

BECAS DESAFÍO

INFORME DE PROGRESO

JUNIO 2016

En 2014 la Alianza Internacional de EM Progresiva concedió sus primeras Becas Desafío para fomentar la innovación científica, y las Becas Infraestructura para promover el uso compartido de información y la gestión del conocimiento.

Un total de 22 proyectos, con investigadores de nueve países, fueron financiados con una subvención total de más de 1,6 millones de euros. Los proyectos se centran en ensayos clínicos y mediciones de resultados, biomarcadores (indicadores medibles) de progresión, estudio de genes, pruebas de rehabilitación, nuevos modelos de enfermedad e investigación para un mejor entendimiento de la progresión de la patología.

Este informe proporciona una actualización de los proyectos subvencionados por las becas Desafío e Infraestructura. Estarán disponibles más detalles cuando los proyectos lleguen a su conclusión.

Como siguiente paso, la Alianza emitió una convocatoria de las solicitudes para la Beca Planificación de una Red Colaborativa en noviembre de 2014. Este desarrollo de la Red Colaborativa acelerará el progreso en tres áreas prioritarias:

1. Programas de descubrimiento de fármacos que identifiquen y validen dianas moleculares y celulares, y rastreen y caractericen fármacos candidatos, que podrían ser tanto reposicionados, como de nuevo uso.
2. El descubrimiento, avance y validación de nuevos o ya existentes biomarcadores biológicos o por imagen.
3. Ensayos de prueba de conceptos y diseños de ensayos, incluyendo, pero no limitados, a ensayos en remielinización, neuroprotección, plasticidad reforzada.

De las 52 solicitudes presentadas por casi 500 investigadores de todo el mundo, 11 proyectos han recibido la “subvención de planificación” y han enviado las propuestas completas en mayo de 2016 para una subvención de 4 años y 4,2 millones de euros para el desarrollo de una red colaborativa. Varios de esos proyectos son continuación de proyectos comenzados con las Becas Desafío.

RESUMEN DE LOS PROYECTOS:

Título del Proyecto: Nuevo modelo de ratón de desmielinización repetida que resulta en un declive neurológico progresivo.

Investigador principal: Robin Avila, Renovo Neural, Inc., USA

Situación: concluido.

Ya que no existían modelos de animales para estudiar el declive irreversible visto en la EM progresiva, este proyecto se orientó a desarrollar un modelo de EM progresiva induciendo múltiples ciclos de desmielinización en ratones. Se centra en tres aspectos de la EM progresiva: déficit motor, fatiga y atrofia cerebral. Los investigadores utilizaron cuprizone (un químico que induce daño de la mielina) para imitar varias características de la EM remitente-recurrente.

Teorizaron que episodios repetidos de desmielinización crean un entorno en el cerebro de los ratones que causa una aparición tardía de degeneración axonal (daño celular nervioso) y declive neurológico continuo.

Ratones de ocho semanas fueron sometidos a una dieta de cuprizone y recibieron inyecciones diarias de rapamycin (una droga que anula el sistema inmune) para inducir desmielinización. Recibieron uno, dos, o tres ciclos de seis semanas de esta dieta y seis semanas de una dieta normal. Los ratones de control (que no recibieron cuprizone) y aquellos que recibieron tres ciclos de cuprizone fueron monitorizados para controlar cambios en el peso corporal, y evaluados sobre déficits motores, sensoriales y cognitivos.

Hubo un significativo descenso del peso corporal de aquellos que recibieron los tres ciclos. Esos ratones también mostraron una disminución significativa en la fuerza de agarre de sus miembros delanteros después de 77 semanas de comenzar el cuprizone pero no a las 62 semanas, demostrando un declive progresivo. Hubo un descenso significativo en la función motora en ratones que recibieron tres ciclos de cuprizone durante 62 y 77 semanas.

Para intentar encontrar una correlación entre cambios en el cerebro y el declive neurológico progresivo, los investigadores evaluaron la desmielinización y la pérdida de axones (la parte parecida a un hilo a lo largo de una célula nerviosa cuyos impulsos son conducidos desde el cuerpo de la célula a otras células) en distintos tipos de célula y regiones cerebrales.

Cuando se comparó con los ratones que no habían recibido tratamiento, los investigadores encontraron que el cuerpo calloso (la banda de fibras nerviosas que unen las dos mitades del cerebro) en los ratones que recibieron tres ciclos de cuprizone tenían un 70% de reducción en el grosor del cuerpo calloso (atrofia significativa de la materia blanca), 20% de disminución en la densidad de los axones mielinizados y un 20% de disminución en la densidad de los oligodendrocitos.

Esto debería proveer de una robusta plataforma para investigar tratamientos que retrasen el irreversible deterioro neurológico en la EM progresiva.

Título del Proyecto: Análisis Genético de endofenotipos de imagen en alta resolución en la progresión de la EM

Investigador Principal: Sergio Baranzini, University of California, San Francisco, USA

Situación: Ampliado hasta Julio del 2016

El objetivo de este proyecto era identificar los determinantes genéticos que están asociados con la imagen de los fenotipos (que pueden ser vistos a través de IRM, Tomografías, etc.) incluyendo el grosor cortical, glutamato y distribución de las lesiones. Todos los datos han sido recopilados y el análisis de los datos está en curso.

Título del proyecto: ¿Pueden el grado de inflamación meníngea y la patología cortical ser usados para la estratificación temprana de los pacientes de EM progresiva?

Investigador principal: Massamiliano Calabrese, University of Verona, Italy Situación:

Concluido.

Este equipo de investigación desarrolló una nueva combinación de secuencias de IRM para un "escáner de IRM 3T", diseñado específicamente para evaluar el daño en la materia gris del cerebro. Utilizaron esto para clasificar gente con EM progresiva en dos grupos, basados en el volumen de las lesiones corticales.

Los investigadores evaluaron proteínas relevantes en el líquido cefalorraquídeo de gente en esos dos grupos y encontraron que los dos grupos tenían diferentes perfiles de proteínas. El grupo con un mayor volumen de lesiones corticales tenía niveles significativamente altos de quemoquinas linfáticas, al igual que otras moléculas asociadas con las causas de inflamación cerebral. El grupo con un nivel más bajo de lesiones corticales tenía niveles significativamente más altos de moléculas que ralentizan la inflamación.

Los investigadores también observaron tejidos cerebrales que habían sido donados por gente con EM secundaria progresiva, que ya habían fallecido. En casos con un alto grado de inflamación meníngea (inflamación de las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal) encontraron aumentados los niveles de expresión genética de citoquinas/quemoquinas inflamatorias en las meninges. También encontraron niveles significativamente altos de moléculas pro-inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo. En algunos casos con un bajo nivel de inflamación meníngea, los investigadores sólo detectaron niveles incrementados de la molécula reguladora IL-4 en el líquido cefalorraquídeo.

Clasificando a la gente con EM progresiva basados en la cantidad de lesiones corticales y el nivel de atrofia cerebral, los investigadores identificaron dos subgrupos con diferentes características clínicas y neurofisiológicas y un perfil molecular específico de líquido cefalorraquídeo. Esta puede ser una aproximación útil para clasificar a los pacientes de EM y que podría ayudar a identificar nuevos objetivos terapéuticos para prevenir/bloquear la progresión de la enfermedad.

Título del proyecto: Un ensayo fase 1 abierto de rituximab intratecal para gente con EM progresiva que tengan evidencia de realce leptomeníngeo en IRM.

Investigador principal: Peter Calabresi, Johns Hopkins University, USA

Situación: Ampliado para permitir la captación necesaria para el ensayo.

Título del proyecto: Tratamiento del déficit en el nuevo aprendizaje y la memoria en la EM progresiva: la Técnica de Memoria de Historia Modificada (mSMT).

Investigador principal: Nancy D. Chiaravalloti, Kessler Foundation Research Center, USA Situación:

Ampliado para continuar el reclutamiento de participantes en la prueba.

22 personas con EM progresiva han sido reclutadas en una prueba clínica de intervenciones en la memoria y el aprendizaje diseñadas para mantener o mejorar la capacidad cognitiva en gente con EM progresiva.

- 12 personas han completado la fase de tratamiento y la evaluación inmediata.
- 7 personas han completado el estudio completo incluyendo la evaluación a largo término.
- 3 personas han completado la evaluación básica y están actualmente en tratamiento.

112 participantes potenciales fueron seleccionados para tomar parte en el estudio en la fase inicial de la selección pero no pudieron ser incluidos. Las razones para la exclusión en ese punto eran, entre otras: tener EM remitente recurrente (no EM progresiva), el régimen de medicación (por ej. Con esteroides), los participantes vivían demasiado lejos como para participar, el participante no estaba dispuesto a dedicar tiempo al estudio.

Título del proyecto: Rehabilitación Cognitiva y ejercicio en gente con EM progresiva: Un estudio multicentro y multidisciplinario.

Investigador Principal: Anthony Feinstein, Sunnybrook Health Sciences Centre, Canada

Situación: Completo.

El propósito de la subvención era completar la bibliografía relativa a la rehabilitación cognitiva y los tratamientos de ejercicios para gente con EM progresiva. Esas bibliografías han sido completadas y los resultados han sido compilados.

Como el equipo de investigación ahora está elaborando una solicitud completa al premio de la Alianza de Red Colaborativa, el trabajo inicial relativo a la bibliografía está resultando muy útil. Está guiando la metodología cuando a la hora de elegir las medidas más apropiadas para evaluar los resultados de la rehabilitación cognitiva y el tratamiento de ejercicios de los grupos del estudio. La bibliografía informará también sobre qué tratamientos han sido elegidos últimamente como parte de la propuesta pendiente.

Título del proyecto: [Hacia un depósito de datos compartidos para mejorar los estándares de rehabilitación en la EM: viabilidad, fomento de la capacidad y prueba de concepto en la terapia de ejercicios y medidas de movilidad.](#)

Investigador principal: Peter Feys, University of Hasselt, Belgium

Situación: completa.

El Dr. Feys revisó los registros existentes de EM para comprender mejor a los contribuyentes de datos, tipos de datos, procedimientos para recoger datos, y gestión. Este conocimiento llevó al desarrollo de un cuestionario que fue lanzando a una amplia audiencia multidisciplinar para investigar de forma más amplia las barreras y los facilitadores de un depósito de rehabilitación de la EM internacional.

Se han compartido datos sobre los efectos de la terapia de ejercicios en la función física para gente con EM remitente-recurrente comparada con gente con la primaria y secundaria progresiva. Se ha creado una página web para compartir información y la actividad del proyecto, y se ha activado una cuenta en twitter.

Título del proyecto: [Moléculas activadoras de las células T y EM progresiva.](#)

Investigador principal: David G. Haegert, McGill University, Canada

Situación: Ampliado.

El objetivo de este proyecto es validar una firma biomarcadora (un conjunto de indicadores medibles) que pueda ser utilizada como marcadores de la progresión rápida de la EM. El equipo formuló la hipótesis de que la rápida acumulación de discapacidad y la progresión rápida de la EM están relacionadas íntimamente y que nuestra firma biomarcador identificará no sólo a la gente con progresión rápida de la EM remitente-recurrente a la EM secundaria progresiva, sino también a los pacientes con EM remitente-recurrente que tengan una acumulación de discapacidad rápida frente a aquellos con acumulación lenta.

El equipo estudió varios subgrupos de pacientes incluyendo gente con EM que tuvo una progresión rápida de la EM comparando con los que tuvieron una progresión lenta, y subgrupos con EM remitente recurrente que tuvieron una acumulación de discapacidad rápida o lenta durante la fase de enfermedad de la EM remitente-recurrente.

El equipo planea aislar células sanguíneas periféricas mononucleares de gente seleccionada en cada subgrupo y comparar manifestaciones de su firma biomarcadora. También planean experimentos que comprobarán si hay diferencias biológicas entre gente en la EM secundaria progresiva y en el subgrupo de la EM remitente-recurrente.

Título del proyecto: Nueva infraestructura para permitir monitorizar resultados: un sistema remoto en tiempo real para evaluar la discapacidad en la EM progresiva.

Investigador principal: Paul Matthews, Imperial College London, United Kingdom Situación: completa.

Los objetivos de este estudio eran:

- Adaptar un sistema actigráfico portátil (un dispositivo que mide el descanso y la actividad individual) y un paquete de un programa de Wiki-salud para usarlo en la EM.
- Calibrar individualmente la velocidad y posición al caminar.
- Evaluar medidas dinámicas de caminar, equilibrio y actividad en un estudio transversal de pacientes con EM.

El equipo de Matthews ensambló un sistema actigráfico que permite la calibración individual de la velocidad al andar de gente con EM. Seleccionaron los acelerómetros Axivity AX3 tri-axial, que recoge datos simultáneamente en tres dimensiones. Ya que los datos de aceleración para avanzar son imprecisos cuando la discapacidad está presente, desarrollaron un sistema que permite los datos personalizados y la sincronización durante una visita clínica de seguimiento rutinaria.

Una aplicación para móviles fue desarrollada para la captura de datos de forma remota. El software informa remotamente de la posición (representada en un mapa de Google) y la velocidad por datos del GPS, lo que es subido a una página web. Una plataforma de WikiSalud permite también la subida de la actigrafía y de los datos de posición usando una pantalla de visualización de datos. Esta pantalla de mapeado virtual se utilizará para la presentación de datos hasta la conclusión del proyecto. El trabajo futuro implica un estudio sectorial cruzado relacionando las medidas de actigrafía con las medidas estándar actuales de discapacidad, como la EDSS (Escala de discapacidad expandida, Kurtzke).

Título del proyecto: Evaluaciones de biomarcadores en pacientes con EM progresiva.

Investigador principal: Xavier Montalban, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Spain

Situación: Completo.

El objetivo de este grupo es relacionar variables con biomarcadores proteicos y de ARNm en el LCR (líquido cefalorraquídeo) y la sangre. Para identificar los biomarcadores asociados con variables radiológicas y clínicas, muestras de LCR de 28 pacientes con EM fueron evaluadas. La proteína del LCR que mostró más diferencias entre pacientes con y sin atrofia cerebral fue la LYVE1 (Receptor 1 de hialurónico del endotelio del vaso linfático), que es menos abundante en el LCR de pacientes de EM con atrofia cerebral mayor. Curiosamente la LYVE1 era abundante en neuronas de pacientes de EM y sus niveles proteicos en el suero decrecieron en pacientes de EM progresiva. En cuanto a la progresión clínica, los niveles en el LCR de una molécula de adhesión neuronal disminuyeron en pacientes con una mayor progresión de la discapacidad a largo término, con el agotamiento de esta molécula propuesto como uno de los factores asociados con la progresión de la enfermedad en la EM. Además, el biomarcador de macrófago/microglia CD163, propuesto como un marcador de la neurodegeneración en la EM, muestra niveles reducidos en el LCR de pacientes con mayor atrofia cerebral y mayor progresión de la discapacidad a largo término. En general, encontraron mayores niveles de inmunoglobulinas de cadenas ligeras y pesadas en el LCR de pacientes con mayor atrofia cerebral y progresión de la discapacidad a largo término, posiblemente indicando mejora en la respuesta humoral inmune en pacientes más agresivos.

Para identificar biomarcadores en las células de la sangre periférica, se obtuvieron muestras de 42 pacientes con EM. Se realizó el estudio del ARNm y la mayor expresión diferencial en pacientes con y sin atrofia cerebral correspondía al gen anti-apoptóticos BAG3. Este gen estaba aumentado en pacientes con mayor atrofia cerebral. TOB1 fue encontrado también en mayor cantidad en pacientes con mayor atrofia cerebral. Las observaciones indican que en pacientes con mayor progresión de la discapacidad, podría haber un posible papel para los genes pro-inflamatorios en la progresión de la enfermedad.

Título del proyecto: Influencia del registro sueco de datos para analizar la genética de la EM y los factores ambientales para su severidad/progresión.

Investigador Principal: Tomas Olsson, Umeå University, Sweden

Situación: completo.

En los últimos 10 años un registro sueco de una base de datos ha recogido muestras de sangre de 8000 individuos con EM y 6500 sujetos control sin EM. El análisis reciente de los genotipos, cubriendo todos los genes de riesgo previamente identificados de la EM ha revelado correlaciones de severidad y progresión. Se repetirán estudios.

Título del proyecto: Limitando la degeneración axonal en un modelo de EM.

Investigador principal: Steven Petratos, Monash University, Australia

Situación: Completa.

El grupo se basó en investigaciones previas con células en ratones mutantes para el estudio de la degeneración axonal del nervio óptico durante la EAE (Encefalitis Alérgica Experimental, un modelo animal de EM). Una correlación confirmada fue descubierta y el grupo se dispone a cuantificar los efectos limitadores de la enfermedad investigando la habilidad del gen NgR1 para incrementar directamente la degeneración axonal en la enfermedad (es la ausencia de daño axonal limitado y subsiguiente degeneración). Aún está por determinar cómo la respuesta neuro-inflamatoria está gobernada por la desmielinización axonal. El grupo logró la preservación axonal reestableciendo las interacciones moleculares con las proteínas motoras kinesinas, lo que sugiere que el NgR1 dirige el trastorno durante la desmielinización inflamatoria.

Título del Proyecto: Miglustat como terapia para la EM progresiva secundaria.

Investigador principal: Francisco Quintana, Brigham and Women's Hospital, USA Situación: completo.

Los astrocitos son células del cerebro que normalmente dan apoyo y estructura para que las células nerviosas puedan funcionar. Sin embargo, estas células también pueden jugar un papel destructivo en la EM ya que se conoce que crean tejido cicatricial que puede interferir con la reparación del tejido. Este equipo propone usar un modelo de ratón experimental que una varias características de la EM progresiva secundaria para investigar el potencial de una droga llamada miglustat, un fármaco aprobado para tratar otras enfermedades. Hasta la fecha, en un modelo animal de EM, el equipo ha encontrado que la administración diaria de Miglustat suspende el curso clínico de la progresión de la enfermedad y reduce la captación de monocitos inflamatorios en el Sistema nervioso central. Los datos sugieren que la administración de miglustat detiene la progresión de la EAE crónica y representa una aproximación terapéutica potencial para la EM progresiva.

Título del Proyecto: Destrucción de células mielinizantes inducida por Azetidine

Investigador principal: Raymond Sobel, Stanford University, USA

Situación: completa.

El equipo propuso investigar una forma de que las células productoras de mielina (oligodendrocitos) pueden volverse vulnerables a la EM pronto en la vida. Se centra en los efectos

de un compuesto encontrado en el azúcar de remolacha llamado ácido azetidin-2-carboxílico (Aze). El azúcar de remolacha es utilizado en carne y en productos lácteos y su uso geográfico se parece a la incidencia de la EM. El análisis de la muerte de células productoras de mielina inducida por Aze, muestra que Aze induce inflamación nuclear y la muerte celular. La dependencia de la edad en la muerte de la célula indica gran vulnerabilidad en la vida temprana (que es el momento de máxima síntesis de la proteína mielina) Altas dosis de Aze indujeron síntomas clínicos en ratones y más análisis están en camino. Los resultados a largo plazo de la exposición a Aze no están claros ahora mismo y se necesitan mayores estudios por parte del equipo.

Título del proyecto: Establecimiento de recursos para un análisis genético de la progresión.

Investigador principal: Stephen Sawcer, ChB, FRCP, MB, PhD, University of Cambridge, UK

Situación: completa.

Reuniendo a investigadores de 15 países distintos, el Consorcio Genético Internacional de EM (IMSGC, por sus siglas en inglés), ya ha utilizado los estudios genómicos de asociación para identificar más de 100 variaciones genéticas que influyen en el riesgo de desarrollar EM. Este proyecto está apoyando la identificación y preparación de ADN para un estudio amplio de genomas de la EM progresiva. Juntos, los miembros del consorcio han recogido ADN de 62.616 pacientes con EM. La información sobre el curso clínico (MSSS) de 41.758 de estos pacientes está disponible, y 8.969 de los que tienen más de 55 años y una duración de la enfermedad de más de 10 años. Cada grupo del IMSGC ha identificado sus pacientes con cursos benignos (MSSS<2.0) y severos (MSSS>8) de entre los pacientes mayores y con mayor duración de la enfermedad, obteniendo un total de 2.000 sujetos: 1000 benignos y 1000 severos. Hasta la fecha, se ha enviado a Cambridge, para su inclusión en el estudio genómico, ADN de 1251 de estos fenotipos individuales extremos. Además, se han enviado muestras a Miami (al centro de genotipado del consorcio) como anticipo de un análisis genómico completo de esas muestras.

Título del Proyecto: Terapia intratecal de anticuerpos monoclonales de la EM progresiva.

Investigador principal: Anders Svenningsson, Umeå University, Sweden

Situación: completo.

El equipo ha inscrito a 20 pacientes en una ensayo piloto de administración intratecal de rituximab y los primeros resultados de seguridad y viabilidad estarán disponibles en un futuro próximo. Los resultados preliminares publicados indican que incluso cantidades pequeñas de Rituximab por vía intratecal reducirían los linfocitos B periféricos casi inmediatamente y han suministrado información valiosa sobre la farmacocinéticas de las inyecciones intratecales.

Título del proyecto: Descubrimiento de marcadores para la EM progresiva primaria.

Investigador principal: Charlotte Teunissen, University Hospital Vrije Universiteit-VUMC, The Netherlands,

Situación: completo.

Este grupo investigó muestras de sangre de gente con diferentes tipos de EM para identificar la actividad de la enfermedad y los biomarcadores potenciales- o firmas moleculares- que diferenciarán la EM remitente-recurrente de la progresiva primaria, e identificarán qué distingue la progresión rápida frente a la lenta.

Hasta la fecha la secuenciación de las muestras de plasma del grupo inicial de muestra ha terminado y un potencial marcador que diferencia entre la progresión de la enfermedad lenta y la rápida y un grupo de potenciales marcadores que diferencia entre la aparición de la remitente y los sujetos sanos han sido identificados. Están planificados más análisis y validaciones.

Título del proyecto: La inflamación como inductor de la disfunción mitocondrial y su neurodegeneración asociada en EM.

Investigador principal: Jack van Horssen, VU University Medical Center, The Netherlands

Situación: completo.

El proyecto tiene como objetivo indagar en los procesos inflamatorios y los mediadores que ayudan a la disfunción mitocondrial y subsecuentemente a la neurodegeneración en la EM progresiva. El equipo analizó alteraciones neuronales mitocondriales en regiones de materia gris y encontró niveles reducidos de PGC1 α , un regulador mitocondrial central, cuando se compara con la apariencia normal de la materia gris. *In vitro*, el tratamiento condujo a una disminución de PGC-1 α , y a un incremento en la vulnerabilidad de las neuronas.

El equipo también investiga los signos de alteración mitocondrial en un nuevo modelo animal de EM. Este modelo mostró signos similares, relacionados con la pérdida de neuronas.

Estos datos apuntan a un mecanismo en el que mediadores pro-inflamatorios se difunden en el córtex y producen la subsecuente disfunción mitocondrial neuronal.

Título del proyecto: Ensayo longitudinal multicentro de IRM de difusión del tracto espinal cervical para EM progresiva

Investigador principal: Junqian Xu, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Situación: Ampliado para continuar la selección de participantes en el ensayo.