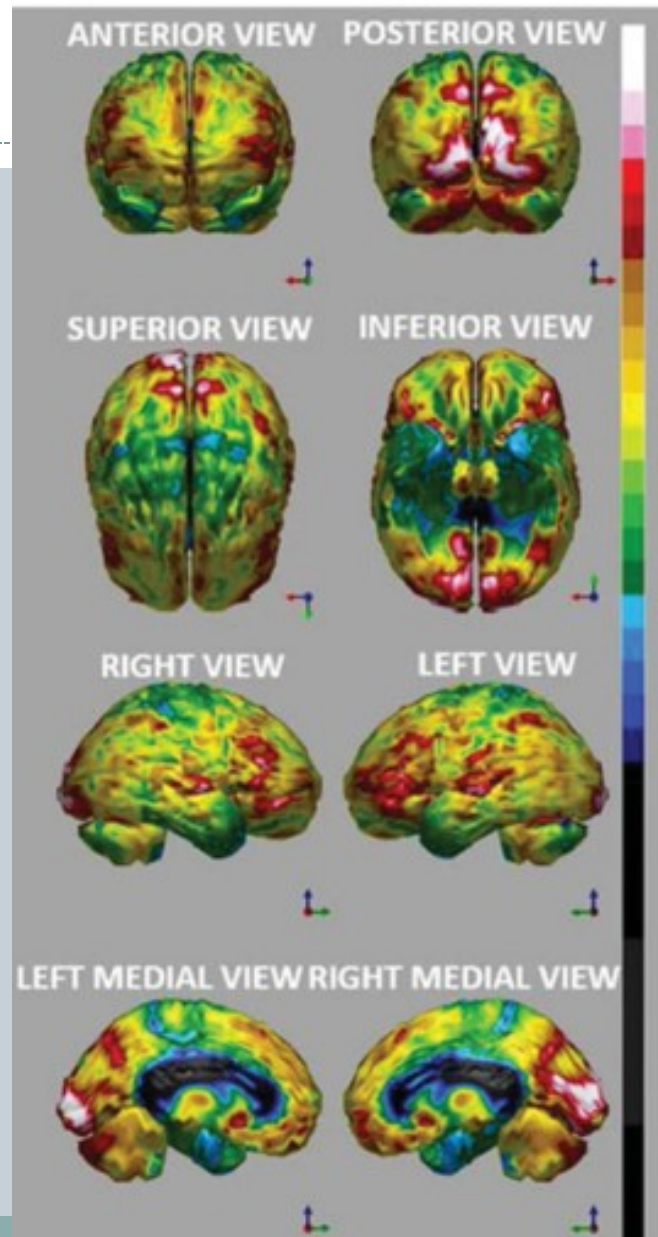
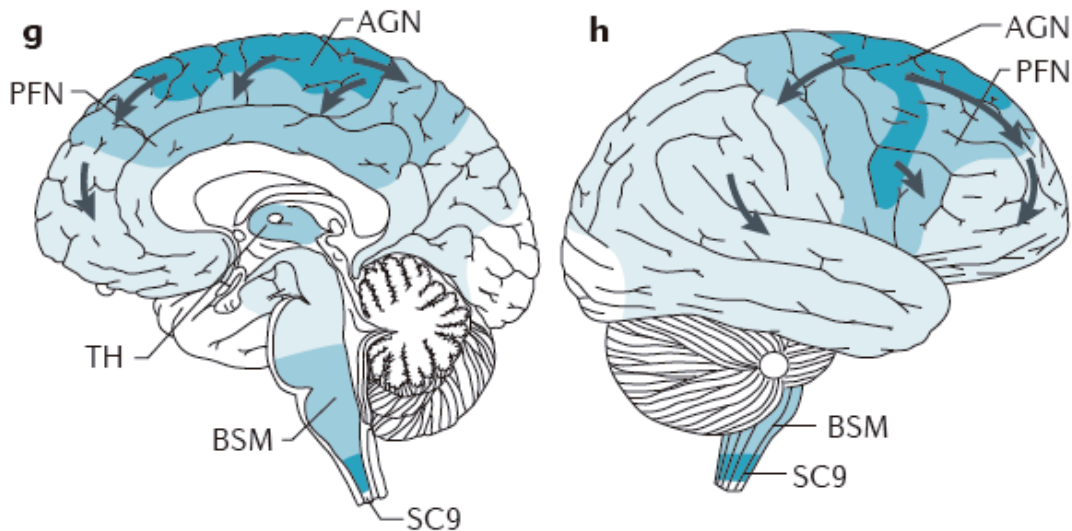


Patient



# ESTUDIO DE LA MOTONEURONA SUPERIOR: PET

## Amyotrophic lateral sclerosis: TDP43

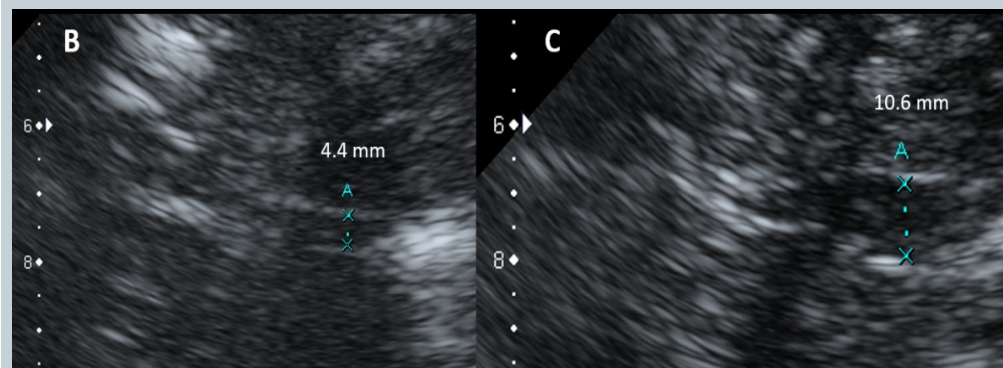
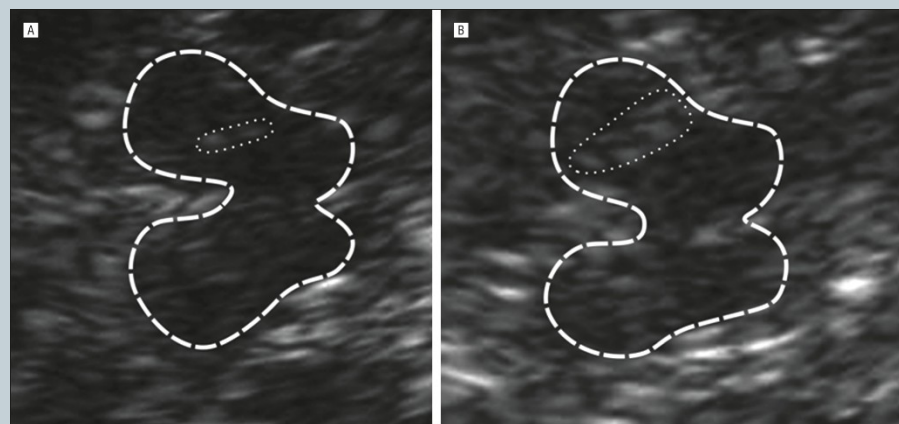
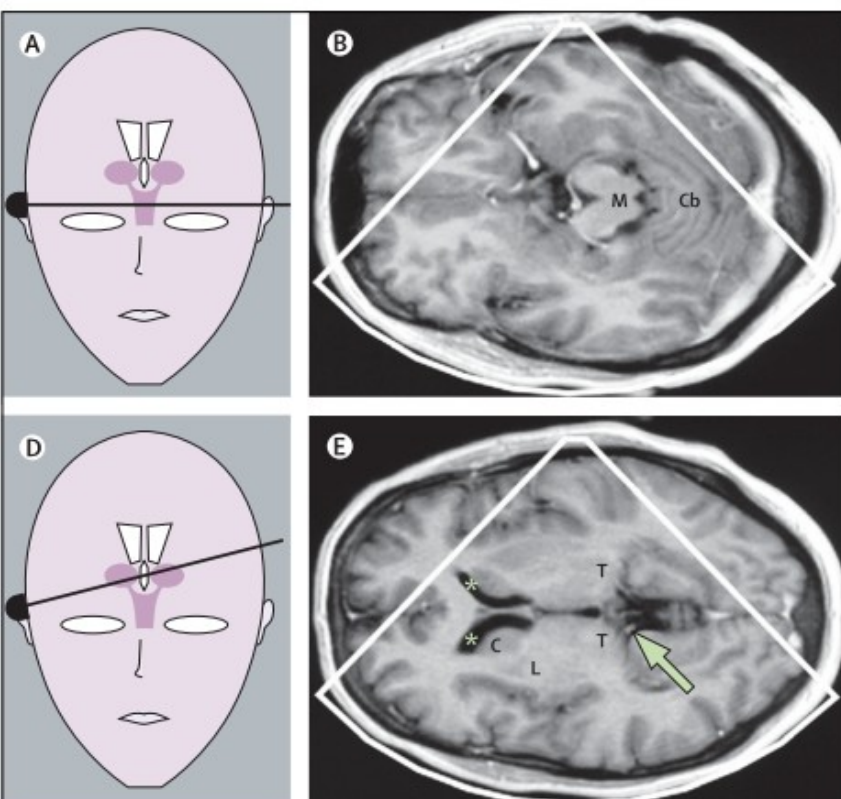




# ESTUDIO DE LA MOTONEURONA SUPERIOR: ECOGRAFIA

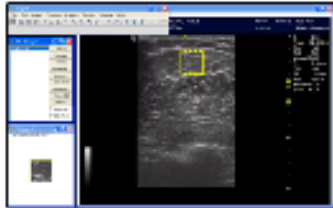
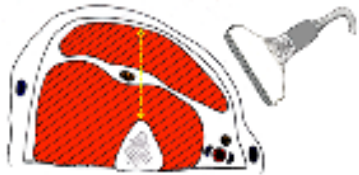
CONTROL

PACIENTE

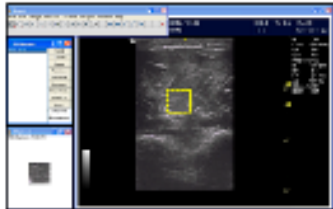
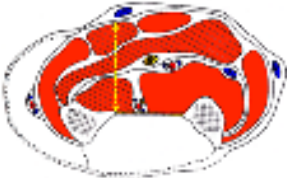


# ESTUDIO DE LA MOTONEURONA INFERIOR: ECOGRAFIA

Biceps braquial / Braquial (BBr)



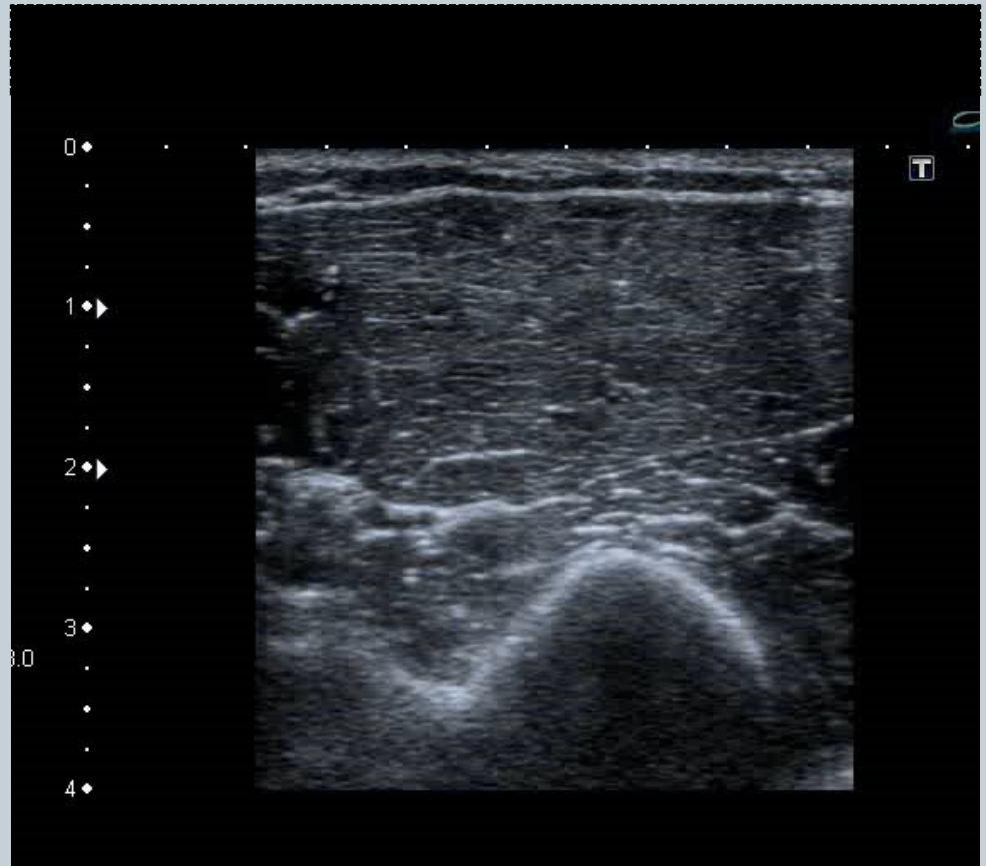
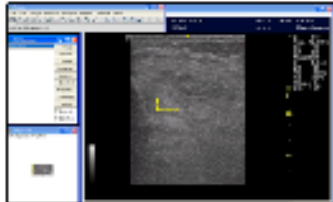
Flexores de muñeca (Fx)



Cuádriceps femoral (CF)



Tibial anterior (TA)



# TRATAMIENTOS



# TRATAMIENTOS CAUSALES: teglutik



- Riluzol: Aprobado hace 25 años. Retrasa la progresión de la enfermedad unos meses



# TRATAMIENTOS CAUSALES



- En los años 90 se descubre la mutación SOD1.
- Se desarrolla modelo animal de enfermedad basado en dicha mutación (toxicidad por glutamato)
- En 2 años se aprueba riluzol basado en estudios en estos animales.
- Desde entonces, todos los tratamientos que funcionan in vitro y en modelos animales no son eficaces en el ser humano.
- ¿Qué estamos haciendo mal?
  - Los conocimientos basados en el modelo SOD1 sólo son aplicables al 1-2% de las ELAs.

# TRATAMIENTOS CAUSALES: AVANCES EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS



- **Se replantea el modelo de enfermedad:**
  - Se descubren muchos más genes y mecanismos de enfermedad.
  - Se han desarrollado nuevos modelos animales
- **Se replantea el diagnóstico:**
  - Estamos diagnosticando demasiado tarde para modificar el curso.
- **Se replantea el tratamiento:**
  - Debe ser más precoz.
  - Debe abordar distintos mecanismos.

# MOTIVOS PARA EL OPTIMISMO



- Conocemos la mayoría de genes implicados en la enfermedad.
- A más mecanismos y genes implicados, más posibles dianas terapéuticas.
- Hay un nuevo enfoque de la enfermedad



# MOTIVOS PARA EL REALISMO



- Todavía demasiado retraso diagnóstico
- Algunas terapias (pej. células madre) insuficientemente desarrolladas.
- Financiación limitada.
- El desarrollo de nuevos fármacos es más lento de lo que nos gustaría.





# INVESTIGACION TERAPEUTICA



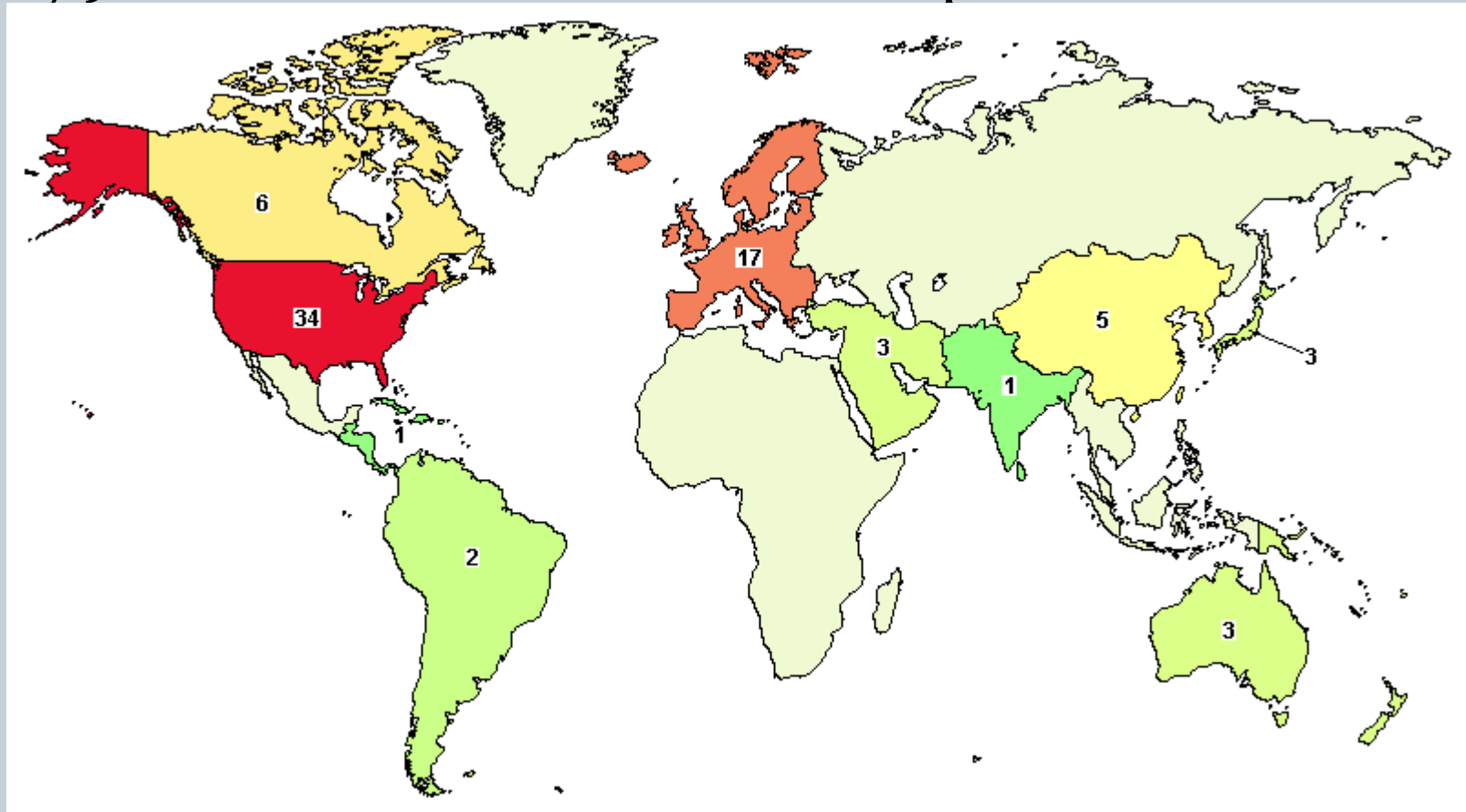
- 4 Fases antes de ser aprobado (unos 10 años)



# INVESTIGACION TERAPEUTICA



- 79 estudios en marcha: 2 en España



# LINEAS TERAPEUTICAS

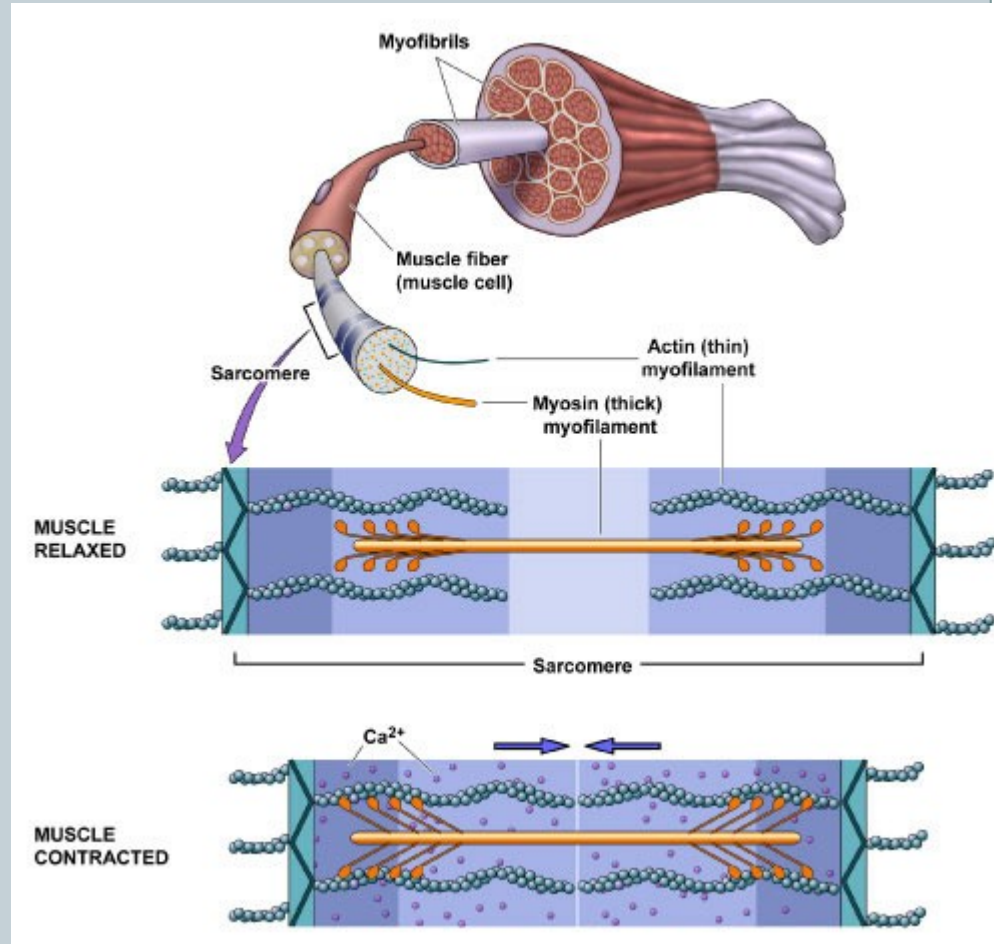


- **En marcha en España:**
  - Células madre mesequimales (iv):
    - ✦ Fase I
    - ✦ Andalucía
  - Efecto levosimendán en la función respiratoria
    - ✦ Fase III
    - ✦ Ensayo Fase II resultados prometedores
    - ✦ Multicéntrico:
      - 450 pacientes en casi 100 hospitales de todo el mundo
      - 5 centros en España (La Fe)

# LINEAS TERAPEUTICAS



- Levosimedan
  - Pacientes con caída inicial de la función respiratoria
  - No ventilación
  - Capacidad para tragar pastillas
  - Capaces de estar tumbados



# LINEAS TERAPEUTICAS



- **Edaravone:**
  - Antioxidante
  - Aprobado en EEUU y en Japón.
  - No aprobado en Europa (EMA)
  - Eficacia dudosa: leve, en pocos pacientes iniciales, corto plazo
  - Se desconoce eficacia a largo plazo y en la mayoría de pacientes
  - ¿Futuro ensayo en Europa?

**Radicava**<sup>TM</sup>  
(edaravone) *IV infusion*  
30mg/100mL

# LINEAS TERAPEUTICAS

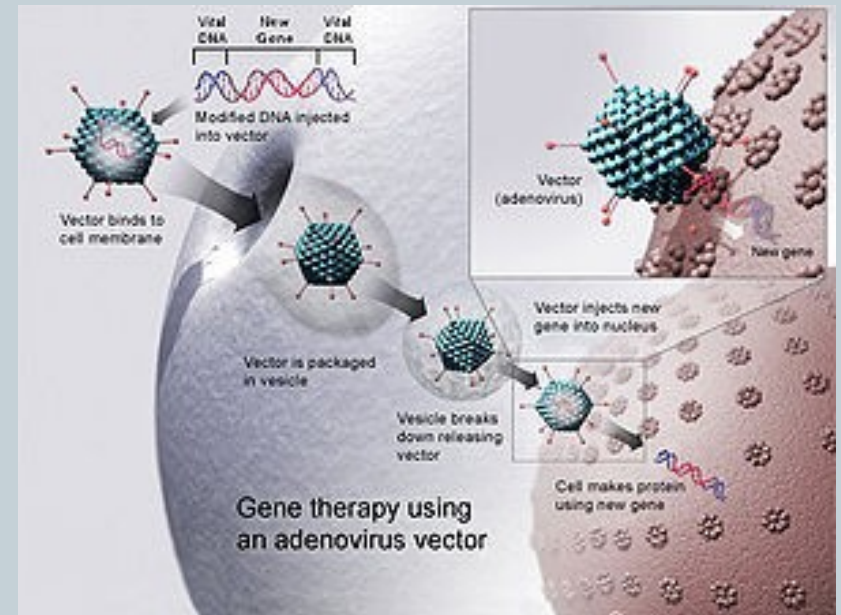
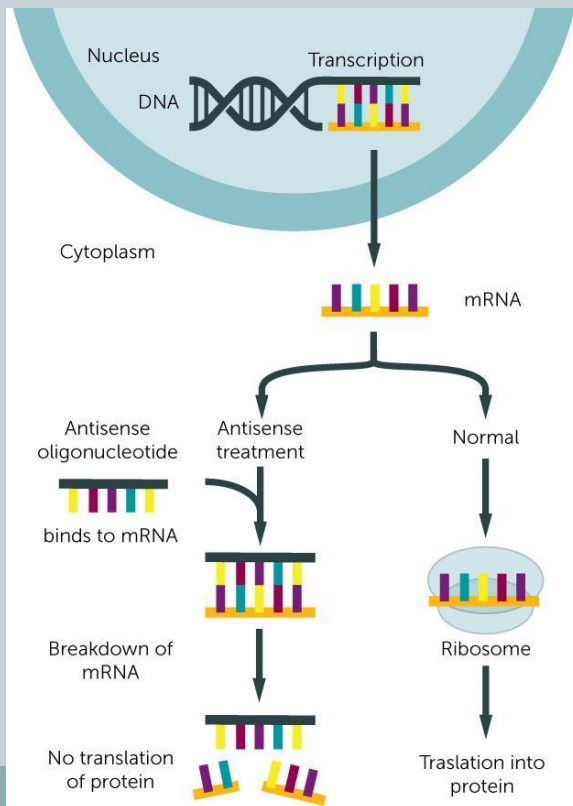


- **Masitinib**
  - Antiinflamatorio
  - Resultados de ensayo Fase III prometedores
  - Se debe repetir el ensayo por problemas metodológicos

# LINEAS TERAPEUTICAS



- **Terapia génica:**
  - Para pacientes portadores de mutaciones o familiares (portadores asintomáticos)



# LINEAS TERAPEUTICAS

- **Células Madre:**

- Tipos de células:

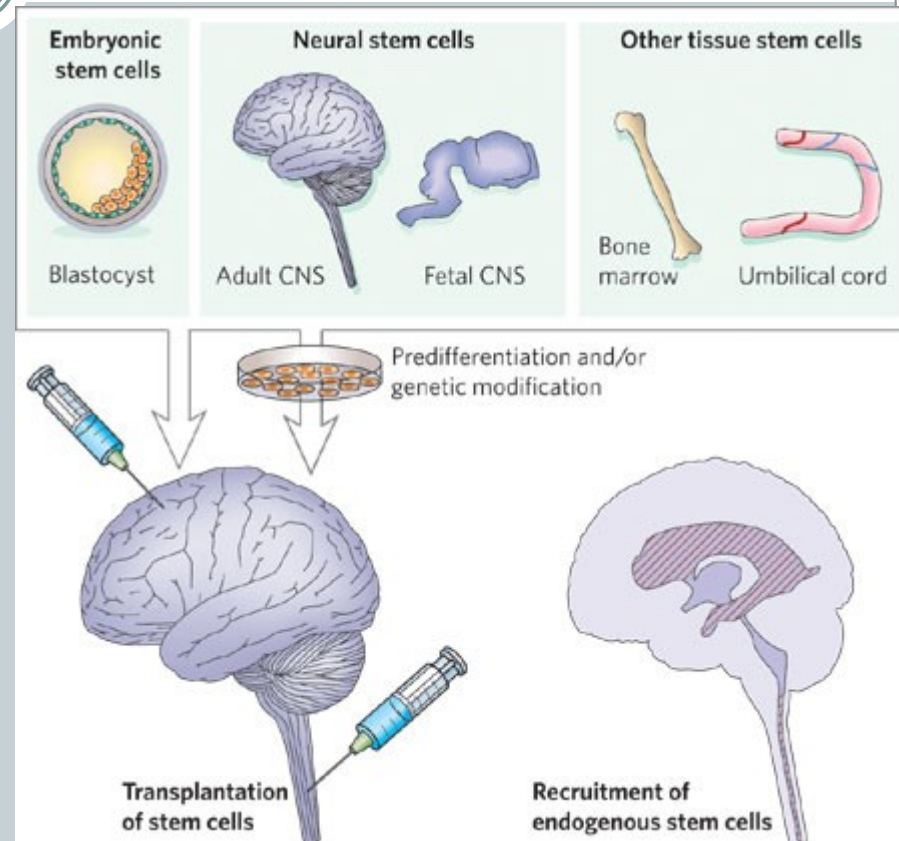
- ✦ Médula ósea autólogas
- ✦ Mesenquimales autólogas
- ✦ Neuronales de feto.

- Aplicación:

- ✦ Intratecal
- ✦ Intravenosa
- ✦ Médula espinal
- ✦ Cerebral

- Están en Fase 2.

- Estudios muy heterogéneos: Parecen seguros pero no se pueden extraer conclusiones de eficacia

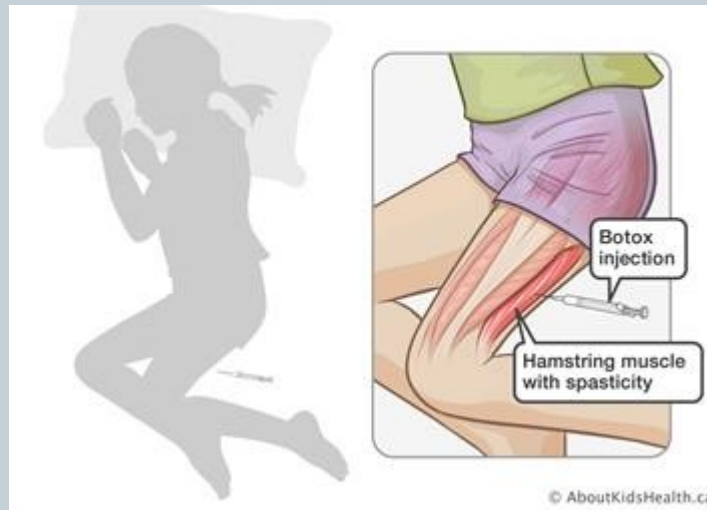




# NUESTRAS APORTACIONES



- Toxina botulínica para la espasticidad



- Tratamiento de la urgencia/incontinencia urinaria

# NUESTRAS APORTACIONES



- Glassware-ELA

itemas isciiii Plataforma de Innovación en Tecnologías Médicas y Sanitarias

BOLETÍN ÍTEMAS | BOLETÍN VT DISPOSITIVOS MÉDICOS | AYUDAS | ENLACES DE INTERÉS | EVENTOS | NOTICIAS | CONTACTO

ACCEDER ESPAÑOL

INICIO QUIÉNES SOMOS QUÉ OFRECEMOS CARTERA DE SERVICIOS UNIRSE A ÍTEMAS ZONA PRIVADA

TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA SERVICIOS DE GESTIÓN Y CONSULTORÍA CAPACIDADES DE I+D PROPUESTAS A DESARROLLAR

Inicio > Cartera de Servicios > Transferencia de tecnología

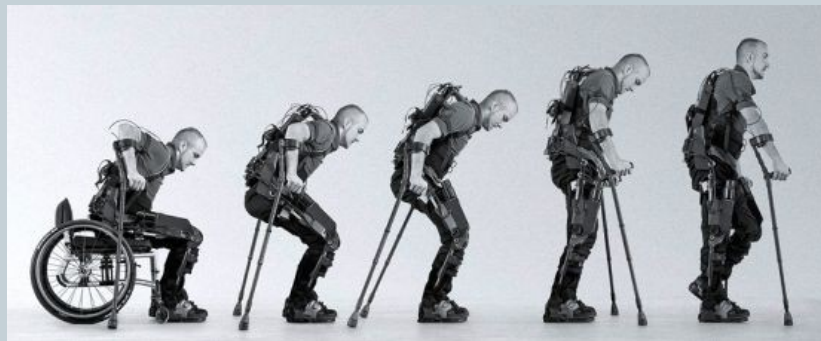
## GLASSWARE para Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

Ver ofertas tecnológicas ÍTEMAS presentadas en Feria MEDICA 2016

DESCRIPCIÓN APLICACIONES ESTADO DE PROTECCIÓN COOPERACIÓN QUE SE DESEA

El Instituto de Investigación Sanitaria de La Fe y Universidad Politécnica de Valencia han desarrollado una nueva plataforma de comunicación incorporada a la tecnología Google Glass® especializada en Esclerosis Lateral

- Exoesqueleto



# PELIGROS



- Dado el mal pronóstico de la enfermedad, no es sorprendente que se desee probar tratamientos alternativos.
- Precaución con cualquier tratamiento que no se realice dentro de un ensayo clínico, ya que en algunos casos han acelerado la progresión.
- Para informarse sobre nuevos tratamientos y ensayos:
  - <http://www.alsuntangled.com/index.html>
  - <http://www.clinicaltrials.gov>



Precaución!

# NUEVAS ESPERANZAS



- Expectativas de futuro:
  - Combinación de terapias
  - Tratamiento individualizado (según base genética)
- El papel de los enfermos en la investigación es fundamental:
  - Participar en estudios
  - Ayudar a recaudar fondos



FIN



*Vamos a seguir buscando, a pesar de todo. Vamos a seguir buscando. De hecho es el mejor método de encontrar, y tal vez gracias a nuestros esfuerzos, el veredicto que daremos a este paciente mañana no será el mismo que el que damos hoy.*

*Charcot 1889*

# juan.vazquez.neuro@gmail.com



Foto: GVA

