



PRESENTACIONES (ES/EN)

Mejores prácticas en organizaciones sanitarias y grupos de investigación



Contenido

Mejores prácticas en organizaciones sanitarias.....	2
Presentaciones de Grupos de Investigación.	2
Best Practices in Healthcare Organizations.	11
Presentation of Research Groups.	11

Viernes 14 de septiembre - Salas paralelas Aula 1

Conducido por:

Dra. Rosario Osta Pinzolas. LAGENBIO. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Zaragoza.

Dr. Alberto García Redondo. Director del Laboratorio de Investigación en ELA. Unidad de ELA. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Doce de Octubre "i+12". CIBERER U-723. Itto. Univ. Inv. Neuroquímica. Dpto. BqBM – UCM. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

Mejores prácticas en organizaciones sanitarias.

1. **Unidad multidisciplinar de ELA. Un modelo de cuidados más efectivo.** P. Zamorano. *Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).*
2. **Equipo Referente de Cuidados Paliativos de la UGC Guillena Santa Olalla.** Dra. M José González Nevado. *UGC Guillena Santa Olalla. Distrito Sanitario Aljarafe Sevilla Norte Santa Olalla del Cala (Sevilla).*
3. **Unidad multidisciplinar de atención a pacientes con ELA.** Dr. Jesús Romero Imbroda. *Hospital Regional Universitario (Málaga).*
4. **Integración de la asociación de enfermos en el proyecto asistencial de la atención multidisciplinar de enfermos con ELA.** Dra. Montserrat Villatoro Moreno. *Hospital del Mar (Barcelona).*
5. **Unidad Multidisciplinar de ELA, La Fe.** Dra. Amparo Martínez. *Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia).*
6. **Rol del Psicólogo en una Unidad de Cuidados Respiratorios.** Jose Luis Díaz, PhD. *Unidad de Cuidados Respiratorios. Grupo de Investigación de problemas respiratorios en ENM. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia).*
7. **Experiencia en esclerosis lateral amiotrófica en una unidad de ventilación mecánica domiciliaria en el Hospital San Cecilio de Granada.** Dra. M^a Eugenia Poyatos Aguilera. *Hospital San Cecilio de Granada (Granada).*

Presentaciones de Grupos de Investigación.

1. **Grupo de investigación Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Instituto de Biomedicina de Sevilla.** Dra. Carmen Paradas López. *Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Instituto de Biomedicina de Sevilla.*

Nuestro grupo de investigación está compuesto por investigadores clínicos y básicos, y nuestra actividad investigadora tiene una vocación eminentemente traslacional. La parte clínica se desarrolla en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), centro de alto nivel asistencial, docente e investigador, donde nuestra Unidad de Neuromuscular/ELA ha sido designada como centro de referencia a nivel nacional (CSUR) y europeo (ERN EURO-NMD). Nuestro laboratorio de investigación se ubica en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), espacio de investigación biomédica multidisciplinar dentro del complejo HUVR. Nuestra clara fortaleza es ser el centro de referencia para la ELA en el Sur de España atendiendo a un gran número de pacientes y la naturaleza dual de nuestra institución, clínica y básica, lo que favorece la transferencia inmediata de los conocimientos a la realidad clínica. Ya colaboramos con los grupos que se dedican al estudio de la ELA en nuestro país desde hace años, y con la creación de las redes de centros de referencia y los centros de investigación en red (CIBER) las oportunidades de colaboración se están potenciando.

Líneas clínicas de investigación:

- Incidencia de trombosis venosas profundas y tromboembolismo pulmonar en pacientes con ELA.
- Impacto de una estrategia de intervención sobre el cuidador.
- Efecto de un programa de ejercicio de fuerza máxima sobre el ritmo de progresión de la debilidad en ELA.

Líneas de investigación traslacional:

- El rol de la desregulación las membranas ER asociadas a la mitocondria (MAM) en esclerosis lateral amiotrófica: una nueva herramienta para diagnosticar y entender la progresión de la enfermedad (en colaboración con el Motor Neuron Center, Columbia University).
- Ensayo clínico fase I/II aleatorizado multicéntrico con placebo, para la evaluación de células mesenquimales intravenosas en pacientes de ELA.
- NDICIA: un método computarizado útil para controlar el efecto de una intervención en ensayos preclínicos.

2. **Desarrollo de terapias innovadoras y biomarcadores en esclerosis lateral amiotrófica. Grupo LAGENBIO: TERAGEN y REGENERAGEN.** Dra. Rosario Osta Pinzolas. *Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón-Universidad de Zaragoza.*

La línea de investigación sobre la Esclerosis Lateral Amiotrófica fue iniciada en nuestro grupo de investigación hace 20 años. El grupo posee numerosas publicaciones y también varias patentes relacionadas con el tema. Está formado por 2 Catedráticas de Universidad 2 Profesores titulares, 2 Profesores contratados doctor, 1 Investigadora Marie-Curie, un profesor asociado, 2 contratadas predoctorales y un médico interno residente. Son dos los objetivos fundamentales en los que trabajamos para intentar mejorar la calidad de vida de estos pacientes: terapias innovadoras y desarrollo de biomarcadores. Por un lado, desde el año 2000 trabajamos con el modelo animal transgénico SOD1G93 que es el más aceptado por la Comunidad Científica y realizamos ensayos preclínicos para conseguir encontrar una terapia trasladable a pacientes. En este sentido hemos desarrollado terapias basadas en terapia génica, terapia celular, reposicionamiento de Fármacos, terapias nutricionales y modificación de la microbiota. Actualmente también estamos estudiando la posibilidad de utilizar nanopartículas

funcionalizadas para inhibir la toxicidad de los agregados proteicos de la enfermedad. El segundo objetivo es encontrar biomarcadores diagnósticos y pronósticos de la enfermedad, en un primer momento en el modelo animal y luego trasladar los resultados a los pacientes. Hasta el momento hemos desarrollado marcadores basados en mRNA, microRNAs, células madre y citoquinas, actualmente estamos centrados en neuroinflamación y cirRNAs. Además, nuestro grupo es el responsable de un Consorcio "SENSONEURODEG" dentro del Campus Iberus de Excelencia Internacional formado por 7 grupos de investigación y una empresa. La finalidad del Consorcio es la búsqueda de la tecnología que permita desarrollar marcadores para la ELA de una forma más automática.

3. **Unidad Funcional de Motoneurona del Hospital Universitario de Bellvitge.** Dra. Mónica Povedano. *Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

La experiencia del grupo de investigación puede agruparse en tres áreas principales: i) investigación clínica en ELA ii) estudio de las bases biológicas de los procesos de envejecimiento y neurodegeneración y iii) análisis cuantitativo de los efectos del estrés celular, sus limitaciones biológicas y consecuencias y la búsqueda de nuevos biomarcadores, aplicables en la clínica y base para la medicina de precisión. Entre estos últimos, el equipo ha caracterizado en el caso del estrés oxidativo, dianas proteicas de este tipo de estrés en muestras de enfermedades neurodegenerativas.

En el campo de la investigación puramente clínica de nuestro grupo destaca la participación de la Dra. Mónica Povedano, responsable de la Unidad Multidisciplinar de ELA en el Hospital Universitario de Bellvitge. Esta rama del grupo resulta esencial para lograr validar clínicamente posibles biomarcadores obtenidos a través de investigación clínica o de estudios de pilotaje en el medio asistencial. La Dra. Povedano es la responsable de la Unidad de ELA de Bellvitge desde 2011. Experta en asistencia clínica y electrofisiología en enfermedades neuromusculares.

4. **Grupo de estudio de ELA, Sant Pau.** Dr. Ricardo Rojas García y Dr. Jordi Clarimón. *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).*

El equipo investigador en ELA del Hospital de Sant Pau es un equipo multidisciplinar compuesto por neurólogos clínicos e investigadores básicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades neurológicas y probada capacidad traslacional. En la Clínica de Enfermedades de Neurona Motora, puesta en marcha en 2004, atendemos alrededor de 50 pacientes nuevos cada año y controlamos periódicamente unos 140 pacientes con una organización multidisciplinar, integrado por diferentes profesionales que trabajan en un comité especializado, cuyo objetivo es optimizar los recursos sanitarios y mejorar la calidad de la atención a los pacientes.

Líneas de Investigación:

- Epidemiología de la ELA.
- Caracterización clínica de los distintos fenotipos de enfermedad de neurona motora utilizando técnicas de neuroimagen y hallazgos en LCR.
- Estudio de las bases fisiopatogénicas de la ELA.
- Identificación de nuevos biomarcadores en suero/plasma/LCR para el diagnóstico y pronóstico de la ELA.
- Estudio de las bases moleculares, genéticas y neuropatológicas de la ELA.

5. **Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración.** Dr. Xavier Navarro. *Universitat Autònoma de Barcelona.*

El Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración es un grupo de investigación multidisciplinario que trabaja desde 1989 en la regeneración y recuperación funcional después de lesiones de nervios periféricos y de la médula espinal y en enfermedades neurodegenerativas. Los miembros del grupo tienen experiencia combinada en microcirugía, neurofisiología, morfología, cultivos celulares, neurobiología molecular y bioelectrónica. Los proyectos de investigación desarrollados durante los últimos años han tratado sobre: regeneración y reinervación después de lesiones de nervios y de raíces espinales, injertos artificiales biocompatibles, trasplantes gliales para la reparación de lesiones en el sistema nervioso periférico y central, electrodos neurales para la interfase con el sistema nervioso lesionado, dolor neuropático y enfermedades degenerativas de las motoneuronas. El grupo mantiene investigación cooperativa en neurociencia clínica, particularmente sobre nuevas terapias reparativas de lesiones nerviosas con el Hospital Clínico de Barcelona, sobre modulación de la plasticidad neural en lesiones cerebrales y medulares con el Instituto Guttmann de Neurorehabilitación, y sobre enfermedades de motoneuronas y neuropatías periféricas con el Hospital de Bellvitge y el Hospital del Mar.

En el ámbito de las enfermedades de las motoneuronas, el Grupo realizó inicialmente un trabajo de caracterización detallada, mediante pruebas electrofisiológicas y funcionales combinadas con estudios morfológicos, del modelo de ratón transgénico SOD1hG93A, el más relevante para el estudio preclínico de la ELA. Asimismo, optimizamos el estudio in vitro de cultivos organotípicos de médula espinal de animales postnatales, en el cual poder estudiar la degeneración de las motoneuronas ante agresiones excitotóxicas, de estrés oxidativo o de estrés de retículo. Empleando estos modelos in vivo e in vitro, hemos realizado diversos estudios ensayando nuevos fármacos pluri-diana, como ligandos de receptor sigma1 o resveratrol, que mostraron una neuroprotección efectiva y un aumento de supervivencia de los ratones, entre los mejores resultados reportados en este modelo. En los últimos años, hemos investigado en estrategias de terapia génica, para sobre-expresar neuregulinas a nivel periférico y central, demostrando efectos novedosos en la mejoría de la capacidad de reinervación muscular en los ratones tratados. En paralelo, otro equipo del grupo ha profundizado en las disfunciones de la respuesta neuroinflamatoria en los ratones modelo de ELA, demostrando alteraciones tanto a nivel central, en médula espinal y cerebro, como en los nervios periféricos. Asimismo, mediante factores que modulan la resolución de la neuroinflamación, hemos mejorado significativamente la evolución funcional, la supervivencia y la preservación de motoneuronas en este modelo.

6. **Grupo de investigación en enfermedades neuromusculares y ataxias.** Dr. Juan Francisco Vázquez Costa. *Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (Valencia).*

Se trata de un grupo de investigación acreditado por el Carlos III e integrado en la red CIBERER. La jefa del grupo es Teresa Sevilla, neuróloga del Hospital la Fe y profesora asociada de la Universidad de Valencia. El grupo lo componen además tres neurólogos y dos neurofisiólogas del Hospital la Fe; así como tres neurólogos investigadores

(doctorandos), tres investigadoras (doctoras en Biología), un biotecnólogo investigador (doctorando), una enfermera y una fisioterapeuta del IIS La Fe. **Líneas de ELA/DFT:**

- Caracterización clínica y genética de pacientes con ELA y portadores presintomáticos.
- Estudio de biomarcadores proteicos y de neuroimagen en pacientes con ELA y portadores presintomáticos.
- Nuevos tratamientos y herramientas tecnológicas para pacientes con ELA.

7. **Instituto de Neurociencias Hospital Clínico San Carlos** Dr. Antonio Guerrero Sola. *Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos IDISSC (Madrid).*

Instituto de Neurociencias del Hospital Clínico San Carlos (Servicio de Neurología, Neurofisiología y Neurocirugía) dispone de un laboratorio propio de investigación dentro del IDISSC (Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico de San Carlos). **Instituto:** Dirección Dr. Jorge Matias Guiu-Guia. Unidad de ELA Dr. Antonio Guerrero Sola, Dra. Lucia Galan Davila, Dr. Alejandro Horga Hernandez y tres neurólogos con actividad asistencial. **Laboratorio:** Dispone de un espacio físico estable con dos aéreas de laboratorio, y acceso a instalación de quirófano para la realización de cirugías experimentales, sala para evaluación de modelos de conducta en modelos experimentales, animalario, estabulario y sala de microscopia confocal.

Nuestras **líneas principales de investigación** son:

- Desarrollo de modelos experimentales de ELA in vitro e in vivo.
- Cribado fármacos con potencialidad terapéutica en modelos experimentales.
- Neurogénesis y ELA. Estimulación endógena de células madre.
- Nuevas vías patogénicas de la ELA y su relación con la cascada amiloide.
- Nuevas estrategias diagnosticas en ELA. Utilidad del PET en la valoración de la evolución y alteraciones cognitivas.
- Evaluación de la vía NOTCH en el hipocampo de pacientes con ELA.

8. **ELA UCM.** Dra. Eva de Lago Femia. *Universidad Complutense de Madrid.*

El grupo de investigación ELAUCM está trabajando en la identificación de nuevas dianas farmacológicas, así como en el desarrollo de moléculas capaces de modular estas dianas, útiles para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y también para la demencia frontotemporal (DFT). Entre los objetivos en los que estamos trabajando, podemos destacar los elementos del llamado sistema cannabinoide endógeno (SCE), un sistema de señalización involucrado en el mantenimiento del equilibrio homeostático de varias funciones fisiológicas, en particular en el sistema nervioso central. En los últimos años, muchos estudios han proporcionado evidencia experimental de que la activación o inhibición de los receptores o enzimas que forman parte de este sistema puede proporcionar neuroprotección en diversas enfermedades neurodegenerativas. De esta manera, nuestro grupo de investigación desarrolla estudios preclínicos utilizando modelos de ELA / DFT tanto in vitro como in vivo. Nuestros principales objetivos en el SCE son el receptor CB1 y, en particular, el receptor CB2, pero en los últimos años hemos estado interesados en nueva dianas directa o indirectamente relacionados con el SCE, como los receptores PPAR γ , GPR55 o GPR18, que abren nuevas posibilidades terapéuticas en estos trastornos. Recientemente, hemos extendido nuestra área de interés a varias quinasas que están involucradas en la fosforilación anormal de

diferentes proteínas relacionadas con la ELA, principalmente la proteína TDP-43. Por lo tanto, hemos iniciado una colaboración con el laboratorio de Ana Martínez para el diseño y la evaluación de inhibidores de quinasas específicos. Para realizar esta investigación, contamos con tres modelos murinos transgénicos diferentes (SOD1G93A, Prp-TDP43A315T y CaMKII-TDP-43) que modelizan específicamente la ELA y / o DFT, lo que nos permite seleccionar el modelo más apropiado para los diferentes objetivos de nuestra investigación. También tenemos la posibilidad de realizar cultivos primarios de poblaciones celulares específicas (astrocitos, microglia, neuronas motoras) y trabajar con diferentes líneas celulares como NSC-34 o BV2, entre otras.

El Grupo de Investigación ELA-UCM está constituido por Javier Fernández Ruiz, Catedrático de la Universidad Complutense e investigador principal del grupo UCM de cannabinoides, Eva de Lago, Profesora Contratado Doctor de la Universidad Complutense e investigadora principal del grupo ELA-UCM, las investigadoras postdoctorales Carmen Rodríguez Cueto y María Gómez Cañas, los becarios predoctorales Laura García Toscano, Irene Santos-García y Claudia Gonzalo, la estudiante de maestría Marta Gómez Almería y el personal de administración Yolanda García Movellán.

9. **Química Médica y Biológica Traslacional.** Dra. Carmen Gil. *Centro de Investigaciones Biológicas-CSIC (Madrid).*

El grupo de Química Médica y Biológica Traslacional está centrado en el desarrollo de fármacos efectivos en diferentes enfermedades tanto neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica...) como parasitarias. Nuestro grupo tiene una gran experiencia en diseño de fármacos, modelado molecular y quimioinformática, síntesis orgánica, cribado biológico, optimización de propiedades ADMET, y gestión empresarial. Es una investigación aplicada con un alto contenido traslacional. Los programas de investigación del grupo se diseñan desde las fases tempranas del descubrimiento de nuevos fármacos hasta la prueba de eficacia en modelos animales representativos. Las colaboraciones científicas, así como la transferencia de tecnología hacia empresas del sector farmacéutico son clave en la consecución de nuestros objetivos: convertir nuestras moléculas diseñadas y/o identificadas en el laboratorio, en fármacos eficaces para el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas y apoyar su desarrollo hasta llegar a ser un medicamento aprobado para uso clínico. Los esfuerzos realizados en este sentido, nos han permitido hasta el momento llevar diversos candidatos a fármaco a fases clínicas.

10. **Laboratorio de investigación en ELA.** Dr. Alberto García Redondo. *Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre "i+12" (Madrid).*

El laboratorio de investigación en ELA del Hospital 12 de Octubre basa su actividad en la asistencia clínica unida a la investigación, desarrollando siempre hipótesis de trabajo y proyectos puramente traslacionales, es decir, con la capacidad, objetivos y vocación de obtener resultados que puedan ser implementados en la práctica clínica diaria en nuestra consulta de la Unidad de ELA del Servicio de Neurología.

En nuestro grupo, además de los componentes más puramente científicos, que nos situamos en la 7ª planta del bloque de laboratorios del Hospital (junto al resto de laboratorios asistenciales y con capacidad diagnóstica), también participan de forma

muy activa un neurólogo (el director de la Unidad – Dr. Jesús Esteban Pérez), una enfermera Gestora de casos, una neumóloga y una neuropsicóloga.

GENÉTICA: El grupo de investigación en ELA nace en el año 2006 con la finalidad de completar la caracterización de las causas de esta terrible enfermedad en la población española, las causas de origen molecular. Además, sus objetivos no sólo se centran en el estudio genético y molecular de la Esclerosis Lateral Amiotrófica, sino que se han extendido a otra patología neurodegenerativa muy relevante, la Demencia Frontotemporal (DFT).

BIOMARCADORES: Por otro lado, el hallazgo de biomarcadores moleculares es el motor de proa que nos empuja de forma continua, con el deseo de reducir el tiempo de demora diagnóstica, así como de encontrar técnicas que nos permitan realizar un seguimiento más homogéneo y con mayor capacidad pronóstica de los pacientes.

En la línea de investigación en genética en ELA y DFT de la población española, y gracias a la colaboración con el grupo del Dr. John Landers, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts en Worcester, hemos participado en el hallazgo de nuevos genes relacionados con la ELA: TUBA4A, CCNF, NEK1, TBK1, ANXA11 o KIF5.

Dentro de la línea de investigación en búsqueda de biomarcadores en ELA y DFT colaboramos con el grupo de la Dra. Rosario Osta Pinzolas de la Facultad de Veterinaria en la Universidad de Zaragoza, y gracias a ello, hemos publicado y patentado un panel de expresión génica para el estudio de esta enfermedad.

11. **Grupo de Investigación: “Enfermedades Neuromusculares y de la Neurona Motora”.** Ivonne Jericó. *Navarrabiomed-CHN, (Pamplona).*

Este grupo, con actividad fundamentalmente clínico-asistencial, centra su investigación en el área de las enfermedades neuromusculares y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Está formado por profesionales médicos de diferentes disciplinas: Neurología, Neurofisiología, Neuropatología, Genética-clínica y Radiología.

Líneas de Investigación centradas en ELA:

- 1) Epidemiología de la ELA.
- 2) Identificación de biomarcadores en sangre periférica y LCR- Biopsia líquida.
- 3) Neuroinflamación: papel dual de la microglia.

12. **La importancia de los registros.** Fernando García López, *Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (Madrid).*

Se entiende por registro de una enfermedad la existencia de un grupo organizado de clínicos e investigadores comprometidos en la provisión, administración y análisis de datos de los pacientes afectados. Los registros pueden tener muchas utilidades, según su extensión, su contenido y las condiciones para su ejecución: el estudio epidemiológico de la incidencia y prevalencia de la enfermedad, así como de su evolución temporal y su distribución por edad, sexo, clases sociales y países; el estudio de la discapacidad que genera la enfermedad; el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud asociada a las distintas fases de la enfermedad; el estudio de la calidad de la asistencia sanitaria provista a los pacientes; el estudio epidemiológico de los factores causales, pronósticos y terapéuticos; y la vigilancia epidemiológica de la enfermedad.

Sin embargo, es muy difícil poner en marcha registros de enfermedades viables y duraderos, debido a dificultades administrativas y financieras. Se propone un modelo de registro voluntario, no poblacional, basado en la colaboración de unos diez servicios hospitalarios de neurología del país, que atenderían una población de unos 10 millones de habitantes, poco menos de la cuarta parte de la población española. Este tipo de registro podría financiarse con aportaciones de instituciones sanitarias de la Administración general del Estado, como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o del sistema nacional de salud, y de las sociedades científicas.

En Suecia, hay varios registros de enfermedades neurológicas que se constituyen en redes de servicios neurológicos, con financiación pública, para evaluar la calidad de la asistencia sanitaria.

Ese patrón podría servir de modelo para una iniciativa similar. En España hay iniciativas parecidas ya en marcha en dermatología y reumatología y en el esclerosis múltiple. Se propone la colaboración entre neurólogos, investigadores, asociaciones de pacientes, especialistas en salud pública e instituciones sanitarias para trabajar en esta idea en el caso de la esclerosis lateral amiotrófica. La constitución de este registro podría, además, permitir la colaboración con otros registros similares en otros países europeos.

13. **Grupo de Fisiopatología Metabólica.** Dr. Manuel Portero-Otín y Dra. Victoria Ayala. *Universidad de Lleida-IRBLleida (Lleida).*

La experiencia previa del equipo se puede agrupar en tres frentes principales: i) investigación clínica sobre ELA ii) estudio de las bases biológicas del proceso de envejecimiento y procesos neurodegenerativos y iii) análisis cuantitativo para buscar nuevos biomarcadores, aplicable al entorno clínico como base de medicina de precisión. Nuestra hipótesis principal es que la ELA podría considerarse un proceso de envejecimiento selectivamente acelerado de las neuronas motoras, por lo que muchas características encontradas en el envejecimiento podrían ayudar a comprender su fisiopatología.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA: en este ámbito destaca la participación del Dr. M Povedano, responsable de la Unidad Multidisciplinaria de ELA en el Hospital de Bellvitge. Esta rama del grupo es esencial para el objetivo general de la validación clínica de los biomarcadores propuestos, ya sea provenientes de la investigación preclínica o de estudios piloto dentro del escenario asistencial. Líder de la unidad de ELA del hospital, es experta en atención clínica y electrofisiología en enfermedades neuromusculares. Ha participado en la estrategia TRICALS (validación de biomarcadores de ELA, dependiente de la ENCALs).

BASES BIOLÓGICA DEL ENVEJECIMIENTO Y NEURODEGENERACIÓN: El envejecimiento y sus bases biológicas pueden estar entre los principales contribuyentes a la neurodegeneración. Las diversas investigaciones han permitido establecer el papel de los lípidos de membrana como determinantes clave en el mecanismo celular del envejecimiento. También hemos correlacionado este parámetro con otros indicadores de estrés celular, como modificaciones oxidativas en el ADN mitocondrial, reforzando la relación entre el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, especialmente relevante en la neurodegeneración. También estamos examinando muestras de enfermedades humanas mediante análisis de biología molecular y espectrometría de masas (lipidómica).

BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES: Para cerrar la brecha entre el estudio de las bases biológicas del envejecimiento y la neurodegeneración con la investigación clínica en nos hemos especializado en el análisis cuantitativo del estrés celular, en sus modos de retículo, estrés oxidativo y proteasomal y sus determinantes biológicos a través del análisis metabolómico y lipidómico. El grupo ha estudiado y desarrollado la evaluación cuantitativa de las modificaciones caracterizadas estructuralmente mediante técnicas de análisis químico. Mostramos que los productos del estrés oxidativo, a través de su acumulación en proteínas, modifican las características estructurales de los mismos, induciendo resistencia a la proteólisis y su acumulación con el envejecimiento, característica que podría relacionarse con agregados intracelulares y extracelulares característicos de diversas patologías neurodegenerativas, tales como ELA. En esta línea de investigación, estamos realizando un estudio prospectivo, transversal, con una muestra poblacional de pacientes con ELA con el objetivo de evaluar si los factores estresantes celulares presentes en la ELA, junto con las alteraciones en el procesamiento del ARNm, conducen a cambios en lipidoma subcelular y secretado, que transmite estos factores estresantes y genera un perfil lipidómico celular y extracelular que puede utilizarse para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

September, Friday 14th – Parallel rooms. Room 1

Conducted by:

Dr. Rosario Osta Pinzolas. LAGENBIO. School of Veterinary. Universidad de Zaragoza. Institute of Healthcare Research of Aragón. Zaragoza.

Dr. Alberto García Redondo. Director of ALS Research Laboratory. ALS Unit. Health research institut. Hospital Universitario Doce de Octubre "i+12". CIBERER U-723. Itto. Univ. Neurochemistry research. BqBM Department. UCM. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid.

Best Practices in Healthcare Organizations.

1. **Multidisciplinary unit of ALS. A more effective models of care.** P. Zamorano. *University Virgen del Rocío Hospital (Seville, Spain).*
2. **Reference Team for Palliative Care of the UGC Guillena Santa Olalla.** Dr. M José González Nevado. *UGC Guillena Santa Olalla. Sanitary District Aljarafe North Seville, Santa Olalla del Cala (Seville, Spain).*
3. **Multidisciplinary care unit for ALS patients.** Jesús Romero Imbroda MD, PhD. *Neuromuscular Unit. Neurology Department. Hospital Regional Universitario de Malaga (Malaga, Spain).*
4. **Integration of the association of patients in the care project of multidisciplinary care of patients with ALS.** Dra. Montserrat Villatoro Moreno. *Hospital del Mar (Barcelona).*
5. **La Fe ALS Multidisciplinary Unit.** Dr. Amparo Martínez. *Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, Spain).*
6. **Role of a Psychologist in a Respiratory Care Unit.** Jose Luis Díaz, PhD. *Unidad de Cuidados Respiratorios. Grupo de Investigación de problemas respiratorios en ENM. Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia, Spain).*
7. **An experience on amiotrophic lateral sclerosis in the home mechanical ventilation unit in the San Cecilio Hospital, Granada.** Dr. M^a Eugenia Poyatos Aguilera. *San Cecilio Hospital (Granada, Spain).*

Presentation of Research Groups.

1. **Grupo de investigación Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Instituto de Biomedicina de Sevilla.** Dra. Carmen Paradas López. *Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Instituto de Biomedicina de Sevilla.*

Our research group in Neuromuscular Disorders/ALS encompasses clinical and basic researchers, and our research activity has an eminent translational vocation. The clinical part is developed in the Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), one of the principal clinical center in the south of Spain, where our Neuromuscular/ALS Unit has been designated as a reference center at national (CSUR) and European (ERN EURO-NMD) level. Our experimental laboratory is located at the Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), a multidisciplinary biomedical research space within the HUVR complex. Our clear strength is to be the center of reference for ALS in Southern Spain, attending a large number of patients and the dual nature of our institution, clinical and basic, which favors the immediate transfer of knowledge to clinical application. We are already collaborating with groups that are dedicated to the study of ALS in our country for years, and the generation of the national and european reference centers network together with the network of biomedical research (CIBER) makes the opportunities for collaboration be enhanced.

Clinical research lines:

- Incidence of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with ALS.
- Impact of an intervention strategy on the caregiver.
- Effect of a maximum strength exercise program on the rate of progression of weakness in ELA.

Translational research lines:

- The role of mitochondria-associated ER membranes (MAM) deregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a new way to diagnose and understand disease progression (en colaboración con el Motor Neuron Center, Columbia University).
- Phase I/II aleatorized multicenter clinical trial with placebo, for evaluation of intravenous mesenchymal cells in ALS patients.
- NDICIA: a computerized method useful to monitor the effect of an intervention in pre-clinical trials.

2. **Development of innovative therapies and biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. LAGEMBIO Group: TERAGEN and REGENERAGEN.** Dr. Rosario Osta Pinzolas. *Aragón's Health Research Institute - Zaragoza University.*

Our research line on Amyotrophic Lateral Sclerosis was initiated 20 years ago. The group has numerous publications and several patents related to the subject and consists of two cathedric professors, two titular professors, two contracted lecturers (professor contratado doctor), one Marie-Curie researcher, an associate professor, two predoctoral researchers and one resident medical intern. We aim to improve the quality of life of ALS patients by working on two fundamental objectives: innovative therapies and biomarkers. First, since year 2000 we have worked with the SOD1G93 transgenic mice, the most accepted ALS model by the scientific community, to carry out preclinical tests in order to discover transferable therapies for ALS patients. For this, we are investigating therapeutic approaches based on gene therapy, cell therapy, repositioning of drugs, nutritional therapies and modification of the microbiota. Additionally, our current studies include investigating the possibility of using functionalized nanoparticles to inhibit the toxicity of the protein aggregates of the disease. The second objective is

to find diagnostic and prognostic biomarkers of the disease using initially in the animal model and by then transferring the results to the patients. So far we have developed markers based on mRNA, microRNAs, stem cells and cytokines, and are currently focused on neuroinflammation and circRNAs. In addition, our group is responsible for a "SENSONEURODEG" Consortium within the Iberus Campus of International Excellence formed by 7 research groups and one company. The purpose of the Consortium is the search for the technology that allows the development of ALS markers in a more automatic way.

3. **Multidisciplinary Unit of ALS at Hospital de Bellvitge.** Dr. Mónica Povedano. *Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

The team's experience can be grouped into three main fronts: i) clinical research on ALS ii) study of the biological bases of the aging process and neurodegenerative processes and iii) quantitative analysis of the effects of cellular stress, their biological constraints and consequences and search of novel biomarkers, applicable to the clinical environment and basis of precision medicine. Among these later, the team has characterized, in the case of oxidative stress, the protein targets of this stress type within samples from neurodegenerative diseases.

In the field of pure clinical research of our group, it is worth highlighting the participation of Dr. M Povedano, responsible for the Multidisciplinary Unit of ALS at Hospital de Bellvitge. This branch of the group is essential for the overall goal on clinical validation of proposed biomarkers either coming from preclinical research or from pilot studies within the assistance scenario. Dr Povedano is the leader of the ALS unit in Bellvitge Hospital, since 2011. She is expert in clinical care and electrophysiology in neuromuscular diseases.

4. **ALS study group, Sant Pau.** Dr. Ricardo Rojas García y Dr. Jordi Clarimón. *Hospital de Sant Pau, Sant Antoni M^a Claret, Barcelona.*

The ALS research team of Sant Pau hospital is a multidisciplinary and highly translational research team composed of clinical neurologists with training in basic research and basic researchers who are integrated in the clinical activities to achieve a constant feed-back between them. Our group has an extensive experience in the diagnosis and management in the field of neuromuscular disorders, and particularly in Motor Neuron Disorders. The Motor Neuron Disease (MND) Clinic was settled up in 2004 in the setting of the Neuromuscular Diseases Unit. Since then our Centre has become a leader in the diagnosis, care and treatment of patients and families with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) seeing over 50 new patients a year and providing follow-up for a further 140. The ideal way to address the problems associated with the disease, and the decisions that must be taken, is through multidisciplinary teams. The key objectives of these teams are to optimise medical care, facilitate communication between team members, and thus to improve the quality of care. Research lines:

- Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis.
- Estudio de las bases moleculares, genéticas y neuropatológicas de la ELA.
- Clinical characterization of different Motor Neuron Disease phenotypes using neurological examination scales, MRI and findings in CSF.
- Analysis of the fisiopathogenic features of Motor Neuron Disease.

- Discovery of biomarkers in serum/plasma/CSF of patients with ALS.

5. **Group of Neuroplasticity and Regeneration.** Dr. Xavier Navarro. *Universitat Autònoma de Barcelona.*

The Group of Neuroplasticity and Regeneration is a multidisciplinary research group that has been working since 1989 on regeneration and functional recovery after peripheral nerve and spinal cord injuries and in neurodegenerative diseases. The members of the group have combined experience in microsurgery, neurophysiology, morphology, cell cultures, molecular neurobiology and bioelectronics. The research projects developed during the last years have dealt with: regeneration and reinnervation after nerve and spinal root lesions, biocompatible artificial grafts, glial transplants for the repair of lesions in the peripheral and central nervous system, neural electrodes for interfacing the injured nervous system, neuropathic pain and degenerative diseases of motoneurons. The group maintains cooperative research in clinical neuroscience, particularly on new reparative therapies of nerve injuries with the Hospital Clinic of Barcelona, on modulation of neural plasticity in brain and spinal cord injuries with the Institute Guttmann of Neurorehabilitation, and on motoneuron diseases and peripheral neuropathies with the Hospital Bellvitge and the Hospital del Mar.

In the field of motoneuron diseases, the Group initially performed a work for the detailed characterization, using electrophysiological and functional tests combined with morphological studies, of the SOD1hG93A transgenic mouse model, the most relevant for the preclinical study of ALS. Likewise, we optimized the in vitro study of organotypic spinal cord cultures of postnatal animals, in which we can investigate the degeneration of motor neurons against excitotoxic insults, oxidative stress or reticular stress. Using these in vivo and in vitro models, we have carried out several studies testing new multi-target drugs, such as sigma1 receptor ligands or resveratrol, which showed an effective neuroprotection and increased survival of the mice, among the best results reported in this model. In recent years, we have investigated gene therapy strategies for over-expressing neuregulins at peripheral and central level, demonstrating novel effects in the improvement of muscle reinnervation capacity in treated mice. In parallel, another team of the group has searched in the dysfunctions of the neuroinflammatory response in the ALS mice, demonstrating alterations at the central level, in the spinal cord and brain, and also in the peripheral nerves. By using factors that modulate the resolution of neuroinflammation, we have significantly improved functional evolution, survival and motoneuron preservation in this model.

6. **Research group on neuromuscular diseases and ataxias.** Dr. Juan Francisco Vázquez Costa. *Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (Valencia).*

Our research group has been accredited by Carlos III and is integrated into the CIBERER network. The head of the group is Teresa Sevilla, neurologist at Hospital La Fe and associate professor at the University of Valencia. The group is also made up of three neurologists and two neurophysiologists from Hospital la Fe, as well as three research neurologists (doctoral students), three researchers (PhDs in Biology), a research biotechnologist (PhD student), a nurse and a physiotherapist from IIS La Fe. **ALS/FTD research lines:**

- Clinical and genetic characterization of patients with ALS and presymptomatic carriers.
 - Study of protein and neuroimaging biomarkers in ALS patients and presymptomatic carriers.
 - New treatments and technological tools for patients with ALS.
7. **The Neurosciencie Institute of Hospital Clinico San Carlos** Dr. Antonio Guerrero Sola. *Health Research Institute of the Hospital Clínico San Carlos IDISSC (Madrid, Spain).*

The Neurosciencie Institute of Hospital Clinico San Carlos (Neurology, Neurophysiology and Neurosurgery Services) have a research laboratory available inside the IDISSC (Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico de San Carlos).

Insitute Director: Dr. Jorge Matias Guiu-Guia. **ALS Unit:** Dr. Antonio Guerrero Sola, Dra. Lucia Galan Davila, Dr. Alejandro Horga Hernandez and tree neurologist in staff. **Laboratory:** The laboratory has two independent work areas, besides is has access to operating room in order to do experimental surgeries, to experimental neuro-behaviour testing room, animal facility and confocal microscopy room.

Our principal research lines are:

- In vitro and in vivo experimental models of ALS.
 - To test drug with a possible therapeutic potential in experimental models.
 - Neurogenesis and ALS. Endogenous stimulation of stem cells.
 - New ALS pathogenic pathways and its relationship with the amyloid cascade.
 - New ALS diagnostic strategies. PET utility to value the evolution and cognitive impairment.
 - NOTCH pathways evaluation in hippocampus in ALS patients.
8. **ELA UCM.** Dra. Eva de Lago Femia. *Universidad Complutense de Madrid.*

The ELAUCM Research group is working in the identification of new pharmacological targets, as well as in the development of molecules capable to modulate these targets, useful for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and recently also for frontotemporal dementia (FTD). Among the targets in which we are working, we can highlight elements of the so-called endogenous cannabinoid system (ECS), a signalling system involved in maintaining the homeostatic balance of several physiological functions, in particular in the CNS. In recent years, many studies have provided experimental evidence that the activation or inhibition of the receptors or enzymes that are part of this system can provide neuroprotection in various neurodegenerative diseases. In this way, our research group develops preclinical studies using both in vitro and in vivo ALS/FTD models. Our main targets in the ECS are the CB1 receptor and, in particular, the CB2 receptor, but in recent years we have been interested in new targets directly or indirectly related to the ECS such as the PPAR γ , GPR55 or GPR18 receptors, which opens up new therapeutic possibilities in these disorders. Recently, we have extended our area of interest to several kinases that have been involved in the abnormal phosphorylation of different ALS-related proteins, mainly TDP-43. Thus, we have started a collaboration with Ana Martínez's laboratory addressed to the design and evaluation of specific kinase inhibitors. For conducting this research, we have three different transgenic murine models (SOD1G93A, Prp-TDP43A315T and CaMKII-TDP-43) reproducing specifically ALS and/or FTD, which allows us to select the most appropriate model for the different

objectives of our research. We have also the possibility of carrying out primary cultures of specific cell populations (astrocytes, microglia, motor neurons) and to work with different cell lines such as NSC-34 or BV2, among others.

The ELAUCM Research Group is constituted by Javier Fernández Ruiz, Full Professor at Complutense University and principal investigator of the cannabinoids UCM group, Eva de Lago, Associate Professor at Complutense University and principal investigator of the ELAUCM group, the postdoctoral researchers Carmen Rodríguez Cueto and María Gómez Cañas, the predoctoral fellows Laura García Toscano, Irene Santos-García and Claudia Gonzalo, the Master student Marta Gómez Almería and the administration staff Yolanda García Movellán.

9. **Translational Medicinal and Biological Chemistry.** Dr. Carmen Gil. *Centro de Investigaciones Biológicas-CSIC (Madrid).*

The Translational medicinal and biological chemistry group is focused on effective drugs for different pathologies such as neurodegenerative diseases (Alzheimer, Parkinson, ALS...) or parasitic infections. Our group has a vast experience in drug design, molecular modeling, chemoinformatics, organic synthesis, biological screening, and ADMET properties optimization. Our research is applied with a high content of translational research. The group's research programs are designed from the early stages of drug discovery to proof of efficacy in representative animal models. Scientific collaborations and technology transfer to companies in the pharmaceutical sector are key tasks in achieving our goals: to turn our molecules designed and / or identified in the laboratory, into effective drugs for the treatment and prevention of neurodegenerative diseases and support their development until they become a drug approved for clinical use. The efforts made in this regard have allowed us to bring various drug candidates to clinical phases up to now.

10. **ALS Research Laboratory.** Dr. Alberto García Redondo. *Health research institute. Hospital Universitario Doce de Octubre "i+12" (Madrid).*

11. **Grupo de Investigación: "Enfermedades Neuromusculares y de la Neurona Motora".** Ivonne Jericó. *Navarrabiomed-CHN, (Pamplona, Spain).*

This group, which mainly develops clinical activity, focuses its research on the area of neuromuscular diseases and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). The group consists of medical professionals from different disciplines: Neurology, Neurophysiology, Neuropathology, Clinical Genetics and Radiology.

Research lines focused on ELA:

- 1) Epidemiology of ALS. "Disease Mapping".
- 2) Identification of biomarkers in peripheral blood and CSF - Liquid Biopsy.
- 3) Neuroinflammation: dual role of the microglia.

12. **The importance of patient registries.** Fernando García López, *National National Center for Epidemiology. Carlos III Health Institute (Madrid).*

We can define a patient registry as the gathering of an organised group composed of clinicians and researchers committed to provide, manage and analyse data of patients

with that disease. Registries can have a variety of purposes depending on their scope, content and the context in which they are conducted: the epidemiological study of disease incidence and prevalence together with their time trends, and age, gender, social class and country disease distribution; the study of the disability generated by the disease; the study of the health-related quality of life in the different disease stages; the epidemiological study of causal, prognostic and therapeutic factors; and the public health surveillance of the disease.

However, it is highly difficult to set up viable and long-lasting patient registries due to administrative and financial reasons. We propose a voluntary, non-population registry, based on the collaboration of around ten hospital neurology departments in the country, which would serve a population of about 10 million people, just under a quarter of Spain inhabitants. Contributions from health institutions of the State Administration and scientific societies could finance this type of registry.

In Sweden, there exist several registries of neurological diseases, which constitute networks of neurology departments, with public funding, to evaluate the quality of healthcare. This pattern could serve as a model for a similar initiative. In Spain, there are ongoing projects in dermatology, rheumatology and multiple sclerosis. We propose the collaboration between neurologists, researchers, patient associations, public health practitioners and health institutions to work on this idea in the case of amyotrophic lateral sclerosis. The formation of this registry could, in addition, allow collaboration with other similar registries in other European countries

13. **Metabolic Pathophysiology Group.** Dr. Manuel Portero-Otín y Dra. Victoria Ayala. *Lleida University-IRBLleida (Lleida, Spain)*.

The team's previous experience can be grouped into three main fronts: i) clinical research on ALS ii) study of the biological bases of the aging process and neurodegenerative processes and iii) quantitative analysis for searching novel biomarkers, applicable to the clinical environment as basis of precision medicine. Our main hypothesis is that ALS could be considered a selectively accelerated ageing process of motor neurons, so many features found in ageing could help to understand ALS pathophysiology

CLINICAL RESEARCH IN ALS: In the field of clinical research of our group, it is worth highlighting the participation of Dr. M Povedano, responsible for the Multidisciplinary Unit of ALS at Hospital de Bellvitge. This branch of the group is essential for the overall goal on clinical validation of proposed biomarkers either coming from preclinical research or from pilot studies within the assistance scenario. Dr Povedano is the leader of the ALS unit in Bellvitge Hospital, since 2011. She is expert in clinical care and electrophysiology in neuromuscular diseases. She has participated in the TRICALS strategy (validation of biomarkers of ALS, dependent on the European network for the cure of ALS). Similarly, this part of the group leads the national approach of translational European research projects in ALS (mainly, MINE and STRENGTH)

BIOLOGICAL BASIS OF AGING AND NEURODEGENERATION: It is well known that ageing and its biological mechanisms can be among the major contributors to neurodegeneration, as reviewed by our group (PMID: 24918636) in the metabolic side of this relationship. The diverse investigations developed in this part of the group have allowed to establish the role of membrane lipids as key determinants in cellular

mechanism of ageing (PMID: 20836660). We have also correlated this parameter with other indicators of cellular stress, such as oxidative modifications in mitochondrial DNA, reinforcing the relationship between oxidative stress and mitochondrial dysfunction (PMID: 27979658), specially relevant in neurodegeneration (PMID: 18079479). We are also examining samples of human disease by using molecular biology and mass spectrometric (lipidomics) analyses.

BRIDGE THE GAP: QUANTITATIVE ANALYSES OF NEURODEGENERATION CELLULAR STRESS LIPIDOME PATTERNS: To close the gap between the study of biological basis of ageing and neurodegeneration with the clinical research in neurodegeneration we have specialized in the quantitative analysis of cellular stress, in its modes of reticulum, oxidative and proteasomal stress and its biological determinants through metabolomic and lipidomic analysis. The group has studied and developed the quantitative evaluation of modifications characterized structurally by means of chemical analysis techniques. We show that oxidative stress products, through their accumulation in proteins, modifies the structural characteristics of them, inducing resistance to proteolysis and leading to their accumulation with aging, a characteristic that could be related to intracellular and extracellular aggregates characteristic of various neurodegenerative pathologies, such as ALS (PMID: 19725834, PMID: 18079479). In this sense, this current line of research aims to the characterization of the changes in intracellular lipid traffic and its regulators in relation to cell stress in motoneurons and glia in the context of ALS. In this line of research we are performing a prospective, cross-sectional study with a population-based sample of ALS patients with the aim to evaluate if cellular stressors present in ALS, together with alterations in mRNA processing, lead to changes in the cellular, subcellular and secreted lipidome, that transmit these stressors and generates a cellular and extracellular lipidomic profile that can be used for the diagnosis and prognosis of the disease.