

# BECAS DESAFÍO 2021

RESUMEN DE LOS 18 PROYECTOS BECADOS POR LA ALIANZA  
INTERNACIONAL DE EM PROGRESIVA EN 2021

INTERNATIONAL  
PROGRESSIVE MS ALLIANCE

---

**CONNECT** TO END PROGRESSIVE MS



El Proyecto M1 de Esclerosis Múltiple España colabora con la Alianza Internacional de EM Progresiva, y participa en la financiación de estos proyectos. Traducido por Esclerosis Múltiple España.

## LISTADO DE PROYECTOS

1. *“Explorando el papel del receptor de adenosina A2A en la patogénesis de la EM Progresiva” (pág.4)*  
**Dirigido por Laura Airas del Turku University Hospital (Finland)**
2. *“Una ruta novedosa para la protección neuronal y de oligodendrocitos mediante la selección de canales de potasio sensibles a la anandamida” (pág.5)*  
**Dirigido por David Baker de la Queen Mary University of London (UK)**
3. *“Cambio metabólico persistente inducido por aminoácidos de cadena ramificada hacia la fosforilación oxidativa en células inmunes y neurales: una nueva terapia potencial para la esclerosis múltiple progresiva” (pág.6)*  
**Dirigido por Francesco Bifari de la University of Milan (Italy)**
4. *“Detectar la base inmunológica de la neurodegeneración y la activación microglial en pacientes tempranos con EM” (pág.7)*  
**Dirigido por Massimiliano Calabrese de la University of Verona (Italy)**
5. *“Estrategias de orientación lisosomal para mejorar la remielinización en un modelo de ratón de Esclerosis Múltiple” (pág.8)*  
**Dirigido por Ludovico Cantuti-Castelvetri del Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (Germany)**
6. *“Despliegue de Tau y progresión en la Esclerosis Múltiple” (pág.9)*  
**Dirigido por Alessandro Didonna de la University of California, San Francisco (USA)**
7. *“Identificación de nuevos eventos de fosforilación para impulsar la reparación de la mielina” (pág.10)*  
**Dirigido por Jessica Fletcher de la University of Melbourne (Australia)**
8. *“Ampollas de la unidad axón-mielina como etapa prodrómica de la degeneración axonal en la em progresiva: el papel del eje calpaína-catepsina” (pág.11)*  
**Dirigido por Jeroen Geurts de la VU University Medical Center (The Netherlands)**

9. *“Inmunidad innata: “crosstalk” de células gliales en la em progresiva” (pág.12)*  
**Dirigido por Jennifer Gommerman de la University of Toronto (Canada)**
10. *“La activación microglial temprana contribuye a la progresión a largo plazo en la EM” (pág.13)*  
**Dirigido por An Goris de la University of Leuven (Belgium)**
11. *“Decodificación multimodal de la función de las células inmunitarias CD163 en la EM Progresiva” (pág.14)*  
**Dirigido por Simon Hametner de la Medical University of Vienna (Austria)**
12. *“Epigenética de la progresión de la EM” (pág.15)*  
**Dirigido por Jeannette Lechner-Scott del John Hunter Hospital (Australia)**
13. *“Recambio de cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL) en la circulación sanguínea en condiciones fisiológicas y modelos animales de EM” (pág.16)*  
**Dirigido por David Leppert de la University Hospital Basel (Switzerland)**
14. *“Comprender la respuesta del cuerpo de las células neuronales a la desmielinización para proteger los axones en la EM” (pág.17)*  
**Dirigido por Don Mahad de la University of Edinburgh (UK)**
15. *“Una nueva vía de señalización para promover la maduración de los oligodendrocitos que conduce a un nuevo tratamiento para la Esclerosis Múltiple” (pág.18)*  
**Dirigido por David Martinelli de la University of Connecticut Health Center (USA)**
16. *“Desentrañar el papel de los miarn, en particular el mir-448 en el proceso de desmielinización y su potencial como novedoso tratamiento en la EM Primaria Progresiva” (pág.19)*  
**Dirigido por Claire McCoy del Royal College of Surgeons in Ireland (Ireland)**
17. *“Comprender las vías moleculares implicadas en la protección contra la Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva” (pág.20)*  
**Dirigido por Kenneth Smith de la University College London (UK)**
18. *“Microglia y remielinización” (pág.21)*  
**Dirigido por Bernard Zalc del ICM, Institut du Cerveau et de la Moelle (France)**

## Proyecto 1

**Beca de investigación piloto:** “Estudio de la función del receptor de adenosina A2A en la patogénesis de la EM progresiva”

**Resumen:** Un equipo de Finlandia está probando una posible terapia para reducir la degeneración nerviosa que desemboca en la progresión gradual de la discapacidad, independientemente de las recaídas.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Laura Airas, MD, PhD

Turku University, Finlandia

**Descripción del proyecto:** Un tipo de célula cerebral llamada astrocito, que suele ser realizar funciones de mantenimiento y apoyo de otras células cerebrales, se ha visto implicada en el impulso de mecanismos de daño que acaban provocando la pérdida de células nerviosas en la EM progresiva. Se ha descubierto que un punto de acople específico, también llamado receptor (A2AR) de astrocitos, aumenta en los astrocitos ubicados cerca de las lesiones cerebrales en pacientes con EM progresiva secundaria avanzada, pero no en la EM recurrente. Las terapias de bloqueo del A2AR resultan prometedoras en cuanto a la protección de las células nerviosas en las pruebas de laboratorio, también en ratones con enfermedades recurrentes similares a la EM. Este estudio investigará si las terapias potenciales que bloqueen la función del A2AR pueden proteger las células nerviosas en un sistema cultural celular que reproduzca la patología de la EM progresiva. Además de probar esta posible terapia, el equipo también identificará y validará la imagen avanzada y los biomarcadores sanguíneos que puedan detectar la actividad perjudicial de los astrocitos para utilizarlos como criterios de valoración en ensayos clínicos y práctica clínica.

**Impacto potencial:** Este estudio pretende comprobar si el bloqueo de una molécula diana en los astrocitos puede reducir la degeneración nerviosa en la EM progresiva. Se trata de un estudio crucial para los estudios clínicos futuros de cara a probar compuestos para prevenir la progresión de la EM. También proporcionará herramientas para valorar los ensayos clínicos, como las imágenes y los biomarcadores.

## Proyecto 2

**Beca de investigación piloto:** “Una nueva ruta para la protección neuronal y oligodendrocital a través de los canales de potasio sensibles a la anandamida”

**Resumen:** Afinar y probar la capacidad de un compuesto de proteger las células nerviosas y facilitar la reparación de la mielina aislante de los nervios como terapia experimental para reactivar la función en la EM.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 74 202 €

**Responsable del proyecto:** David Baker, PhD

Queen Mary University of London, Reino Unido

**Descripción del proyecto:** Los nervios transmiten señales a través del transporte de unas partículas cargadas eléctricamente llamadas iones, dentro y fuera de la célula. Un exceso de excitación nerviosa provoca síntomas neurológicos, pero también puede derivar en la pérdida nerviosa a través del agotamiento de la célula. El enfoque en los iones y los poros que regulan su concentración en las células (“canales de iones”) es un posible método para proteger el nervio reduciendo el uso de energía de las células nerviosas, pero a menudo está asociado a efectos secundarios no deseados como la sedación. Este grupo de investigación ha sintetizado un compuesto químico que se centra de manera selectiva en una parte de un canal de iones de potasio que se encuentra en las células nerviosas y en las que producen y reparan la mielina (los “oligodendrocitos”), el revestimiento protector de las fibras nerviosas que se daña con la EM. Este compuesto ha demostrado funcionar como neuroprotector en algunos modelos de EM. No obstante, aún no se conoce si tiene un efecto positivo en la reparación de la mielina. Este estudio tiene por objetivo caracterizar los efectos de este modulador del canal de potasio en los oligodendrocitos y confirmar que es específico para la proteína diana.

**Impacto potencial:** Los hallazgos resultantes de este estudio podrán utilizarse para optimizar el compuesto de cara a un posible tratamiento de la EM progresiva.

## Proyecto 3

**Beca de investigación piloto:** “Cambio metabólico persistente inducido por aminoácidos de cadena ramificada hacia la fosforilación oxidativa en las células inmunes y neuronales: una posible terapia nueva para la esclerosis múltiple progresiva”

**Resumen:** Un intento de dirigir la demanda creciente de energía celular de las células nerviosas dañadas por la inflamación fruto de la EM mediante la administración de suplementos de nutrientes a las células para aumentar su supervivencia.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 68 000 €

**Responsable del proyecto:** Francesco Bifari, MD, PhD

Università di Milano, Italia

**Descripción del proyecto:** La inflamación crónica presente en la EM progresiva provoca que el envío de oxígeno y nutrientes a las células nerviosas sea desigual, lo que reduce su energía, afecta a su capacidad de utilización de los nutrientes e incrementa el estrés oxidativo; la suma de todos estos factores puede reducir sus posibilidades de supervivencia. Este equipo de investigación trabaja para restaurar estos procesos celulares afectados en las células nerviosas e inmunes mediante la administración de suplementos de nutrientes (por ejemplo, aminoácidos) en ratones con características similares a algunos aspectos de la EM progresiva. Compararán la salud del tejido cerebral y de la médula espinal y la de las células nerviosas entre ratones que han recibido el tratamiento y otros que no.

**Impacto potencial:** Si los resultados del estudio resultan prometedores, esta intervención podría traducirse rápidamente en ensayos en personas con EM progresiva.

## Proyecto 4

**Beca de investigación piloto:** “Detección de la base inmunológica de la neurodegeneración y la activación microglial en pacientes con EM recién diagnosticada”

**Resumen:** Un equipo en Italia está identificando biomarcadores que podrían detectar y facilitar la prevención de daños precoces en zonas del cerebro asociadas a un avance más rápido de la enfermedad.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 74 750 €

**Responsable del proyecto:** Massimiliano Calabrese, MD

Università di Verona, Italia

**Descripción del proyecto:** Aunque se cree que la mayor parte de la actividad inflamatoria en la EM se produce en la “materia blanca” del cerebro, las personas que experimentan un curso más rápido y grave de la enfermedad suelen mostrar daños más extensos en la zona del cerebro más cercana al líquido cefalorraquídeo conocido como materia gris cortical. Los daños en esta zona del cerebro pueden detectarse en las fases más tempranas de la EM y están asociados con una pérdida significativa de células nerviosas y de la mielina que recubre las fibras nerviosas que en condiciones normales permiten una comunicación rápida entre los nervios. Este estudio empleará técnicas avanzadas de resonancia magnética para obtener información sobre el contenido de mielina, la inflamación y la estructura del tejido en la materia gris cortical, y relacionarán los daños detectados con el nivel de 60 moléculas inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo. Hasta ahora nunca se ha realizado un estudio tan a fondo de esta zona del cerebro en la EM, y plantea la posibilidad de identificar a aquellos individuos con riesgo de cursar la enfermedad con mayor gravedad.

**Impacto potencial:** El hallazgo de un método para detectar daños precoces provocados por la EM que predigan un agravamiento en el futuro servirá para tomar decisiones informadas con respecto al tratamiento individual de cara a ralentizar la actividad futura de la enfermedad.

## Proyecto 5

**Beca de investigación piloto:** “Tratamiento del estrés celular para potenciar la remielinización en un modelo de ratón de esclerosis múltiple”

**Resumen:** Explorar un mecanismo que pueda prevenir la reparación normal de la mielina aislante del nervio en la EM, y probar una estrategia potencial en modelos de ratones para impulsar la remielinización.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Ludovico Cantuti-Castelvetri, PhD

Universidad Técnica de Múnich, Alemania

**Descripción del proyecto:** La EM daña la mielina que recubre las fibras del nervio encargadas de acelerar la transmisión de señales nerviosas, lo que hace a las células nerviosas vulnerables al daño y a la pérdida. Para que la remielinización tenga lugar, la mielina dañada debe eliminarse para que pueda formarse una nueva vaina de mielina. El alto contenido en grasa de la membrana de mielina dificulta su degradación y eliminación. Las células inmunes llamadas microglías tienen una capacidad extraordinaria para degradar la mielina y su alto contenido en grasa. Este equipo ha encontrado pruebas de que las microglías envejecidas no pueden llevar a cabo esta función correctamente, y puede que se dé el mismo problema en la EM. Están probando cómo se elimina la mielina en modelos de laboratorio de EM. También han desarrollado un anticuerpo que podría revertir el problema y lo están probando en modelos de ratones para comprobar si puede impulsar la reparación de la mielina dañada.

**Impacto potencial:** Dado que la eliminación de la mielina por parte de las microglías es un paso necesario para la remielinización, este estudio aportará información clave acerca de qué impide la regeneración en la EM. Si el anticuerpo ayuda a la reparación, puede convertirse en una nueva herramienta terapéutica para impulsar la remielinización en la EM.



## Proyecto 6

**Beca de investigación piloto:** “Predictores multiómicos de la inflamación crónica en la esclerosis múltiple”

**Resumen:** Exploración de las bases biológicas y genéticas de la inflamación crónica que sufren las personas con EM progresiva en busca de claves para frenar la progresión.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Kathryn Fitzgerald, ScD

Johns Hopkins University, Estados Unidos

**Descripción del proyecto:** Este equipo concluyó en el pasado que las lesiones cerebrales derivadas de la EM que se han reparado de forma natural pierden el borde (o contorno) definido que las rodea. Algunas lesiones presentan contornos permanentes de inflamación “latente”, que parecen indicar daños en el tejido que no han podido repararse. Descubrieron que los individuos con más lesiones de este tipo tenían más probabilidades de desarrollar EM progresiva, así como de experimentar problemas cognitivos y de movilidad precoces y una mayor pérdida de tejido cerebral. Ahora quieren identificar la base genética de por qué algunas personas generan este tipo de lesiones y otras no. También buscan las células cerebrales específicas involucradas. Dado que para los estudios genéticos hacen falta muchos participantes, a este estudio contribuirán siete centros de EM de Estados Unidos, Canadá y Europa, con al menos 1000 voluntarios que se someterán a resonancias magnéticas y análisis de sangre.

**Impacto potencial:** La identificación de nuevos genes de riesgo y vías biológicas asociadas con la formación de lesiones con borde es fundamental para el diseño y la evaluación de nuevas terapias enfocadas a estas vías y a mejorar nuestra capacidad para limitar la inflamación crónica que contribuye a la progresión de la EM.

## Proyecto 7

**Beca de investigación piloto:** “Identificación de nuevos eventos de fosforilación para impulsar la reparación de la mielina”

**Resumen:** Estudiar los factores que empujan a las células a producir nueva mielina aislante de los nervios, en busca de pistas para activar la reparación de la misma y restablecer así la función en personas con EM.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Jessica Fletcher, PhD

University of Tasmania, Australia

**Descripción del proyecto:** La progresión de la discapacidad en las personas con EM viene acompañada de la pérdida del revestimiento nervioso aislante (conocido como mielina) y de las propias fibras nerviosas. Este equipo busca comprender cómo se produce la mielina en circunstancias normales para poder identificar nuevos métodos que impulsen la reproducción. Están estudiando los procesos que tienen lugar dentro de las células cerebrales que producen la mielina (oligodendrocitos). Están cultivando oligodendrocitos en una placa de laboratorio y los tratan con dos sustancias que ayudan en la reparación de la mielina en el cerebro. Una es una molécula de origen natural llamada factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la otra es una versión sintética más potente conocida como TDP6. Utilizan un proceso conocido como espectrometría de masas para revelar las proteínas que se activan en los oligodendrocitos en respuesta a estos factores y evaluar cómo influyen en la formación de mielina.

**Impacto potencial:** Los resultados de este proyecto proporcionarán nuevos datos clave sobre cómo se produce la mielina y, así, brindarán a la comunidad científica que estudia la EM nuevas posibilidades para diseñar terapias que impulsen la remielinización en personas con EM progresiva.

## Proyecto 8

**Beca de investigación piloto:** “Formación de ampollas en la unidad axón-mielina como etapa prodrómica de la degeneración axonal en la EM progresiva: el papel del eje calpaína-catepsina”

**Resumen:** Se pretende comprobar si la interacción entre la mielina y las fibras nerviosas que recubre podría verse alterada en la EM, provocando la progresión de la enfermedad, para buscar indicios de cara al desarrollo de nuevas estrategias para frenar la EM.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Jeroen Geurts, PhD

VU University Medical Center, Países Bajos

**Descripción del proyecto:** La EM progresiva se caracteriza por la degradación del material aislante de las células cerebrales (mielina) y la pérdida de las fibras nerviosas (axones) en el cerebro y la médula espinal. En estudios previos, este equipo concluyó que el tejido cerebral en personas con EM progresiva sufre alteraciones específicas a nivel de las interacciones entre la mielina y las fibras nerviosas que esta recubre, las llamadas ampollas de mielina. Estas ampollas indican situaciones en las que la mielina se ha desprendido de las fibras nerviosas y están presentes en regiones del cerebro donde no hay signos del ataque inmunomediado contra la mielina. La falta de técnicas de imagen capaces de mapear la formación de estas ampollas de mielina ha restringido la exploración de su posible papel en el desarrollo de la EM. Este equipo está estudiando las ampollas de mielina mediante herramientas de imágenes de células vivas desarrolladas recientemente para estudiar el tejido cerebral obtenido en la autopsia de personas con EM y personas sin EM. En concreto están probando si un mensaje alterado de las células cerebrales a la mielina provoca las ampollas de mielina y el consecuente deterioro de esta y de las fibras nerviosas, y si este deterioro se puede prevenir bloqueando la activación de ciertas moléculas.

**Impacto potencial:** Estos experimentos pueden proporcionar una idea clara sobre el papel de las ampollas de mielina en la EM progresiva y promover la investigación de cara a descubrir terapias más apropiadas para las personas con EM progresiva.

## Proyecto 9

**Beca de investigación piloto:** “Inmunidad innata: diafonía de células gliales en la EM progresiva”

**Resumen:** Estudio de una región del cerebro para determinar cómo se ocasiona el daño que afecta la función cognitiva en personas con EM progresiva..

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Jennifer Gommerman, PhD

University of Toronto, Canadá

**Descripción del proyecto:** Las personas que sufren EM pueden experimentar discapacidades cognitivas, que incluyen el deterioro de la memoria, el déficit de atención y la ralentización del procesamiento sensorial. Los estudios concluyen que puede producirse el daño en un área profunda del cerebro llamada hipocampo, importante en la función cognitiva, y que este daño puede afectar a las conexiones entre las células nerviosas. Sin embargo, no se tiene todavía un conocimiento profundo de los mecanismos que determinan por qué se daña el hipocampo. Investigaciones recientes indican que el “complemento”, una familia de proteínas del sistema inmunológico, parece estar relacionado con la pérdida nerviosa en la EM. Este equipo está analizando tejidos cerebrales de personas con EM para determinar si el complemento está activamente involucrado en la ruptura de las conexiones de las células nerviosas en el hipocampo.

**Impacto potencial:** Este estudio tiene la posibilidad de vincular moléculas del sistema inmunológico con el daño del tejido cerebral y la función cognitiva en la EM progresiva. Al largo plazo, estas moléculas, como complemento, podrían ser utilizadas para ralentizar o frenar la progresión de la discapacidad.

## Proyecto 10

**Beca de investigación piloto:** “La activación microglial temprana contribuye a la progresión a largo plazo en la EM”

**Resumen:** Empleo de “big data” para responder a la pregunta de por qué la EM difiere tanto de un paciente a otro.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** An Goris, PhD

Universidad de Lovaina, Bélgica

**Descripción del proyecto:** No está claro por qué algunas personas con EM desarrollan discapacidades significativas mientras que otras no. Uno de los mayores desafíos de los médicos es decidir qué tratamiento es más adecuado para cada paciente a la luz de esta incertidumbre. El objetivo de este proyecto es evaluar un volumen elevado de datos que abarcan varios años de dos grandes grupos o cohortes de personas con EM objeto de estudio en Europa. Utilizarán un análisis estadístico avanzado que combinará diferentes tipos de datos (genéticos, clínicos, de tratamiento) para identificar los primeros biomarcadores genéticos que, en última instancia, se podrían utilizar como herramienta a la hora de decidir el tratamiento. El equipo evaluará si estos marcadores genéticos pueden predecir con exactitud en una etapa temprana quién responderá bien a los tratamientos y obtendrá, por tanto, mejores resultados a largo plazo.

**Impacto potencial:** Si pudiésemos identificar predictores más sensibles y fiables en el momento del diagnóstico, podría tener un impacto sustancial en la estrategia de tratamiento y, a su vez, en la calidad de vida de los pacientes de EM. Además, la identificación de las distintas formas en las que progresa la EM podría ser útil para diseñar terapias que consiguieran ralentizar o frenar la progresión de la discapacidad.

## Proyecto 11

**Beca de investigación piloto:** “Descodificación multimodal de la función de las células inmunitarias CD163 en la EM progresiva”

**Resumen:** Estudio del papel de una proteína relacionada con el sistema inmunológico que podría estar relacionada con los casos graves de EM, en busca de indicios para desarrollar mejores tratamientos para la enfermedad progresiva.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Simon Hametner, MD, PhD

Medical University of Vienna, Austria

**Descripción del proyecto:** No está claro por qué algunas personas presentan casos leves de EM mientras que otras experimentan una discapacidad grave. Para avanzar en la comprensión de los motivos biológicos de estas diferencias, este equipo se centra en los bordes ricos en hierro que pueden formarse alrededor de las lesiones cerebrales de la EM, también llamados puntos dañados, que se pueden apreciar en las resonancias magnéticas, especialmente en pacientes graves de EM. Estos bordes parecen indicar inflamación y daño del tejido persistentes. Este equipo ha demostrado que el hierro presente en los bordes podría ser absorbido por una proteína relacionada con el sistema inmunológico llamada CD163. Esto significaría que el borde proviene de la hemoglobina en la sangre y podría indicar que un perfil genético heredado concreto puede influir en la gravedad de la EM. El equipo está utilizando tejidos e imágenes de resonancia magnética de pacientes de EM y perfiles genéticos para detectar indicios del vínculo entre la CD163 y la EM grave.

**Impacto potencial:** Si el equipo consigue encontrar vínculos con la CD163, los análisis genéticos para detectar el gen que la controla podrían ayudar a identificar a aquellas personas con mayor riesgo de padecer un curso más grave de la enfermedad. También podría abrir camino para el desarrollo de nuevas terapias que consigan reducir la actividad de la enfermedad en personas con lesiones en el borde rico en hierro.

## Proyecto 12

**Beca de investigación piloto:** “Epigenética de la progresión de la EM”

**Resumen:** Descubrimiento de factores que pueden alterar las funciones celulares y provocar EM progresiva.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Jeannette Lechner-Scott, FRCP, PhD

University of Newcastle, Australia

**Descripción del proyecto:** La evolución de la EM puede ser muy variable entre los distintos pacientes, y no está claro por qué algunas personas sufren la enfermedad leve y otras desarrollan EM progresiva. Los antecedentes genéticos, el estilo de vida, la dieta y la exposición ambiental de una persona podrían contribuir a determinar el curso de la enfermedad. El doctor Lechner-Scott y su equipo están explorando esta idea a través de un tipo de mecanismo molecular llamado epigenética. Si bien el ADN de una persona no se modifica, sí cambia la forma en que lo interpretan las diferentes células del cuerpo, y estos cambios son epigenéticos. Los factores epigenéticos pueden heredarse de los progenitores, pero también son reversibles y pueden variar en función del estilo de vida y del entorno. Los perfiles epigenéticos de las células pueden reflejar toda una vida de exposición ambiental y pueden ser el eslabón perdido que explique por qué algunas personas desarrollan una enfermedad progresiva y otras no. Para este estudio, el equipo comparará la epigenética de las células inmunes entre pacientes de EM con progresión rápida y otros con progresión lenta.

**Impacto potencial:** La finalización con éxito de este proyecto permitirá comprender mejor la biología de la progresión de la EM, y los datos recopilados se utilizarán como base para estudios a mayor escala que serán necesarios para seguir investigando acerca de la progresión de la EM y su tratamiento.

## Proyecto 13

**Beca de investigación piloto:** “Sustitución de cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL) en la circulación sanguínea en enfermedades fisiológicas y modelos animales de EM”

**Resumen:** Estudiar a fondo un biomarcador, la cadena ligera de neurofilamentos, de cara a valorar su uso para predecir la progresión de la EM y controlar la respuesta al tratamiento.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** David Leppert, MD

University Hospital Basel, Switzerland

**Descripción del proyecto:** La búsqueda de un biomarcador para predecir la progresión de la enfermedad y controlar la respuesta al tratamiento para la EM continúa siendo un desafío. La cadena ligera de neurofilamentos (NfL), un componente de las células nerviosas que se elimina en el líquido cefalorraquídeo y la sangre con posterioridad al daño nervioso, podría utilizarse como biomarcador, pero falta información esencial para interpretar los niveles variables de NfL por parte de los médicos y los pacientes de EM. El doctor Leppert y sus colegas están trabajando en un método de detección de NfL en sangre para permitir su uso en la consulta. El equipo ha encontrado una manera de marcar la NfL con niveles inocuos de radiactividad para que las concentraciones bajas puedan detectarse fácilmente. Están trabajando con modelos de laboratorio de enfermedades similares a la EM para comprender mejor la relación entre el daño nervioso y la aparición de la NfL en el líquido cefalorraquídeo y la sangre durante un período de tiempo prolongado.

**Impacto potencial:** Este trabajo puede perfilar métodos mejorados para vigilar y predecir el curso de la EM en los distintos pacientes, así como para detectar el efecto de las terapias en la actividad y la progresión de la enfermedad, lo que permitiría adoptar enfoques más personalizados para tratar la EM.



## Proyecto 14

**Beca de investigación piloto:** “Comprensión de la respuesta del cuerpo celular neuronal a la desmielinización para proteger los axones en la EM”

**Resumen:** El objetivo de este estudio es investigar una respuesta natural de protección de los nervios y encontrar formas de provocarla para frenar la discapacidad progresiva en la EM.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Don Mahad, MD, PhD

Universidad de Edimburgo, Escocia, Reino Unido

**Descripción del proyecto:** La discapacidad progresiva que experimentan muchas personas con EM se debe a la pérdida de fibras nerviosas (axones) y sus células. Se sabe que la inflamación relacionada con la EM daña los axones y la capa de mielina que los protege, pero los tratamientos actuales enfocados en la inflamación no evitan la progresión de la discapacidad. Esto pone de relieve la necesidad de terapias que puedan proteger las células nerviosas. El doctor Mahad y otros grupos de investigación han descubierto recientemente una respuesta protectora natural ("respuesta axonal de las mitocondrias a la desmielinización", ARMD por sus siglas en inglés) en las células nerviosas que se produce tras la pérdida de mielina. En la ARMD, las centrales eléctricas productoras de energía de las células (las mitocondrias) se trasladan desde el cuerpo de la célula nerviosa hasta el axón y aumentan la producción de energía. En el laboratorio se ha descubierto que varios agentes, incluido un medicamento para la diabetes (pioglitazona), estimulan la ARMD y protegen los axones vulnerables. Este equipo de investigación analizará más a fondo la ARMD y determinará si el fallo en la misma puede causar la pérdida de axones en la EM. Se centrarán en tejidos provenientes de autopsias para estudiar los cambios moleculares de las células nerviosas y las células de soporte (glía), comparando los tipos de nervios que tienen respuestas ARMD y aquellos en los que está ausente, para obtener información acerca de los mecanismos desconocidos de la pérdida de axones y la protección nerviosa.

**Impacto potencial:** Los resultados de esta propuesta sentarán las bases para explorar más a fondo las dianas moleculares recién descubiertas para comprender su potencial terapéutico para el tratamiento de la EM progresiva. El equipo anticipa el descubrimiento de fármacos y compuestos neuroprotectores que traten de reproducir las respuestas neuronales a la pérdida de mielina, especialmente medicamentos que puedan reformularse para acelerar su desarrollo para la EM.

## Proyecto 15

**Beca de investigación piloto:** “Análisis del papel de los microARN (miARN), en particular el miR-448, en el proceso de desmielinización y su potencial como terapia en la EM primaria progresiva.”

**Resumen:** Explorar el papel de un microARN que puede estar involucrado en la destrucción de la mielina y desarrollar formas de bloquearlo como posible terapia para prevenir la progresión de la EM.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Claire McCoy, PhD

Real Colegio de Cirujanos de Irlanda

**Descripción del proyecto:** El daño y la pérdida de la capa de mielina que protege las fibras nerviosas y acelera la transmisión de las señales a los nervios pone a la fibra nerviosa en cuestión en peligro de ser destruida, lo que puede derivar en una discapacidad y progresión a largo plazo, como ocurre en la EM. Este equipo se está centrando en desarrollar tratamientos potenciales que prevengan la pérdida de mielina, con un enfoque especial en la EM progresiva primaria, que tiene escasas opciones de tratamiento. La EM progresiva primaria suele mostrar una menor inflamación que otros tipos de EM, y se cree que la pérdida de mielina que se produce es causada por otros factores ajenos a la inflamación. Este equipo está investigando la función de un pequeño fragmento, llamado microARN, que parece estar involucrado en el daño de la mielina. Utilizan modelos de laboratorio para desentrañar el papel que desempeña un microARN en concreto (miR-448) con el objetivo de diseñar compuestos que puedan inhibir su función para prevenir el daño de la mielina.

**Impacto potencial:** Si este estudio confirma que el bloqueo del miR-448 tiene efectos terapéuticos en modelos de EM en roedores, podría derivar en el desarrollo y la prueba de una terapia dirigida creada específicamente para frenar la progresión de la discapacidad en personas con EM progresiva primaria.

## Proyecto 16

**Beca de investigación piloto:** “Análisis de las vías moleculares implicadas en la protección contra la enfermedad progresiva secundaria”

**Resumen:** Un equipo en Reino Unido está explorando los mecanismos responsables de la pérdida de células nerviosas en la EM progresiva y las posibles formas de prevenirla.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Kenneth Smith, Ph.D.

University College London, Reino Unido

**Descripción del proyecto:** La acumulación gradual de discapacidad durante la EM progresiva se debe principalmente a la pérdida de células nerviosas (neuronas) en el cerebro y la médula espinal, pero se desconoce por qué mueren. Una pregunta clave es si las neuronas que mueren más tarde lo hacen debido a daños que se producen en ese momento o como consecuencia de una lesión anterior. Esta pregunta es importante porque es probable que proteger las neuronas de la inflamación en curso requiera un enfoque distinto al de proteger las neuronas que han sobrevivido a este daño y necesitan reparación. El equipo está abordando esta cuestión con un modelo de roedor mediante una nueva técnica que permite la detección simultánea de miles de instrucciones del centro de control de la célula (núcleos) que revelan vías de daño. El equipo ya ha descubierto que la prevención de la escasez de oxígeno que se produce dentro de las lesiones inflamadas de la EM puede proteger de la degeneración lenta. Protegerán a la mitad de los roedores con esta terapia y compararán los cambios en las células dañadas en roedores no tratados cuyas neuronas están destinadas a morir lentamente con los cambios en las células que han experimentado la misma inflamación pero han sobrevivido. Esto revelará mecanismos específicos que determinen la muerte o la supervivencia celular sin confundirlos con cambios debidos a la propia inflamación.

**Impacto potencial:** Se espera que esta investigación proporcione indicios para el desarrollo de terapias que prevengan la degeneración nerviosa en personas con EM progresiva secundaria. Este equipo de expertos planea aprovechar los nuevos conocimientos para probar la eficacia de posibles terapias en función de los nuevos hallazgos.

## Proyecto 17

### **Beca de investigación piloto: “Microglías y remielinización”**

**Resumen:** Emplear modelos innovadores y tecnologías avanzadas para estudiar cómo las microglías, las células inmunes del cerebro, puede desempeñar un papel importante en la reparación de la mielina en la EM.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

### **Responsable del proyecto: Bernard Zalc, MD, PhD**

Institut du Cerveau et de la Moelle Epiniere, Francia

**Descripción del proyecto:** Fomentar la reparación de la capa de mielina que aísla las fibras nerviosas es un objetivo crucial que aún no se ha alcanzado en el tratamiento de la EM. Se cree que restaurar la mielina puede proteger al nervio de lesiones. El enfoque en este objetivo puede ayudar a prevenir la pérdida de las propias fibras nerviosas y la consecuente progresión de la discapacidad. Este equipo ha descubierto que un compuesto que inhibe una molécula de la microglía (células inmunes del cerebro) potencia la reparación de la mielina. También han demostrado que existen interacciones entre las microglías y las fibras nerviosas que intervienen en la conducción eléctrica de las células nerviosas y pueden afectar la formación de mielina. Ahora están estudiando estos hallazgos más a fondo en dos modelos de laboratorio únicos. El doctor Zalc y sus colegas están empleando tecnologías novedosas que les permitirán captar los procesos en estos modelos y también activar o pausar la conducción eléctrica entre las células nerviosas.

**Impacto potencial:** La disección de los mecanismos celulares que controlan la formación de mielina servirá de punto de partida para trazar nuevas estrategias terapéuticas de remielinización, un problema clave y aún sin resolver en el tratamiento de la EM. Este proyecto ayudará a analizar estos mecanismos, y las tecnologías utilizadas podrían contribuir a desarrollar herramientas potentes para detectar moléculas que fomenten la reparación.

## Proyecto 18

**Beca de investigación piloto:** “Plegamiento anómalo de la tau y progresión en la esclerosis múltiple”

**Resumen:** Emplear una herramienta nueva y potente para explorar la posible implicación de una proteína tóxica en la progresión de la EM.

**Plazo:** 01/07/2021 - 30/06/2022

**Importe de la beca:** 75 000 €

**Responsable del proyecto:** Alessandro Didonna, PhD

Universidad de California, San Francisco, Estados Unidos

**Descripción del proyecto:** Existe evidencia reciente de que una proteína tóxica llamada «tau» está presente en el cerebro de las personas con EM progresiva. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio ha abordado si la tau contribuye activamente a la pérdida nerviosa en la fase progresiva de la enfermedad. Este equipo está utilizando una potente herramienta nueva para examinar la acumulación de tau en muestras de tejido y líquido cefalorraquídeo extraídas de personas con EM, y comparando los resultados con muestras de personas sin EM y con otras enfermedades neurológicas. Dicha herramienta, llamada RT-QuIC, detecta la tau en cantidades mínimas de tejido con sensibilidad y especificidad. Además, están explorando los efectos de la tau extraída de personas con EM en células nerviosas provenientes de ratones de laboratorio.

**Impacto potencial:** A corto plazo, este proyecto puede definir un mecanismo novedoso que explique el paso de la EM recurrente a las formas progresivas de la enfermedad. A largo plazo, esta investigación podría abrir camino a terapias innovadoras que protejan el cerebro bloqueando o incluso previniendo la acumulación de tau en la EM.