

MEMORIA

II ENCUENTRO PRESENCIAL DE LA RED ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN EN ELA

IX ENCUENTRO INTERNACIONAL DE LA ELA EN ESPAÑA

6 de octubre de 2025

Fundación Ramón Areces, Madrid

El **6 de octubre de 2025** se celebró una jornada de investigación en ELA que agrupó el **II Encuentro presencial de la Red Española de Investigación en ELA** y el **IX Encuentro Internacional de la ELA** en España, suponiendo un espacio de intercambio de conocimientos al que asistieron numerosos investigadores y demás profesionales y agentes relacionados con esta enfermedad.

ÍNDICE

II ENCUESTO PRESENCIAL DE LA RED ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN EN ELA	2
La Red Española de Investigación en ELA	
Objetivo del Encuentro	3
Destinatarios de este encuentro	
Comité Organizador	
Programa	5
Asistentes	
Evolución de la investigación en ELA	6
Polinización	9
Modelos	
Genética	10
Biomarcadores	12
Tratamiento	14
Epidemiología	16
Metabolismo	
Rapid fire	18
Bloque I. Metabolismo	18
Bloque II. Genética	21
Bloque III. Biomarcadores.	23
Bloque IV. Modelos.	25
Bloque V. Tratamiento.	27
Premios	29
Patrocinadores	33
IX ENCUESTO INTERNACIONAL DE LA ELA EN ESPAÑA	34
Visión general del estado del arte	
IA para datos genéticos y genómicos	35
Aprendizaje automático y análisis de datos para el desarrollo de moléculas	
Aprendizaje automático para el análisis del habla	36
Materiales	37

II ENCUENTRO PRESENCIAL DE LA RED ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN EN ELA

La Red Española de Investigación en ELA

En el Congreso Nacional de Investigación en Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en 2016 salió a la luz la necesidad de los investigadores de ELA de **establecer conexiones y colaboraciones** entre ellos, con el objetivo de promover un mayor conocimiento de la enfermedad y facilitar la resolución de problemas.

Desde la Fundación Luzón, al ser uno de nuestros principales objetivos el fomento de la investigación, se comenzó a organizar una **base de datos** de los investigadores españoles, así como **reuniones virtuales** de éstos, siendo la primera el 18 de mayo de 2022. En la actualidad, se continúan celebrando estas reuniones cada dos meses, llegando a contar con la presencia de más de 30 investigadores. Además, se ha trabajado y continuamos nuestra labor de facilitar las comunicaciones y colaboraciones entre ellos.

Debido a la magnitud que esta estructuración en red estaba consiguiendo, hasta la fecha online, se consideró necesario que organizáramos reuniones presenciales. El 28 y 29 de mayo de 2024 se celebró el **I Encuentro Presencial de la Red Española de Investigación en ELA**. El éxito de ese encuentro fue rotundo: contamos con la asistencia de más de 100 investigadores de todo nuestro país, unas encuestas de satisfacción abrumadoramente positivas y una petición de celebración de estas reuniones de forma anual. Todo ello, animó a la celebración de este **II Encuentro Presencial de la Red Española de Investigación en ELA**.

Objetivo del Encuentro

El objetivo principal de este encuentro es la generación, mantenimiento y mejora de estructuras colaborativas, entre investigadores clínicos y básicos, en el ámbito nacional español para el fomento de la investigación en ELA en diversos campos: biomarcadores, genética, tratamientos, modelos y epidemiología y factores de riesgo.

Otros objetivos secundarios son el fomento de la participación de los investigadores junior y en formación para que presenten la investigación de sus grupos y generen relaciones entre los mismos; facilitar el impulso del Registro Nacional de Pacientes con ELA; fomentar la divulgación científica entre los grupos de investigación en ELA y potenciar el crecimiento y consolidación de la Red Española de Investigación en ELA.

Destinatarios de este encuentro

Investigadores (sénior, junior, predoctorales, postdoctorales, asistentes de investigación y técnicos especialistas en laboratorio o anatomía patológica) de laboratorios donde se realice investigación en ELA, que formen parte de la Red y hayan asistido a otras actividades de la misma o que tengan interés por empezar a formar parte de esta

Investigadores (sénior, junior, predoctorales, postdoctorales y técnicos) de laboratorios donde, aunque actualmente no se realice investigación en ELA, estén interesados en el fomento de la investigación en esta enfermedad de forma colaborativa, o porque estén comenzando a abrir una nueva línea de investigación en ELA.

Profesionales de la salud (neurólogos, neumólogos, enfermeras, trabajadores sociales, fisioterapeutas, nutricionistas, otorrinolaringólogos, cirujanos digestivos, terapeutas ocupacionales, psicólogos, etc.) con interés en la ELA, en la investigación encaminada a mejorar la calidad de vida de los pacientes y en la búsqueda y prueba de tratamientos efectivos que contrarresten el progreso de la enfermedad.

Comité Organizador

- **Alberto García Redondo** – Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario 12 de Octubre “i+12”, Madrid
- **Rosario Osta Pinzolas** – CIBERNED-IISA-Universidad de Zaragoza, Zaragoza
- **Mónica Povedano Panades** – Hospital de Bellvitge, Barcelona
- **Juan Francisco Vázquez Costa** – Hospital La Fe, Valencia
- **Miguel Ángel Rubio** – Hospital del Mar, Barcelona
- **Carmen María Fernández Martos** – Universidad CEU-San Pablo, Madrid
- **Raquel Barajas Azpeleta** – Fundación Francisco Luzón, Madrid



Programa

PROGRAMA

LUNES 6 DE OCTUBRE

Lugar: Fundación Ramón Areces en Madrid (C. de Vitruvio, 5)




II ENCUESTRO RED ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN EN ELA

- 09:30 - 10:00 Inauguración
- 10:00 - 10:30 *Speed dating*
Presentación de IPs
- 10:30 - 11:15 *Pósteres. Rapid fire*
Presentaciones de 2 minutos
- 11:15 - 13:15 *Polinización*
Debate sobre el estado actual, problemas y soluciones en distintas temáticas
- 13:15 - 14:00 *Pósteres. Rapid fire II*
- 14:00 - 15:00 Comida
- 15:00 - 16:00 Conclusiones, premios y clausura
- 16:00 - 16:30 Pausa para el café

IX ENCUESTRO INTERNACIONAL DE LA ELA EN ESPAÑA

- 16:30 - 16:45 Inauguración
- 16:45 - 19:15 Ponencias y mesa de debate
 - 16:45 - 17:00 Visión general del estado del arte
 - 17:00 - 17:30 IA para datos genéticos y genómicos
 - 17:30 - 18:00 Aprendizaje automático y análisis de datos para el desarrollo de moléculas
 - 18:00 - 18:30 Aprendizaje automático para el análisis del habla
 - 18:30 - 19:15 Mesa de debate
- 19:15 Cierre de la jornada






Asistentes

Conseguimos reunir a más de 100 asistentes de toda España:

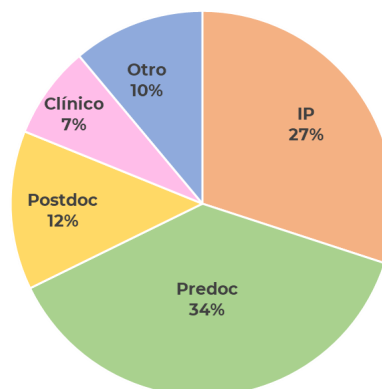
Comunidad autónoma

Comunidad de Madrid
Cataluña
País Vasco
Andalucía
Aragón
Galicia
Cantabria
Canarias
Comunidad Valenciana
Extremadura

Comunidad autónoma

55
26
9
8
7
2
2
2
2
1

Perfil profesional

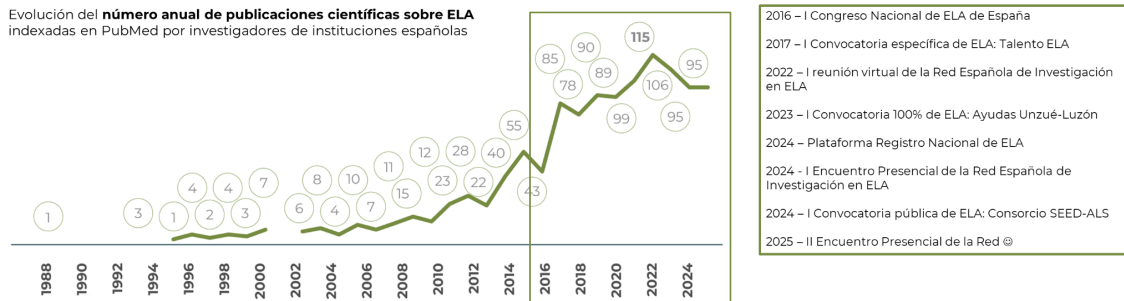


Evolución de la investigación en ELA

Como parte de la inauguración del evento, hicimos un repaso de la **evolución de la investigación en ELA a nivel nacional**.

Desde el año 2016 ha habido un notable **aumento de las publicaciones** de artículos científicos españoles en relación a la ELA, coincidiendo con el I Congreso Nacional de la ELA en España (2016), la aparición de la primera convocatoria específica de ELA (Talento ELA) (2017), el inicio de las reuniones virtuales de la Red (2022), las ayudas Unzué-Luzón (2023), el inicio del Registro Nacional de ELA (2024) y las reuniones presenciales de la Red (2024).

Evolución del **número anual de publicaciones científicas sobre ELA** indexadas en PubMed por investigadores de instituciones españolas

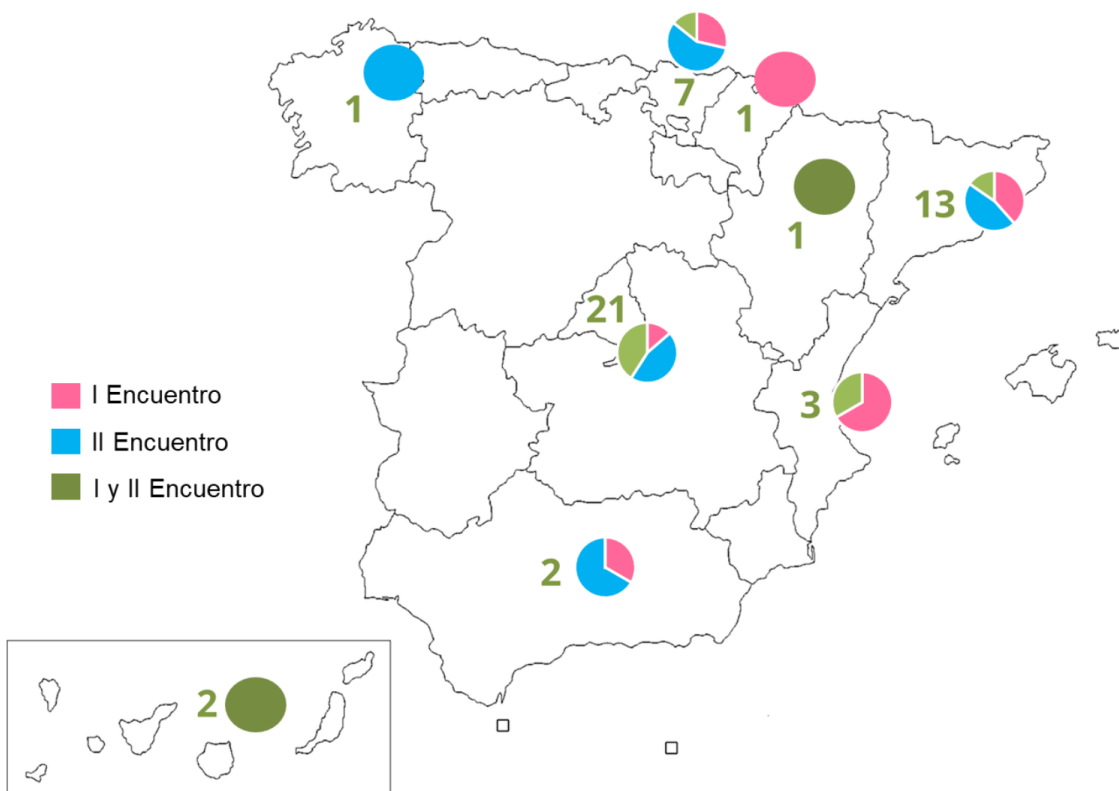


Fuente: Observatorio de la ELA (2024)

Otro indicador de los avances en investigación dentro de esta enfermedad, es el **aumento de la calidad de los proyectos** de ELA presentados a convocatorias competitivas. Se ha observado que en los últimos años la nota media de los proyectos de ELA de la convocatoria Health Research de Fundación “la Caixa” ha aumentado considerablemente, siendo el proyecto ganador de la convocatoria de los dos años anteriores un proyecto de investigación en ELA.

Speed Dating

Presentamos un mapa de los **investigadores principales asistentes a los encuentros** presenciales, indicando su distribución geográfica:



A continuación se detalla una lista de los **grupos de investigación asistentes a este II encuentro**:

- Andalucía:
 - Cintia Roodveldt, CABIMER-Universidad de Sevilla
 - David Pozo Pérez, CABIMER-Universidad de Sevilla
 - Carmen Paradas, Instituto de Biomedicina de Sevilla*
 - Lucía Martín Banderas, Universidad de Sevilla*
- Aragón:
 - Rosario Osta Pinzolas, Universidad de Zaragoza
- Canarias:
 - Abraham Acevedo Arozena, Hospital Universitario de Canarias
 - Helena Pérez Pérez, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC)

- Cantabria:
 - Javier Riancho Zarrabeitia, IDIVAL

- Cataluña:
 - Alberto Ortega, Universidad de Barcelona - IDIBELL
 - Antonio Martínez Yelamos, IDIBELL*
 - Benedetta Bolognesi, IBEC
 - Manuel Portero Otín, IRB Lleida - Universitat de Lleida*
 - Maria Angel Lanuza, Universidad Rovira i Virgill
 - Michael J Edel, UAB Institute of Neuroscience
 - Miguel Angel Rubio Perez, Hospital del Mar Research Institute
 - Monica Povedano Panades, IDIBELL
 - Pablo Villoslada, HMRIB*
 - Raúl Juntas Morales* - Jose Manuel Vidal Taboada, Vall d'Hebron Institut de Recerca-VHIR
 - Rubén López Valés, Universidad Autónoma de Barcelona
 - Victoria Ayala, IRBLleida*

- Comunidad Valenciana:
 - Juan Francisco Vázquez Costa, IIS/Hospital La Fe

- Extremadura:
 - José Manuel Fuentes Rodríguez, CIBERNED / INUBE*

- Galicia:
 - Francisco Campos Pérez, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS)*

- Madrid:
 - Aitana Sogorb-Esteve, Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía - Fundación CIEN
 - Alberto García Redondo, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre
 - Ana Martínez Gil, Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas- CSIC*
 - Carmen M. Fernández Martos, Universidad CEU-San Pablo
 - Carolina Alquézar Burillo, Instituto de investigación del Hospital 12 de Octubre
 - Concepción Alicia Monje Micharet, Universidad Carlos III de Madrid

- Estela Area Gomez, Centro de Investigaciones Biológicas “Margarita Salas”
 - Fernando Bartolomé, 12 de Octubre Research Institute
 - Francisco Javier Martín Sánchez, Hospital Enfermera Isabel Zendal
 - Javier Mascías, Hospital La Paz/Carlos III
 - Javier Oroz, IQF-CSIC
 - Jesús Esteban Pérez, Hospital Universitario 12 de Octubre
 - Jose Ramon Naranjo, Centro Nacional de Biotecnología CSIC
 - Natalia Arias, Universidad Antonio de Nebrija
 - Oscar Fernandez-Capetillo, CNIO
 - Silvia Corrochano Sanchez, Hospital Clínico San Carlos
 - Valle Palomo, IMDEA Nanociencia
- País Vasco:
 - Adolfo López de Munain, Hospital de Donostia*
 - Lorea Blázquez, IIS Biogipuzkoa
 - Montse Arrasate Iragui, Biobizkaia
 - Raul Perez-Jimenez, CIC bioGUNE
 - Sonia Alonso Martín, Biogipuzkoa HRI
 - Tomás Aragón, Biobizkaia

* Grupos de investigación de los cuales asistieron representantes, pero no el investigador principal.

Polinización

Se dividió a la audiencia en 6 grupos equilibrados en cuanto a la distribución geográfica de los participantes. 3 de los grupos estaban formados por investigadores principales y neurólogos y los otros 3 por estudiantes, predocs, postdocs y otros perfiles. Se debatió sobre los siguientes temas:

Modelos (moderado por Carolina Alquézar y Abraham Acevedo)

Se abordaron los retos, oportunidades y necesidades actuales en el uso de modelos experimentales para el estudio de la ELA, destacando la selección adecuada de modelos, la importancia de la colaboración interdisciplinar, y la creación de estructuras que favorezcan la colaboración entre investigadores. Las principales conclusiones de esta mesa de debate fueron las siguientes:

1. Importancia de la selección e integración de modelos experimentales.

No existe un modelo único ni perfecto para el estudio de la ELA. Cada modelo ofrece ventajas y limitaciones que deben conocerse y aprovecharse de forma estratégica. La clave está en seleccionar el modelo más adecuado según la pregunta de investigación, priorizando su relevancia biológica, su escalabilidad y su aplicabilidad. Asimismo, las diferencias entre modelos no deben interpretarse como un obstáculo, sino como una oportunidad para obtener una visión más completa y matizada de la enfermedad. Integrar diferentes modelos en la investigación permite interpretar los resultados con mayor rigor y avanzar hacia una comprensión más profunda y traslacional de la ELA.

2. Necesidad de la colaboración entre investigadores para avanzar en la investigación sobre la ELA.

La traslación efectiva de los resultados obtenidos mediante la experimentación básica a la práctica clínica requiere colaboración, comunicación y el uso coordinado de diferentes enfoques experimentales. La colaboración entre investigadores básicos que usan diferentes modelos e investigadores clínicos con acceso a datos y muestras de pacientes es esencial para generar hallazgos con verdadera relevancia traslacional.

3. Propuesta de creación de una red nacional de modelos de ELA.

Se propone establecer subgrupos dentro de la Red Española de Investigación en ELA que integren investigadores especializados en el uso de modelos específicos (por ejemplo, muestras de pacientes, modelos animales o cultivos derivados de iPSC). Esto facilitará la colaboración entre investigadores y el intercambio de recursos, acelerando así la obtención de resultados y su traslación a los pacientes.

Genética (moderado por Ylenia Jabalera y Alberto García)

1. Nuevos hallazgos genéticos

Se destacó el creciente valor de las biopsias de médula espinal, comparadas con sangre y otros tejidos, para el estudio de fenómenos de mosaicismo. Se subrayó la importancia de la validación patogénica

de alteraciones genéticas mediante diferentes modelos de enfermedad (celulares, multicelulares, organoides o modelos animales). Además, se planteó la necesidad de incorporar nuevos factores en el análisis genético, como la geografía o la respuesta del sistema inmunitario.

2. Factores de riesgo y protectores

El hallazgo de factores genéticos de riesgo requiere grandes bases de datos, incluyendo algunas de población control como la del proyecto “100.000 Genomas” de Gran Bretaña.

Se habló sobre la posible predicción del riesgo de padecer ELA esporádica. Se destacó el desarrollo de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) y el estudio de factores poligénicos tanto en formas familiares como esporádicas.

Otros puntos tratados fueron el estudio de factores protectores que expliquen la penetrancia incompleta de algunas mutaciones y la identificación de variantes protectoras que puedan servir como dianas terapéuticas. También se discutió la relación entre genética y microbiota intestinal, así como el posible papel del cromosoma Y en la herencia ligada al sexo.

3. Relación genotipo–fenotipo

Se resaltó la importancia de estudiar variaciones del ADN que influyen en el desarrollo fenotípico y de identificar rutas metabólicas comunes implicadas en la enfermedad, tanto del metabolismo primario como secundario, en relación a la ELA esporádica y familiar.

Se señaló como prioritario avanzar en el estudio de las variantes de significado incierto (VUS) y en la reclasificación de la enfermedad gracias a la complejidad epigenética. También se habló sobre la influencia que pueden tener el exposoma y la localización geográfica sobre la genética.

También se incidió en el uso de bases de datos públicas de transcriptómica global.

4. Aplicación de la genética en la práctica clínica

La genética se presenta como una herramienta clave para la estratificación de pacientes en ensayos clínicos y como biomarcador

diagnóstico, pronóstico y farmacodinámico. Se discutió cómo abordar las VUS en la clínica asistencial, mencionando el papel de la inteligencia artificial como posible herramienta para aclarar su penetrancia y patogenicidad.

Se planteó la necesidad de realizar estudios genómicos a todos los pacientes y reclasificarlos de acuerdo con estos análisis, promoviendo una clasificación dinámica de las variantes de significado incierto con los nuevos análisis.

5. Epigenética

Se subrayó la relevancia de los estudios epigenéticos, en particular de los microARNs, así como su relación con el medio ambiente. La complejidad epigenética se perfila como un elemento clave para redefinir la clasificación de la enfermedad.

6. Estudios etiopatogénicos (mecanismos)

Se discutieron mecanismos de expresión, acción y regulación proteica vinculados a la genética, así como los procesos de generación y reparación de daños en el genoma, hablándose de genes implicados y su influencia. Se señaló la importancia de profundizar en el papel del sistema inmunitario en la progresión de la enfermedad.

7. Propuestas importantes y necesarias

Entre las conclusiones más destacadas, se identificaron varias prioridades para avanzar en el campo de la genética en ELA:

- Fomentar la colaboración internacional.
- Asegurar un acceso universal y estandarizado a los datos genéticos.
- Impulsar terapias personalizadas.
- Crear registros grandes.
- Estudiar nuevos genes implicados en la enfermedad.
- Integrar el uso de la inteligencia artificial en este ámbito.
- Participar en estudios de grandes bases de datos y registros, como el proyecto MinE, debido a la falta de pacientes al ser una enfermedad rara.

Biomarcadores (moderado por Lorea Blázquez y Rosario Osta)

En la actualidad, existen varias limitaciones por las cuales no existe un buen biomarcador diagnóstico, pronóstico y de respuesta al tratamiento en la ELA. Una de las limitaciones más comentadas y compartidas entre todos los grupos es la heterogeneidad de la enfermedad. El diagnóstico de ELA incluye un grupo de pacientes altamente heterogéneo desde un punto de vista genético y clínico, y esta es una clara limitación para identificar un buen biomarcador.

En cuanto a la necesidad de un biomarcador, los asistentes priorizan biomarcadores pronósticos y de respuesta a tratamiento. A nivel diagnóstico, la necesidad es de biomarcadores en periodos tempranos de la enfermedad, incluso presintomáticos.

Otro tema de debate con los distintos grupos fue la aproximación que se debería usar para encontrar uno o varios buenos biomarcadores. Eran dos las estrategias que se plantearon, por una parte, si se deberían combinar uno o pocos biomarcadores de gran sensibilidad o si, por el contrario, debería utilizarse una aproximación ómica y más agnóstica. Parte de los asistentes consideraban más interesante centrarse en la selección de unos pocos biomarcadores e implementar un modelo matemático, debido a la limitación que supone el análisis de datos de las ómicas. A pesar de la existencia y ayuda que puede suponer la Inteligencia Artificial, hay que tener en cuenta la limitación que supone la necesidad de entrenar el modelo. Además, existe ya una amplia literatura ómica. Sin embargo, debemos analizar por qué seguimos sin identificar biomarcadores —o paneles— realmente trasladables a la práctica clínica. Es decir, aún estamos en la fase de descubrimiento de un biomarcador robusto. También se planteó el uso de los biomarcadores de imagen, en particular los que permitan identificar la patología TDP-43 en los pacientes en tiempo real. Por último, se consideró que el marcador ideal sería uno digital, tal como se utiliza en algunos tipos de cáncer, pero eso por el momento no es posible.

En cuanto al tejido o fluido de partida, y teniendo en cuenta que el tejido diana es inaccesible- o sólo abordable con procedimientos muy invasivos- hay acuerdo en que los biomarcadores deben estar accesibles en biofluidos.

Otro aspecto discutido en varios de los grupos, es la utilidad de los modelos animales frente a muestras humanas. Los modelos animales permiten obtener muestras de mayor calidad y en distintos estadios

de la enfermedad, pero tienen limitaciones de traslación de los resultados a muestras de pacientes. Idealmente, necesitamos muestras humanas procedentes de estudios de cohortes longitudinales, aunque en muchos de estos estudios las muestras disponibles se limitan a plasma o sangre periférica y sabemos que el líquido cefalorraquídeo puede ser un biofluido más sensible.

Las principales limitaciones identificadas para la búsqueda de un buen biomarcador incluyen:

1. La heterogeneidad de la enfermedad. Como se ha comentado antes, la ELA incluye a un grupo de pacientes altamente heterogéneo desde un punto de vista genético y clínico.
2. Acceso a muestras: Dificultad para acceder a un número elevado de muestras de pacientes. La ELA es una enfermedad heterogénea y rara, pero si pudiéramos acceder a más muestras de pacientes (la mayor parte de los pacientes quieren donar), avanzaríamos más rápido. Sería necesario conocer y corregir, estableciendo buenos protocolos, las dificultades que existen para la donación de tejido cerebral.
3. Económicas: diversos estudios han puesto de manifiesto la utilidad del neurofilamento como un buen marcador pronóstico y de respuesta a tratamiento en la ELA, aun siendo un biomarcador general de neurodegeneración. Aun así, no está implementado en la práctica clínica, y se detectaron diferencias por regiones/hospitales en cuanto a su implementación.
4. Reproducibilidad de los biomarcadores: es escasa, ya que existen limitaciones en la estandarización de recogida y procesamiento de muestras.
5. Normativas: existen limitaciones legales para acceder a los datos ómicos de biomarcadores generados en el contexto de la asistencia sanitaria. Esta información sería de gran utilidad para futuros proyectos de investigación.
6. Desconocimiento del mecanismo de la enfermedad, siendo necesaria mayor investigación básica.

De cara a un futuro, para lograr un biomarcador realmente útil en ELA es necesario avanzar en la gestión de la donación de muestras post-mortem, la estandarización en la recogida de muestras, implementar tecnologías que sean transferibles a la práctica clínica en

todo el territorio nacional, reducir las barreras normativas e incrementar el conocimiento de la enfermedad. Con estas mejoras es posible que pueda trasladarse más fácilmente a la clínica y pueda desarrollarse un panel de biomarcadores específico para los diferentes grupos de ELA que se describen a nivel clínico y genético.

Tratamiento (moderado por Miguel Angel Rubio y Jose Ramón Naranjo)

Se trataron tres puntos principales en la mesa de tratamiento:

1. Estrategias para el traslado de los hallazgos preclínicos a la clínica

Se debatió sobre estrategias concretas que podrían ayudar a que los hallazgos preclínicos se traduzcan en verdaderos éxitos clínicos en la ELA. Es necesario validar los resultados en múltiples modelos, así como homogeneizar protocolos de trabajos con los modelos entre los distintos laboratorios. No va a existir un modelo que valga para todo, los organoides también tienen limitaciones.

Hay que intentar asemejar las condiciones de experimentación del modelo animal al humano, en un entorno menos aséptico y utilizando una exposición a factores más “humanos”. Aunque esto complique la experimentación, la haría más realista.

Hay que evitar redundar en vías ya exploradas en humanos que no hayan tenido éxito en el pasado.

Respecto a la ELA esporádica, se podrían plantear modelos con diferentes fenotipos para afrontar la heterogeneidad de la enfermedad.

Para la estratificación de pacientes de cara a ensayos clínicos, no habría que hacerlo tratando de buscar resultados significativos de ALSFRSR, sino intentando ajustar la cohorte seleccionada lo máximo posible al modelo usado. Sería mejor trasladar a la cohorte de pacientes más aproximada al modelo utilizado en el laboratorio que utiliza un modelo más general de ELA.

También habría que mejorar el fenotipado de las muestras que se envían a los laboratorios.

Más allá de estrategias moleculares, también hay que trabajar hacia la búsqueda de factores modificables (dieta, ejercicio físico) e implementarlos en el laboratorio.

2. Posible uso de terapias combinadas o *multitarget*

Al tratarse la ELA de una enfermedad compleja, un posible planteamiento de cara al tratamiento es el avance hacia ensayos que permitan evaluar terapias combinadas o *multitarget*. Sin embargo, esto tiene distintas implicaciones para las investigaciones en fase preclínica (básica) o clínica al tratar de llevarlo a la práctica.

El cocktail de moléculas tiene más sentido para la mayoría de pacientes, es decir, en aquellas formas no genéticas de la enfermedad.

La medicina personalizada podría utilizarse para abordar diferentes mecanismos, como ya se hace en cáncer. No obstante, esto no está exento de retos relacionados con la seguridad.

Se plantea también el uso de moléculas promiscuas (una única molécula con diferentes dianas), lo que también plantea problemas debido a la complejidad derivada de la química de estas moléculas.

3. Posibles dianas para la generación de nuevas terapias

Más allá de los genes causales en formas familiares concretas (como *SOD1* o *FUS*), existen otras potenciales dianas moleculares o mecanismos para las cuales se podrían diseñar terapias. Algunos de los ejemplos más escuchados son TDP-43, metabolismo del RNA, autofagia, mejora de la proteostasis, neuroinflamación etc.

Las formas genéticas parecen las más viables de cara a obtener un tratamiento eficaz. Para la ELA esporádica, puede que el enfoque centrado exclusivamente en TDP-43 no sea suficiente.

Es fundamental ahondar en factores modificables y sondear vías implicadas en el envejecimiento. También habría que trabajar en estrategias de prevención de la enfermedad.

Epidemiología (moderado por Mónica Povedano y Javier Riancho)

Las principales conclusiones de la mesa de epidemiología fueron las siguientes:

- 1) Faltan registros y cohortes con información recogida de forma sistemática y prospectiva y con una amplia cobertura del territorio nacional.
- 2) Existe una gran dificultad para trasladar los resultados de las investigaciones epidemiológicas a la ciencia básica debido a distintos

motivos, como las relaciones temporales no reproducibles, ausencia de buenos modelos holísticos de enfermedad y necesidad de simplificación en experimentos básicos.

3) Hay una dificultad para estandarizar exposiciones y factores de riesgo ambientales en el sentido de que a la ELA se puede llegar a través de "distintos caminos".

4) Es importante descifrar factores de riesgo genéticos y su interacción con las exposiciones ambientales.

Metabolismo (moderado por David Pozo y Estela Area)

Las observaciones llevadas a cabo desde diversas aproximaciones tanto experimentales como en la práctica clínica ponen de manifiesto diversas evidencias en las que se constata que las alteraciones en el metabolismo energético desempeñan un papel importante en el desarrollo de la ELA. Estas evidencias no implican *sensu stricto* que la ELA sea una enfermedad metabólica al uso.

Desde el punto de vista clínico, en las personas con ELA, el metabolismo energético está alterado en muchas ocasiones, lo que puede ir acompañado de pérdida de peso y de un procesamiento no canónico del metabolismo de los lípidos, factores que probablemente contribuyen al avance de la enfermedad.

Se reconoce la necesidad desde el punto de vista de la actividad investigadora, e independientemente de los modelos de trabajo implicados, que este aspecto de alteración de la homeostasia energética se contemple como posible marco de comprensión de fenómenos aparentemente desconectados. Entre otras razones, los problemas en el uso de la energía no solo afectan a células concretas, sino a tejidos enteros y a la interconexión de los mismos. Debemos, en este sentido, tener una visión lo más integradora y holística posible cuando abordamos mecanismos de acción relacionados con la fisiopatología de la ELA. Siempre teniendo en cuenta que aún no podemos afirmar formalmente si estos cambios metabólicos son únicamente una consecuencia del daño neurológico o si también participan activamente en el inicio y la progresión de la enfermedad. En este sentido, tanto los estudios sobre la vulnerabilidad de diversas neuronas a estas alteraciones metabólicas como los mecanismos de comunicación entre diversos tejidos relacionados con la gestión energética podrían ayudar a entender la diversidad en la presentación clínica de la ELA.

Desde el punto de vista de gestión clínica se reconoce la necesidad de poder incorporar de forma rutinaria en la historia clínica de los pacientes datos relacionados con su actividad metabólica y aquellos derivados de su historial dietético.

Rapid fire

Durante las dos sesiones de pósters, los investigadores predoctorales y postdoctorales expusieron sus trabajos a modo de presentación oral con 2 minutos máximos de duración de la exposición. Las presentaciones se dividieron en 5 bloques temáticos, y en total, se presentaron 30 trabajos científicos, divididos en:

BLOQUE I. METABOLISMO

1. El tejido adiposo blanco presenta disfunción patológica en el modelo murino TDP-43A315T de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Cristina Benito-Casado¹, Esther Durán-Mateos², Águeda Ferrer-Donato¹, Carmen M. Fernandez-Martos^{1,3}

¹Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad CEU-San Pablo, Madrid (España). ²Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Medicina, Universidad CEU-San Pablo, Madrid (España). ³Wicking Dementia Research and Education Centre, University of Tasmania, Tasmania (Australia).

Hemos observado mediante histología, proteómicas y técnicas de biología molecular que el tejido adiposo blanco está alterado patológicamente en ratones TDP-43A315T en edades tempranas, antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad.

2. La proteinopatía de TDP-43 altera el equilibrio de la membrana entre el colesterol y los éter fosfolípidos

Miriam Ceron-Codorniu, Anna Fernàndez-Bernal, Marta Santacreu-Vilaseca, Natalia Mota-Martorell, Joaquim Sol, Pascual Torres, Laia Fontdevila, Mariona Jové, Reinald Pamplona, Manuel Portero-Otín

Fisiopatología Metabólica, Universitat de Lleida-IRBLleida, Lleida, Catalunya

En este estudio se analizaron mediante lipidómica dirigida muestras humanas y modelos celulares de proteinopatía de TDP-43. Los resultados muestran que la disfunción de TDP-43 altera los niveles de colesterol y éter fosfolípidos dando lugar a alteraciones en la fluidez de la membrana.

3. Análisis de las alteraciones lipídicas en el modelo murino hSOD1G93A y su uso como diana terapéutica

Luis C Fernández-Beltrán^{1,2}, Irene Jiménez-Coca¹, Juan Miguel Godoy-Corchuelo¹, Irene García-Toledo¹, Laura Fernández-Hernández¹, Silvia Corrochano¹

¹Neurological disorders group, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, España. ²Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.

El modelo murino hSOD1G93A presenta desde estadios iniciales en la médula espinal alteraciones en el metabolismo de lípidos. El uso de moduladores farmacológicos de estas alteraciones mejora la progresión, la funcionalidad motora y la supervivencia.

4. MOK, una nueva quinasa de señalización en las respuestas microgliales y la neuroinflamación, con implicaciones en la ELA

Raquel García-García, Sabine M. Vernon, Lucía Silvera-Carrasco, Carlos Gómez-Navas, Daniel Tejada-Moreno, Abraham Acevedo-Arozena, David Pozo, Cintia Roodveldt

“Immune Signaling in Neurodegenerative Diseases” Lab CABIMER (Centro de Biología Molecular y Medicina Regenerativa) – Universidad de Sevilla, Andalucía

Nuestro grupo ha identificado a MOK como mediador de respuestas microgliales vía BRD4 con implicaciones en la ELA. Resultados in vitro e in vivo revelan nuevos componentes del eje MOK-BRD4 en la ELA y la inflamación del SNC.

5. Intervenciones dietéticas como estrategia terapéutica en ELA y DFT: evidencia preclínica en un modelo TDP-43 proteinopatía

Juan Miguel Godoy-Corchuelo¹, Irene García-Toledo¹, Zeinab Ali¹, Luis Carlos Fernández-Beltrán², Irene Jiménez-Coca¹, Laura Fernández-Hernández¹, Pablo Bascuñana³, Jordi A. Matias-Guiu¹, Elizabeth Fisher^{4,5}, Tom Cunningham⁴ and Silvia Corrochano¹

¹Neurological disorders group, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, España. ²Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España. ³Brain Mapping Group, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, Madrid, España. ⁴Mary Lyon Centre at MRC Harwell, Harwell, OX11 0RD, UK. ⁵UCL Queen Square Motor Neuron Disease Centre, Department of Neuromuscular Diseases, UCL Queen Square Institute of Neurology, UCL, London, WC1N 3BG, UK.

La dieta modula la neurodegeneración en proteinopatías de TDP-43 (ELA/DFT). En un modelo murino, restricción calórica y dieta alta en grasas mejoran funciones cognitivas y motoras, evidenciando el potencial terapéutico de intervenciones metabólicas.

6. Estudio del papel modificador de diferentes dietas en las alteraciones cognitivas y motoras ocasionadas por la mutación FusΔ14 en un modelo murino fisiológico

Javaloyes García , Karen; Godoy Corchuelo, Juan Miguel; García Toledo , Irene; Marcos Macías, Elena; Guo Shen, Javier; Jiménez Coca , Irene; Jiménez Rodríguez , Jesús; Bascuñana Almarcha, Pablo; Corrochano , Silvia

Hospital Clínico San Carlos, IdISSC

Mutaciones en FUS causan ELA juvenil con variabilidad clínica. En un modelo murino FusΔ14, la dieta rica en grasas aumentó peso pero agravó déficits cognitivos y crisis epilépticas, mostrando interacción gen-nutrición en la progresión.

7. La riboregulación de la autofagia mediada por los VaultRNA está alterada en la ELA: Rol de TDP-43

Santiago Rico-Rios¹, Miriam Ceron-Codorniu¹, Pascual Torres¹, Victoria Ayala¹, Pol Andrés-Benito^{2,3}, Sammra Maqsood¹, Francesca Baroffio¹, Mònica Povedano⁴, Isidro Ferrer^{5,6}, Reinald Pamplona¹, Manuel Portero-Otin^{1,7}

¹Metabolic Pathophysiology Research Group, Dept of Experimental Medicine, University of Lleida-IRBLleida, Avda Rovira Roure, 80 E25196 Lleida, España.

²Cognition and Behaviour Research Group, IRBLleida, Avda Rovira Roure, 80 E-25196 Lleida, España. ³Network Centre of Biomedical Research of Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Institute of Health Carlos III, L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, España. ⁴Neurology and Neurogenetics Group - Neuroscience Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, España.

⁵Department of Pathology and Experimental Therapeutics, University of Barcelona, Gran Via de l'Hospitalet, 199 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ⁶Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, Barcelona, España. ⁷A quien se debe dirigir la correspondencia (manuel.portero@udl.cat)

La pérdida de función de tdp-43 dirige a las células hacia un fallo de la respuesta autofágica. Aquí, identificamos a los vaults RNAs -reguladores de la función de p62- como targets selectivos de la disfunción de tdp-43.

8. ADNP (Activity-Dependent Neuroprotective Protein) como regulador homeostático de la microglía: implicaciones en la ELA

Lucía Silvera-Carrasco^{1,2}, Raquel García-García^{1,2}, Daniel Tejada-Moreno¹, Alejandro Martín-Montalvo¹, Ignacio G. Lopez-Cepero¹, Raul V. Duran¹, Román González-Prieto¹, Haley Vecchiarely³, Marie-Eve Tremblay³, Illana Gozes⁴, Jose Carlos Reyes¹, Cintia Roodveldt^{1,2}, David Pozo^{1,2}

¹CABIMER-Centro de Biología Molecular y Medicina Regenerativa, Sevilla, España. ²Departamento de Bioquímica Médica, Biología Molecular e Inmunología, Universidad de Sevilla, España. ³Division of Medical Sciences and Institute on Aging and Lifelong Health, University of Victoria, Victoria, British Columbia, Canada. ⁴Department of Human Molecular Genetics and Biochemistry, Faculty of Medical and Health Sciences, Adams Super Center for Brain Studies and Sagol School of Neuroscience, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Identificamos a la proteína ADNP como uno de los reguladores de los estados homeostáticos de la microglía, célula clave en la neuroinflamación que acompaña a la ELA. Estudiamos su papel en la progresión de la enfermedad y su potencial implicación en la neurodegeneración.

BLOQUE II. GENÉTICA

9. Expresión alterada de proteínas relacionadas con la sarcopenia en el músculo esquelético: Impacto del envejecimiento y mutaciones SOD1G93A asociadas a ELA

Paula Aparicio, Gabriella Dobrowolny, Martina Lupoli, Tresa López-Royo, Antonio Musarò, Raquel Manzano*, Rosario Osta*

Laboratorio LAGENBIO, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Aragón, España *Ambas autoras contribuyen por igual.

El estudio analiza cómo el envejecimiento y la mutación SOD1G93A (relacionada con ELA) afectan la expresión de ocho genes asociados a sarcopenia en músculo esquelético. Se observa una regulación temprana y transitoria similar en ambos procesos, sugiriendo mecanismos convergentes.

10. Terapia personalizada de ELA mediante sistemas sintéticos de edición genética

Claudia Carrascal Vento^{1,2} Alberto García Redondo¹, Raúl Pérez Jiménez²

¹Instituto de Investigación Hospital 12 de octubre, ²CIC BioGUNE

Implementamos un sistema sintético de edición genética ancestral para ELA familiar, corrigiendo mutaciones SOD1 y

TARDBP en líneas celulares inmortalizadas mediante base editing, acercándonos a terapias curativas.

11. Sitios de contacto retículo endoplasmático-mitocondria en fibroblastos de pacientes ELA: proyecto SEED-ALS

Foronda H^{2,3}., José Manuel Fuentes Rodríguez^{1,2,3}, Patricia Gómez-Suaga^{1,2,3}, SEED-ALS Consortium

¹Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Genética, Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas-Instituto de Salud Carlos III (CIBER-CIBERNED-ISCIII), Madrid, España. ³Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), Cáceres, España.

Caracterización de las interacciones retículo endoplasmático-mitocondria usando Ensayos de Ligación por Proximidad (PLAs), analizando pares de proteínas en fibroblastos humanos de pacientes de ELA para una evaluación cuantitativa del estado de las MAMs

12. Expansión de C9orf72 y riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes y tumores

Pilar H García-Casanova; F. Javier Cabello Murgui; David Hervás Martínez; Juan F Vázquez-Costa

Unidad de ELA, Grupo de Patología Neuromuscular y Ataxias, Instituto de Investigación Sanitaria la Fe (Valencia)

La expansión C9orf72 se asocia con mayor prevalencia de tumores y enfermedades autoinmunes. En nuestra cohorte, los portadores presentaron mayor riesgo y agrupación temporal de estas comorbilidades en torno al inicio de síntomas motores.

13. Mutagénesis exhaustiva de la proteína SOD1 de la ELA para mapear el impacto de las mutaciones en su abundancia y en la formación de dímeros

Tomás Quiroga, Benedetta Bolognesi

Grupo "Protein phase transitions in health and disease", Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), Barcelona.

Hemos mapeado exhaustivamente todas las mutaciones posibles del SOD1 mediante un escaneo mutacional profundo, revelando que, si bien muchas reducen tanto la abundancia como la dimerización, algunas alteran específicamente la unión,

lo que ofrece información sobre los mecanismos patogénicos de la ELA.

14. Ribosomopatías como nexo entre envejecimiento y neurodegeneración

Anabel Saez-Mas, Guillermo de la Vega-Barranco, Amin El-Manchoud, Vanesa Lafarga, Óscar Fernández-Capetillo

Inestabilidad Genómica, CNIO (Madrid)

Mostramos que péptidos de C9 en ELA causan un fenotipo tipo ribosomopatía con estrés nucleolar y acumulación de proteínas ribosomales libres. Este patrón aparece también con otras mutaciones, toxinas ambientales y envejecimiento, proponiéndolo como nexo entre edad y neurodegeneración.

BLOQUE III. BIOMARCADORES.

15. Neuroinflamación dependiente de la edad y la región del SNC en el modelo murino C9ORF72 de ELA

Javier Benítez-Verguizas¹, Laura Mañas¹, Natalia Arias^{1,2,3}

¹Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Grupo "Brain and Behavior", Universidad Nebrija, Madrid, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España. ³INEUROPA, Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias, Plaza Feijoo s/n, Oviedo, España.

En un modelo murino de ELA C9orf72, los cambios neuroinflamatorios dependen de la región y la edad. La corteza prefrontal y el hipocampo fueron más vulnerables que la médula espinal, destacando la IL1 β y al TNF α como moduladores clave.

16. El estado hormonal determina los perfiles de biomarcadores en el LCR de pacientes con ELA

A. Caravaca Puchades¹⁻³, S. Roca-Pereira^{2,3}, R. Hernández Iglesias¹, R. Domínguez Rubio¹, L. Pallarés Gayo¹, M. Meseguer Martínez¹, C. Terrafeta Pastor², E. Farrero⁵, E. Prats⁵, M. Sarasate⁵, M. Virgili Casas⁶, V. Herrera Rodríguez⁷, E. Romero Gangonells⁷, P. Andrés Benito^{3,4*}, M. Povedano Panadés^{1-3*}

1. Motor Neuron Functional Unit. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. 2. Neurologic Diseases and Neurogenetics Group, Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain. 3. CIBERNED (Network Centre of Biomedical Research of Neurodegenerative Diseases), Institute of Health Carlos III, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. 4. Cognition and Behavior Study Group, Institute for Research in Biomedicine of Lleida (IRBLleida), Lleida,

25196, Lleida, Spain. 5. Neumology Department. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. 6. Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. 7. Dietitian. Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain * Ambos autores contribuyeron en igual grado en la realización de este trabajo.

El estudio retrospectivo de 65 mujeres con ELA muestra asociación entre factores hormonales y características clínicas. El perfil de biomarcadores en LCR mostró niveles más altos de NfL en mujeres con inicio pre- frente a posmenopáusico, así como un perfil diferencial de GFAP entre sexos.

17. Firmas Transcriptómicas Sanguíneas como Herramienta Predictiva: Un Modelo basado en Machine Learning para la Clasificación de Pacientes con ELA y otras enfermedades neurodegenerativas

Elisa Gascón¹, Ana Cristina Calvo¹, Janne M Markus¹, Laura Moreno-Martínez¹, Leticia Moreno-García¹, Paula Aparicio¹, Raquel Manzano¹, Gabriel Rada¹, Inmaculada Martín-Burriel¹, Pilar Zaragoza¹, Rosario Osta¹.

¹Departamento de Anatomía, Embriología y Genética Animal, Universidad de Zaragoza; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED); Instituto Agroalimentario (IA2); Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS), Zaragoza, España.

Buscamos una firma transcriptómica en sangre para ELA, AD y PD. Un modelo de machine learning clasificó con excelente y robusta precisión a pacientes de ELA (AUC 0.86), pero no a los de AD/PD, sugiriendo un biomarcador sanguíneo específico para ELA.

18. La desregulación de “Cruella” distingue ELA esporádica de ELA asociada a SOD1: un biomarcador de diagnóstico diferencial para ELA esporádica y síndromes que mimetizan la ELA.

Sergio Roca-Pereira^{1,3}, Yaiza López Sampere^{1,3}, Pol Mengod Soler^{1,3}, Antonia Vinyals^{1,3}, Aina H. Pros Marsal¹, Alejandro Caravaca-Puchades^{1,2,3}, Raúl Domínguez^{1,2,3}, Gisele P. Soares⁴, Juan Francisco Vázquez-Costa⁵, Enrique Santamaría⁶, Joaquín Fernández-Irigoyen⁶, María J. Colomina⁷, Laura Moreno-Martínez^{3,8}, Rosario Osta^{3,8}, Anna Fernández Bernal⁹, Manuel Portero-Otín⁹, Gerard Piñol-Ripoll¹⁰, Alberto Ortega Cano⁴, Mónica Povedano^{1,2,3*} and Pol Andrés-Benito^{3,10,CA,*}

¹Group of Neurological and Neurogenetic Diseases - Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, España. ²Unidad Funcional de Esclerosis Lateral

Amiotrófica (UFELA), Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, España. ³Network Centre of Biomedical Research of Neurodegenerative Diseases - CIBERNED, Instituto de Salud Carlos III, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ⁴Departamento de Patología y Terapéutica experimental, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona España. ⁵Unidad neuromuscular y grupo de ERN-NMD, Departamento de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe e IIS La Fe; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), (46026) Valencia, España. ⁶Clinical Neuroproteomics Unit, Proteomics Platform, Proteored-ISCIII, Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), Universidad Pública de Navarra (UPNA), diSNA, Pamplona, 31008, España. ⁷Anesthesia and Critical Care Department, Bellvitge University Hospital - University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, España. ⁸LAGENBIO, Faculty of Veterinary, University of Zaragoza - Aragón Health Research Institute (IIS Aragón), Biomedical Research Centre of Aragón (CIBA), Zaragoza, España. ⁹Metabolic Pathophysiology Research Group, Department of Experimental Medicine, University of Lleida-IRB, Lleida, 25196, Lleida, España. ¹⁰Cognition and Behavior Study Group, Institute for Research in Biomedicine of Lleida (IRBLleida), Lleida, 25198, Lleida, España.

La ELA incluye formas esporádicas y asociadas a SOD1. La proteómica del LCR reveló firmas compartidas y específicas. Cruella surgió como un biomarcador novedoso, validado en cohortes y modelos, con relevancia diagnóstica y mecanística.

BLOQUE IV. MODELOS.

19. Posibles diferencias sexo-específicas en ratas del modelo de ELA SOD1G93A

F. Baroffio, P. Rodríguez, A. Dalla Rosa, A. Dapuetto, M. Stancov, D. Boragno, M.N. Cuitinho, G. Romanelli, S. Olivera-Bravo

Departamento de Neurobiología y Neuropatología. Instituto Clemente Estable (IIBCE) Montevideo, Uruguay.

Trabajo donde se analizó el comienzo y evolución de la sintomatología de ratas machos y hembras del modelo preclínico SOD1G93A, y la viabilidad y respuesta al daño de astrocitos obtenidos de la médula espinal de animales terminales de los 2 sexos.

20. Modelado de la Esclerosis Lateral Amiotrófica a partir de organoides corticales de cerebro derivados de células humanas de pluripotencia inducida

García-Delgado A.B., Campos-Cuerva R., Herrera-Sánchez, M., Durán-Lobato M.L., Álvarez- Fuentes J., Martín-Banderas L., Paradas-López C., Sánchez-Pernaute R., Fernández-Muñoz B.

Universidad de Sevilla

La generación de organoides corticales con cECM representa un modelo potente para el estudio de la ELA que podría proporcionar una comprensión más profunda de los mecanismos de la enfermedad y convertirse en una herramienta valiosa para el desarrollo de terapias eficaces.

21. El ejercicio de baja intensidad preserva la función y estructura neuromuscular a través de las vías muscarínicas y proteínas quinasa en ratones con ELA (SOD1-G93A).

Laia Just-Borràs, Erica Hurtado, Marina Díaz-Wallach, Meryem Jami-El Hirsch, Antonio Pau-Butiñá, Aleksandra Polishchuk, Carolina Silvera-Simón, Josep Tomàs, Maria A. Lanuza

Unitat d'Histologia i Neurobiologia, Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques – Universitat Rovira i Virgili i Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Catalunya

Durante la ELA, se pierde la conexión entre nervios y músculos. Demostramos que el ejercicio de baja intensidad mejora la función motora y la estructura del nervio periférico en ratones SOD1-G93A. Actualmente, buscamos la influencia de las vías MAPK-AMPK en este proceso.

22. La disfunción del complejo del poro nuclear impulsa la patología TDP-43 en ELA

O. Ramírez-Núñez¹, S. Rico-Ríos¹, P. Torres¹, V. Ayala¹, A. Fernández-Bernal¹, M. Ceron-Codorniu¹, P. Andrés-Benito^{2,3}, A. Vinyals⁴, S. Maqsood¹, I. Ferrer^{5,6}, R. Pamplona¹, M. Portero-Otin¹

¹Metabolic Pathophysiology Research Group, Dept of Experimental Medicine, University of Lleida-IRBLleida, Avda Rovira Roure, 80 E25196, Lleida, España.

²Cognition and Behaviour Research Group, IRBLleida, Avda Rovira Roure, 80, Lleida, E-25196, España. ³Network Centre of Biomedical Research of Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Institute of Health Carlos III, L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, España. ⁴Neurology and Neurogenetics Group - Neuroscience Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, 08907, Barcelona, España.

⁵Department of Pathology and Experimental Therapeutics, University of Barcelona, Gran Via de l'Hospitalet, 199 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, 08908, España. ⁶Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, Barcelona, España.

El daño oxidativo en el complejo del poro nuclear impulsa la ELA. La pérdida de NUP107, NUP93 y FG-NUPs causa deslocalización de TDP-43 y defectos en la autofagia. El estrés

oxidativo carbonila las FG-NUPs, alterando el NPC y generando un bucle tóxico.

23. Desarrollo de plataforma in vitro de cribado farmacológico para el tratamiento de ELA

Jorge Navarro Nadal¹, Carolina Alquézar Burillo¹.

¹Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre

Hemos desarrollado un modelo neuronal de ELA que permite monitorizar la viabilidad celular mediante fluorescencia in vivo. Se ha usado para cribar fármacos de reposicionamiento e identificar compuestos que retrasan la muerte neuronal

24. Caracterización de vesículas extracelulares y análisis del transporte intracelular en motoneuronas derivadas de iPSC

Carmen Pérez de la Lastra¹, Carolina Alquézar², Valle Palomo¹

¹IMDEA Nanociencia, ²Instituto de Investigación Hospital 12 de octubre

Usamos motoneuronas derivadas de iPSCs de pacientes de ELA para estudiar correlaciones entre el transporte intracelular y la secreción y contenido de vesículas extracelulares, proponiéndolas como potenciales indicadores de la enfermedad.

25. La pérdida de TDP-43 en las células satélite perjudica gravemente su capacidad proliferativa e impide por completo la regeneración del músculo esquelético

Oihane Pikatza-Menoio, Ainhoa Vidal-Gil, Amaia Elicegui, María Levchuk, Haser H Sutcu, Sonia Alonso-Martín

Células madre y envejecimiento, IIS Biogipuzkoa, País Vasco

La pérdida de función de TDP-43 podría ser clave en la patogenia de la ELA. Este estudio analizó la ablación de TDP-43 en células satélite murinas, explorando el posible papel activo del músculo esquelético en la progresión de la ELA.

BLOQUE V. TRATAMIENTO.

26. Efecto de la inhibición de la Glutamato Oxalacetato Transaminasa 1 (GOT1) mediante un anticuerpo policlonal en el modelo de ELA en ratón B6SJL SOD1*G93A

Lucía del Pozo Filíu¹, Clara Correa-Paz^{1,2}, Esteban López Arias¹, Antonio Dopico López¹, Lara Pérez Gayol¹, Laura Moreno-Martínez³, Rosario Osta³, María Pérez Mato¹, Nuria Palomar Alonso¹, Ana Bugallo-Casal¹, Tania

García-Sobrino⁴, Beatrice Canneti⁴, Julio Pardo-Fernández⁴, Francisco Campos¹

¹Translational Stroke Laboratory (TREAT), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), A Coruña, España. ²Neuroscience and Cerebrovascular Research Laboratory, Neuroscience Area of IdiPAZ Health Research Institute (IdiPAZ), Madrid, España. ³Laboratory of Genetics and Biochemistry (LAGENBIO), Faculty of Veterinary-IIS Aragón, IA2-CITA, CIBERNED, University of Zaragoza, Miguel Servet 177, 50013 Zaragoza, España. ⁴Department of Neurology, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

Se evaluó el papel de la GOT1 en la excitotoxicidad de la ELA tratando a los ratones SOD1*G93A con un anticuerpo policlonal anti-GOT1. Treinta animales fueron sometidos a pruebas motoras hasta P110, cuando fueron sacrificados para analizar expresión génica en tejidos.

27. Explorando la ribofagia como una nueva estrategia para restaurar la proteostasis en la ELA

Amin El-Manchoud, Anabel Saez-Mas, Daniela Hühn, Maria Häggbladd, Sara Rodrigo, Vanesa Lafarga, Óscar Fernández-Capetillo

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

En la ELA existe un desequilibrio en el metabolismo del ARN y en la función ribosomal. Planteamos la ribofagia (su autofagia selectiva) como estrategia terapéutica y, mediante el reportero mKeima, buscamos compuestos que restauren la proteostasis celular.

28. Desarrollo preclínico y traslacional de AP-2, un inhibidor de CK1δ, para la ELA

Loreto Martínez-González^{1,2}, Eva P. Cuevas^{1,2}, Carmen Rodríguez-Cueto^{2,3}, Carmen Gil^{1,2}, Eva de Lago^{2,3}, Ana Martínez^{1,2}

¹Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CSIC), 28040 Madrid, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, España. ³Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.

AP-2 es un fármaco novedoso inhibidor de CK1δ, altamente selectivo y con buena penetración al sistema nervioso central. AP-2 restaura la homeostasis de TDP-43 en modelos celulares y animales de ELA. Se espera que AP-2 inicie un ensayo clínico fase I el próximo año.

29. L-citrulina como modulador potencial de la dinámica mitocondrial en el músculo esquelético en la ELA

Gabriel Rada^{1,2,3,4}, María Vallejo-Urgel¹, Paula Aparicio^{1,2,3,4}, Tresa López^{1,2,3,4}, Leticia Moreno-García^{1,2,3,4}, Elisa Gascón^{1,2,3,4}, Nora Molina^{1,2,3,4}, Raquel Manzano^{1,2,3,4}, Ana Cristina Calvo^{1,2,3,4}, Janne Toivonen^{1,2,3,4}, Antonio Musarò⁵, Laura Moreno-Martinez^{2,3,4}, Rosario Osta^{1,2,3,4}

¹Departamento de Anatomía, Embriología y Genética Animal, Universidad de Zaragoza, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España. ³Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Zaragoza, España. ⁴Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IISA), Zaragoza, España. ⁵DAHFMO-Unidad de Histología y Embriología Médica, Universidad Sapienza de Roma, Laboratorio afiliado al Instituto Pasteur Italia – Fondazione Cenci Bolognetti, Roma, Italia.

La disfunción mitocondrial es clave en la degeneración muscular en la ELA, entre otros mecanismos, a través de la alteración de la dinámica mitocondrial. Este estudio explora cómo la L-citrulina afecta a este mecanismo en ratones y células SOD1G93A, destacando su potencial como modulador.

30. La administración intracisternal de Del01-ATG4B es segura y tiene como diana predominantemente a las neuronas motoras en ratones

Pascual Torres^{1*}, Yahya Jad², Manuel Sánchez-Martín³, Miguel A. Varela², Matthew J. A. Wood², Reinald Pamplona¹, Manuel Portero-Otín¹

¹Metabolic physiopathology group, Department of Experimental Medicine, University of Lleida (UdL), Lleida Biomedical Research Institute (IRBLleida), 25198, Lleida, España. ²Transgenesis Facility and Nucleus Platform for Research Services, University of Salamanca, 37007, Salamanca, España. ³Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford OX3 7TY, UK.

Del01-ATG4B, un ASO que bloquea el splicing del exón críptico de ATG4B, restaura la expresión normal en modelos de ELA. En ratones, la administración intracisternal fue bien tolerada, se acumuló en motoneuronas espinales y persistió. Un modelo knock-in CRISPR respalda su evaluación preclínica.

Premios

- **Premio a la mejor exposición científica clínica en formato póster**

“Mutagénesis exhaustiva de la proteína SOD1 de la ELA para mapear el impacto de las mutaciones en su abundancia y en la formación de dímeros” - Tomás Quiroga



- **Premio a la mejor exposición científica básica en formato póster**

“La proteinopatía de TDP-43 altera el equilibrio de la membrana entre el colesterol y los éter fosfolípidos” - Miriam Ceron Codorniu







Patrocinadores



 POR SOLIDARIDAD
OTROS FINES DE INTERÉS SOCIAL



Fundación "la Caixa"



FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES

IX ENCUENTRO INTERNACIONAL DE LA ELA EN ESPAÑA

En las encuestas de satisfacción del I Encuentro Presencial de la Red Española de Investigación en ELA, los asistentes nos hicieron llegar su voluntad de incluir una sesión de expertos tratando un tema de actualidad. Por ello, este año, decidimos solapar este II Encuentro Presencial con el IX Encuentro Internacional de la ELA en España.

El IX Encuentro Internacional de la ELA en España se celebró igualmente el 6 de octubre en Madrid, en colaboración con la **Fundación Ramón Areces**. Estos Encuentros Internacionales tienen por objetivo establecer un espacio de **análisis de la situación científica actual de la ELA** a través de la exposición de los **descubrimientos más novedosos nacionales e internacionales** y el planteamiento de los retos y soluciones existentes para impulsar un avance efectivo de la investigación. Este evento contó con científicos reconocidos a nivel nacional e internacional con relevantes proyectos de investigación sobre la ELA y fue seguido por personas afectadas, familiares, cuidadores, profesionales médicos y sanitarios, así como medios de comunicación.

La temática del encuentro fue la **“Inteligencia artificial aplicada al avance de la investigación en ELA”**. Un tema elegido por su relevancia actual, y por el potencial de esta tecnología para llevar a cabo importantes avances en la investigación, tanto en ELA como en otros ámbitos.

Visión general del estado del arte - Mónica Povedano

Las enfermedades neurológicas y en concreto las neurodegenerativas son la principal causa combinada de discapacidad y mortalidad a nivel mundial. La aparición de la IA es esencial para impulsar soluciones innovadoras, escalables y sostenibles.

El valor de la IA reside en su capacidad para avanzar hacia una neurología de precisión personalizada. Las oportunidades clave abarcan toda la trayectoria de la atención, desde la prevención hasta el tratamiento. Nos va a permitir realizar:

1. Prevención y Estratificación de Riesgos Individualizada (el registro de datos con biosensores y el uso de algoritmos que integran datos de biomarcadores genómicos, factores ambientales, resultados de imagen y datos clínicos).
2. Diagnóstico Temprano y Preciso (la IA ayuda a superar desafíos como el retraso terapéutico, la alta tasa de diagnóstico erróneo y la escasez de neurólogos, especialmente en entornos de bajos recursos).
3. Tratamiento Personalizado y Restauración Funcional (la IA está lista para acelerar la neurología de precisión personalizada).

Para aprovechar este potencial transformador, la comunidad neurológica (integrada por clínicos, investigadores básicos, ingenieros...) debe buscar la integración ética y equitativa de las nuevas tecnologías. Los desarrollos futuros, como el “cerebro virtual del paciente” individualizado y la IA Generalista Específica de Neurología (GNAI), prometen aumentar la eficiencia de la neurología en cada paso de la trayectoria de la atención.

La adopción de la IA requiere un equilibrio entre la innovación y la regulación, enfocándose en la validación rigurosa, la equidad en el acceso y la promoción de la alfabetización digital.

IA para datos genéticos y genómicos - Nicola Ticozzi

La inteligencia artificial está transformando nuestra capacidad para interpretar la compleja arquitectura genética de la ELA. Mediante la integración de datos genómicos, proteómicos y evolutivos, los modelos basados en IA están revelando nuevos genes candidatos, variantes funcionales no codificantes e interacciones génicas asociadas a la enfermedad que antes eran inaccesibles para los enfoques bioinformáticos tradicionales. Estos avances no solo mejoran nuestra comprensión de la biología de la ELA, sino que también

abordan parte de la heredabilidad faltante, proporcionando nuevas vías para la investigación traslacional.

De cara al futuro, la integración de la IA explicable será esencial para garantizar la transparencia, la validación biológica y la confianza clínica en estos descubrimientos. En última instancia, la IA tiene el potencial de acelerar el progreso desde la interpretación de variantes hasta el impacto en el paciente: refinando los diagnósticos, guiando el desarrollo de terapias y posibilitando enfoques de medicina de precisión en la ELA. El reto actual es seguir construyendo marcos de trabajo sólidos que puedan ser escalables, generalizarse entre poblaciones y traducirse en beneficios tangibles para los pacientes y sus familias.

Aprendizaje automático y análisis de datos para el desarrollo de moléculas - Robert McFarlane

En las dos últimas décadas, la inteligencia artificial ha transformado gradualmente el panorama de la investigación científica, con un salto en capacidades alrededor del 2020 impulsado por los avances en *deep learning*, modelos generativos y la mayor compartición de datos científicos. Estos avances, junto con la creciente familiaridad del público con tecnologías como ChatGPT y AlphaFold, han creado oportunidades sin precedentes para acelerar el diseño y la optimización de nuestra investigación y el desarrollo de nuevas moléculas terapéuticas.

Al mismo tiempo, la aplicación de estas tecnologías debe abordarse con gran cautela. En enfermedades raras como la ELA, los conjuntos de datos limitados aumentan el riesgo de sesgos estadísticos, y el uso de información sensible de pacientes plantea importantes cuestiones éticas y de privacidad. Esto es especialmente relevante cuando consideramos la predicción, demostrada por modelos como el recientemente publicado Delphi-2M. Grupos como PRECISION ALS, ANSWER ALS y Project MinE han liderado el camino en la ELA y demostrado lo que es posible. El futuro de la IA en la investigación de la ELA es, por tanto, a la vez emocionante y desafiante: combinando innovación con responsabilidad, podemos garantizar que el aprendizaje automático se convierta en una herramienta poderosa para lograr avances significativos en terapias, a la vez que preservamos la confianza de quienes viven con ELA.

Aprendizaje automático para el análisis del habla - Alberto Tena

La afectación bulbar en pacientes con ELA impacta de manera significativa en la calidad de vida al comprometer funciones esenciales como la respiración, la deglución y la comunicación. El diagnóstico temprano, el seguimiento continuo y la intervención precoz son fundamentales para mejorar los resultados clínicos. Existe una necesidad urgente de nuevas aproximaciones objetivas en la práctica clínica que permitan anticipar estas complicaciones, iniciar antes el tratamiento y monitorizar su eficacia sin depender únicamente de visitas periódicas rutinarias.

Nuestra investigación ha arrojado resultados prometedores en la detección temprana de la disfunción bulbar en la ELA mediante la aplicación de aprendizaje automático al análisis de la voz. Esto está impulsando el desarrollo de una herramienta digital económica que apoye a los equipos clínicos multidisciplinares en el diagnóstico y seguimiento continuo, tanto en entornos clínicos como en los hogares de los pacientes. Actualmente estamos trabajando en un pre-prototipo listo para su validación en entornos clínicos reales.

Se necesitan estudios longitudinales adicionales para construir modelos predictivos que sigan la progresión de la enfermedad, evalúen la eficacia de tratamientos e identifiquen marcadores digitales relacionados con alteraciones respiratorias o de deglución. Esta metodología también tiene potencial para aplicarse a otras enfermedades neurológicas o respiratorias, ofreciendo un marco flexible para la caracterización digital del estado clínico o funcional de los pacientes.



Materiales

Nota de prensa:

<https://www.fluzon.org/la-ia-abre-nuevas-puertas-para-la-investigacion-y-el-diagnostico-de-la-ela/>

Grabación de la jornada:

- <https://youtu.be/NAn5t1OTiMg> (Español)
- https://www.youtube.com/watch?v=O_YmqIYakn4 (Inglés)