

9th Simposio Internacional sobre el Síndrome de Wolfram Berkshire, Inglaterra 22 -24ndth Oct 2024

Notas de la reunión



Resumen

Estas notas de la reunión se han elaborado para ofrecer un resumen útil del Simposio Internacional a los asistentes, a otros profesionales que trabajan en la investigación del síndrome de Wolfram y a la comunidad de afectados por el síndrome de Wolfram y sus familias.

Estas notas incluyen lo siguiente:

- Orden del día
- Resúmenes facilitados por cada investigador (donde se pueden compartir)
- Puntos anotados durante la presentación (que no representa un resumen del trabajo
 - que ha sido / será publicado en revistas revisadas por pares).
- Lista de asistentes a la reunión.

Agenda: Día 1 (23 de octubre de 2024)

Presentaciones

(08:45-9:00) Bienvenida. Stephanie Gebel - CEO Snow Foundation & Tracy Lynch - CEO

Wolfram Syndrome UK.

(9:00-9:20) Trastornos digestivos en el síndrome de Wolfram. Dr Christophe Orssaud - Unidad de Oftalmología, Centro de Enfermedades Raras, Universidad de la Ciudad de París, París, Francia.

(9:25-9:55) Valor Predictivo de la Genética en la Neurodegeneración del Sistema Nervioso Central en el Síndrome de Wolfram. Dra. Gema Esteban-Bueno, Ángel Miguel Roldán Molina. Equipo Español Multidisciplinar del Síndrome de Wolfram. Almería, España.

(10:00-10:30) Terapia génica preclínica para trastornos raros del sistema nervioso: Avances en el Proyecto del Síndrome de Wolfram. Neurociencias, Universitat Autònoma de Barcelona, España. Dr. Assumpcio Bosch - Instituto de

(11:05-11:25) Estrés del retículo endoplásmico, morfología mitocondrial y dinámica del calcio en un modelo celular del síndrome de Wolfram. Michal^{Cagalinec1}, Silvia^{Borecka2}, Mohammad Adnan^{1,3}, Marek^{Sklenar2}, Martina^{Skopkova2}, Dominika^{Hromnikova2}, Alexandra^{Zahradnikova1}, Daniela Gasperikova².

¹Departamento de Cardiología Celular. ²Dept. de Trastornos Metabólicos, Instituto de Endocrinología Experimental, Centro de Investigación Biomédica, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia. ³Dept. de Fisiología Animal y Etología, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Comenius, Bratislava, Eslovaquia.

(11:30-12:15) La intervención farmacológica a nivel de la homeostasis del calcio mejora la salud mitocondrial y axonal en los modelos neuronales del síndrome de Wolfram. Dr Allen Kassik - Universidad de Tartu, Estonia.

(12:30- 1.30) Comida

(1:35- 2:05) Investigar las disfunciones celulares dependientes de la wolframina y

corregirlas mediante terapia génica específica para cada tipo celular. Dr Niccolò Vanni. División de Neurociencia, Hospital Científico San Raffaele & Universidad Vita-Salute San Raffaele (*No pudo asistir*)

(2:10-2:55) Dirigirse a la autofagia defectuosa para el tratamiento del síndrome de Wolfram. Dr. Sovan Sarkar - Universidad de Birmingham, Reino Unido.

(3:00 - 3:45) Biomarcadores clínicos para el síndrome de Wolfram. Prof Patrick Yu Wai Man - Universidad de Cambridge y Moorfields Eye Hospital, Reino Unido.

(4:15 - 5:00) Desarrollo terapéutico para el síndrome de Wolfram Medicamentos orales, terapia génica, terapia regenerativa. Dr. Fumihiko Urano - Samuel E. Schechter Profesor de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, San Luis, EE.UU.

(5:05-5:30) Actualización del estudio AMX0035 HELIOS. Dra. Nathalie Erpelding, PhD - Amylyx Pharmaceuticals

(5:30-5:50) Conclusión de la jornada. Dr. Fumihiko Urano

(7:00) Cena

Orden del día: Día 2 (24 de octubre de 2024)

Presentaciones

(9:00-9:45) Uniendo las alteraciones estructurales de Wolframin, el decaimiento mediado

por no-sentido y los resultados inmunológicos en el Síndrome de Wolfram. Dr. Raniero Chimenti

- Universidad Vita-Salute San Raffaele, Milán (Italia). Instituto de Investigación sobre la Diabetes (DRI), Instituto Científico IRCCS San Raffaele, Milán (Italia) *(Presentado vía Zoom)*

(9:45-10:20) Neurodegeneración en el síndrome de Wolfram: Echando una red más amplia. Dra. Nayana Gaur - Universidad de Tartu, Centro de Animales de Laboratorio. Tartu, Estonia.

(10:50-11:35) Edición del genoma en células neuronales no divididas y creación de modelos para estudiar los defectos del SNC en el SW. Prof Catherine Verfaillie - Instituto de Células Madre, KU Leuven, Bélgica.

(11:35-12:20) Caracterización del fenotipo del sistema visual de una nueva línea de ratón knockin Wfs1 y estudio de prueba de concepto de la edición de bases como terapia para preservar la visión. Prof Lies de Groef - Grupo de Investigación en Comunicación Celular y Neurodegeneración, Departamento de Biología, KU Leuven, Bélgica.

(12:30- 1.30) Comida

(1:30- 2:00) Disfunción gonadal de aparición pediátrica en el tipo de síndrome de Wolfram 1. Dr Giulio Frontino - Hospital IRCCS San Raffaele, Milán, Italia. *(Presentado a través de Zoom)*.

(2:00- 2:20) TREATWolfram. Prof Timothy Barrett - Profesor Leonard Parsons de Pediatría, Investigador Senior NIHR. Director, Centro de Estudios de Enfermedades Raras. Departamento de Cáncer y Ciencias Genómicas - Universidad de Birmingham, Reino Unido. Consultor Honorario de Endocrinología Pediátrica y Diabetes - Birmingham Women's and Children's Hospital NHS Trust.

(2:25-2:45) Directrices clínicas. Dr. Fumihiko Urano MD, PhD - Catedrático de Medicina Samuel E. Schechter, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St. Louis, EE.UU.

(2:45-3:00) Resumen de las sesiones del día para establecer puntos de acción y comentarios finales.

Día 1 (23 de octubre de 2024)

1.Trastorno digestivo en el síndrome de Wolfram. Dr Christophe Orssaud - Unidad de Oftalmología, Centro de Enfermedades Raras, Universidad de la Ciudad de París, París, Francia.

Resumen: El síndrome de Wolfram tipo 1 es una patología neurodegenerativa autosómica recesiva que provoca diabetes insulino dependiente, atrofia óptica, pérdida de audición, diabetes insípida, manifestaciones neurológicas y trastornos urinarios. Una asociación de pacientes nos alertó de la existencia de trastornos de incontinencia fecal. Para aclarar su frecuencia, dirigimos un cuestionario a nuestros 37 pacientes con SW.

Recibimos 25 respuestas (67,57%). Diecisiete pacientes refirieron incontinencia fecal y estreñimiento (45,95% de todo el grupo). En una escala analógica, la gravedad de este trastorno se valoró en 8,23 +/- 2,86. Además, para identificar el mecanismo de este problema, analizamos retrospectivamente los datos de pacientes con o sin trastornos de incontinencia fecal. Se anotó la duración del SV y la edad en la última consulta, la existencia de trastornos vesicoesfinterianos, trastornos de la deglución, apnea del sueño y diabetes insípida. En el estudio retrospectivo se incluyeron 23 pacientes, 12 de los cuales presentaban trastornos de incontinencia fecal. No existe correlación entre la presencia de incontinencia fecal y la edad de los pacientes ($p = 0,28$) ni con las mutaciones ($p = 0,066$). Los trastornos ano-esfinterianos son significativamente más frecuentes en los casos de trastornos urinarios ($p < 0,001$) o, en menor grado, de apnea del sueño ($p = 0,03$). No se ha podido demostrar ninguna asociación significativa con la presencia o ausencia de trastornos de la deglución ($p = 0,10$) o de diabetes insípida ($p = 0,16$). En un estudio preliminar, descubrimos que la mitad de los

pacientes con SW se quejaban de trastornos de incontinencia fecal, lo que suponía un grave impedimento para la mayoría de ellos. Este síntoma real del SW debe ser tenido en cuenta y tratado. El origen parece ser un ataque neurológico como lo demuestra la correlación entre estos trastornos ano-esfintericos y los trastornos urinarios de tipo neurológico vesical. El manejo de estos trastornos ano-esfinterianos es difícil y siguen siendo necesarios nuevos estudios para adaptar mejor el tratamiento.

Es importante dar a conocer este síntoma para gestionarlo mejor. Puntos señalados:

- Los trastornos intestinales y la incontinencia fecal (IF) en pacientes con SW no están ampliamente descritos en la literatura.
- Los pacientes que sufren estos problemas suelen ser reacios a hablar de ellos por vergüenza.
- El objetivo de esta investigación era poner de relieve la IF como síntoma del SW y estudiar la mejor manera de gestionar y tratar estos problemas.
- El breve cuestionario desarrollado para esta investigación recibió la aprobación del comité ético e incluía sólo dos preguntas sencillas: a) si los pacientes experimentaban problemas fecales (sí/no) y b) la gravedad de los problemas experimentados (escala -1-10). Se asumió que los pacientes que no respondieron al cuestionario no padecían IF ni otros problemas intestinales.

- Dada la sencillez del cuestionario, este estudio podría repetirse en otras poblaciones de pacientes con síndrome de fatiga crónica para aumentar la muestra y proporcionar más pruebas de los problemas de FI en pacientes con síndrome de fatiga crónica. Para ello se podría contar con la participación de organizaciones de pacientes con SW que tengan fuertes vínculos con sus comunidades locales de SW (por ejemplo, The Snow Foundation y WSUK).

2. Valor Predictivo de la Genética en la Neurodegeneración del Sistema Nervioso Central en el Síndrome de Wolfram.

Dra. Gema Esteban-Bueno, Ángel Miguel Roldán Molina. Equipo Español Multidisciplinar del Síndrome de Wolfram. Almería, España.

Resumen: *Objetivo principal: Destacar la relevancia de la afectación del sistema nervioso central en pacientes con síndrome de Wolfram.

*Objetivos específicos:

1. Analizar las principales causas de muerte en pacientes con SW.
2. Evaluar la posible correlación entre los síntomas neurológicos y los factores genéticos.
3. Correlacionar los hallazgos clínicos con la atrofia pontocerebelosa.

*Métodos: * Se analizó una muestra de 45 pacientes diagnosticados entre 1999 y 2024, compuesta por 25 varones (55,5%) y 20 mujeres (44,5%). De ellos, 10 pacientes fallecieron, 7 por causas relacionadas con el sistema nervioso central a una edad media de 33,43 años (desviación estándar [DE]: 11,17) y 3 por insuficiencia renal a una edad media de 39 años (DE: 9,67). La edad media de los 35 pacientes vivos en 2024 es de 27,52 años (DE: 11,08). Se

evaluaron los siguientes síntomas neurológicos: afectación del tronco encefálico (disfagia, ausencia del reflejo nauseoso, atragantamiento, sialorrea, dismetría, inestabilidad de la marcha y ataxia), manifestaciones corticales (demencia) y signos de afectación del sistema nervioso periférico. Se observó que, al evaluar los coeficientes intelectuales en la infancia y la adolescencia, no se observó un deterioro cognitivo significativo, excepto en un paciente con retraso del desarrollo desde la infancia.

*Análisis estadístico: Se utilizó el algoritmo Random Forest, empleando árboles de decisión para analizar las variables genéticas más relevantes y su correlación con los síntomas neurológicos. *Resultados de las imágenes: Se evaluaron las imágenes por resonancia magnética (IRM) de

19 pacientes. Debido a la dispersión geográfica de la muestra y a la heterogeneidad de los equipos utilizados para las RM, el análisis se centró en cuatro aspectos morfológicos:

1. Restricción difusa en la sustancia blanca periventricular.
2. Aumento de la intensidad de la señal en la sustancia blanca subcortical de los lóbulos occipitales, visible en la secuencia FLAIR.
3. Restricción multifocal de la difusión en la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos.

4. Disminución del diámetro anteroposterior de la protuberancia, siendo esta alteración particularmente consistente entre los pacientes con síndrome de Wolfram.

Se observó que, mientras que el espacio entre el canal óseo y la superficie anterior del puente de Varolio suele ser de 7-8 mm en sujetos sanos, en los pacientes analizados media sistemáticamente entre 10 y 12 mm.

*Conclusiones: Este estudio pretende completar un análisis en profundidad, que podría permitir el uso de algoritmos para cruzar variables genéticas, síntomas neurológicos y medidas morfológicas del tronco cerebral, ya que la principal causa de muerte está relacionada con fallos en esta región cerebral. Por ello, es crucial la identificación precoz de los pacientes potencialmente predispuestos a padecer trastornos del tronco encefálico.

La mutación genética más predictiva de deterioro del sistema nervioso central, en nuestra población es la mutación p.Val142fs* en las proteínas 1 y 2 asociadas al síndrome. Este hallazgo permitirá tomar medidas preventivas frente a síntomas como la disfagia, recomendando agentes espesantes y ejercicios de logopedia para evitar complicaciones como el atragantamiento o la neumonía por aspiración.

Puntos anotados:

- El paciente más joven que falleció tenía 16 años y el de más edad 50, lo que pone de manifiesto la gran variación existente en esta población de pacientes. La causa de la muerte fue un fallo del tronco encefálico.
- La investigación se centró en identificar qué mutación estaba más relacionada con cada uno de los síntomas estudiados mediante modelos matemáticos. Los investigadores compartieron ejemplos de los resultados de sus modelos para varios de los síntomas estudiados. La mutación más predictiva del deterioro del SNC fue la mutación p.Val142fs* en las proteínas 1 y 2.
- Durante el debate, se observó que aunque existe correlación entre el tipo de mutaciones en el gen WFS1 y la gravedad de la manifestación de los síntomas, los pacientes con las mismas mutaciones genéticas (por ejemplo, hermanos, gemelos) pueden manifestarse de forma diferente debido a diferencias en la expresividad del gen y/o a factores ambientales o genéticos.
- Los investigadores no han evaluado la médula espinal como parte de este estudio.

3. Terapia génica preclínica para trastornos raros del sistema nervioso: Avances en el Proyecto del Síndrome de Wolfram.

A Bosch (1), M Page (1), I Fernandez (2), D Ramos (3), J Ruberte (3), M Chillón (2), A Consiglio (2), A Sanchez (1). (1) Instituto de Neurociencias, Universitat Autònoma de Barcelona, España; (2) Idibell, Universitat de Barcelona, España; (3) CBATEG, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Resumen: La terapia génica ofrece un enfoque prometedor para tratar enfermedades monogénicas crónicas y progresivas al permitir la corrección selectiva de órganos o tipos celulares específicos mediante un único tratamiento. Nuestro grupo de investigación tiene una amplia experiencia en el desarrollo de estrategias preclínicas de terapia génica para enfermedades raras que afectan al sistema nervioso central, utilizando principalmente vectores virales adenoasociados (AAV). En el proyecto sobre el síndrome de Wolfram, estamos desarrollando un enfoque de terapia génica utilizando tres modelos distintos. Se trata de dos modelos in vitro -2D y 3D derivados de pacientes

generados a partir de fibroblastos reprogramados en células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y posteriormente diferenciados en neuronas y organoides. En estos modelos, estamos investigando los mecanismos moleculares que subyacen a la progresión de la enfermedad y evaluando el grado de corrección tras la terapia génica.

Además, se comprobará la eficacia y seguridad del vector in vivo utilizando ratones WFS1 knockout. Se han desarrollado vectores AAV específicos para evaluar la biodistribución tras diversas vías de administración in vivo. Mediante la integración de los resultados de estos tres modelos, pretendemos validar la prueba de concepto de la terapia génica en el síndrome de Wolfram.

Financiado por la Alianza de Familias Afectadas por el Síndrome de Wolfram (AFASW), España.

Puntos anotados:

- Este grupo tiene su sede en Barcelona (España) y forma parte de una institución académica y de investigación vinculada a un hospital local. Su investigación se centra en varias enfermedades raras y ultra raras, promovidas por asociaciones locales de familias. Llevan 18 meses trabajando en la WS.
- La investigación sobre terapia génica ha aumentado con el tiempo. Desde los años 90 se han publicado más artículos y ha aumentado el número de ensayos clínicos, sobre todo en los últimos cinco años. Hasta la fecha se han aprobado algunos tratamientos basados en la terapia génica. Este campo de investigación es apasionante y avanza muy rápidamente. En el futuro se esperan muchos más ensayos clínicos con terapias génicas para otras enfermedades.

La enfermedad rara más común en la que trabaja el equipo es la esclerosis lateral

- amiotrófica (ELA), que causa pérdida de control muscular. Mediante terapia génica, el grupo ha creado células musculares de ELA modificadas que sobreviven mucho más tiempo y están más inervadas que las células de ELA no modificadas. También se observan retrasos en la aparición de la clínica en modelos animales de ELA. Se ha solicitado la patente de este tratamiento y está previsto iniciar un ensayo clínico el año que viene, en el que participará un grupo comercial.

Para la WS, el grupo ha desarrollado modelos celulares estables de WS (iPSC) que

- se diferencian según lo previsto en neuronas y organoides. Las iPSC están a disposición de la comunidad investigadora en España a través de un BioBanco. El grupo planea explorar el efecto de la terapia génica de estos modelos celulares. Uno de los retos de la terapia génica es expresar la cantidad adecuada de la proteína modificada en el momento oportuno. La sobreexpresión puede ser tóxica debido a la formación de proteína agregada en las células. Actualmente se desconoce cuánta proteína WFS-1 necesitan expresar las células.

Aún no se han realizado estudios en modelos animales de WS, ya que se están

- seleccionando tanto el vector como la vía de administración. La intención es investigar también el ojo y el oído interno, pero también habrá que considerar la dosis del vector por razones de seguridad.

Un reto clave es cómo convertir la terapia génica en un fármaco comercial, ya que el

- coste de un nuevo tratamiento potencial será muy elevado. Las empresas sólo están dispuestas a invertir en un nuevo medicamento si hay muchos pacientes que tratar. Por lo tanto, esto representa un reto importante para las enfermedades raras. Las iniciativas deben ser

desarrollados por la FDA (organismo regulador estadounidense) y otros para superar / disminuir estos elevados costes de tratamiento. Una posible opción es crear una plataforma a medida que reúna enfermedades raras similares e implique a los países con mayor población de pacientes.

4.Estrés del retículo endoplásmico, morfología mitocondrial y dinámica del calcio en un modelo celular del síndrome de Wolfram. Michal Cagaliñec¹, Silvia Borecka², Mohammad Adnan³, Marek Sklenar², Martina Skopkova¹, Dominika Hromnikova², Alexandra Zahradnikova¹, Daniela Gasperikova²

¹Dpto. de Cardiología Celular. ²Dpto. de Trastornos Metabólicos, Instituto de Endocrinología Experimental, Centro de Investigación Biomédica, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia. ³Dpto. de Fisiología Animal y Etología, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Comenius, Bratislava, Eslovaquia.

El resumen estará disponible tras la publicación de los datos presentados.

5.La intervención farmacológica a nivel de la homeostasis del calcio mejora la salud mitocondrial y axonal en los modelos neuronales del Síndrome de Wolfram. Dr. Allen Kassik - Universidad de Tartu, Estonia.

No se facilita resumen.

Puntos señalados:

- El defecto primario en el SW está relacionado con la reducción de calcio en el retículo endoplásmico (RE). Los defectos en las mitocondrias impulsan la progresión de la enfermedad. No está claro a qué se deben los problemas mitocondriales y la alteración del calcio asociada, ni su relevancia para la función celular.
 - En WFS-1, ¿la reducción del calcio mitocondrial se debe a i) una reducción del calcio en el RE; ii) una transferencia deficiente del RE a la mitocondria o iii) una fuga de calcio de la mitocondria? Los estudios de sobreexpresión apoyan las tres hipótesis.
 - ¿Qué relevancia tiene la insuficiencia de calcio mitocondrial? Los modelos celulares deficientes en WS revelan que la insuficiencia de calcio mitocondrial provoca una insuficiencia del ciclo de Krebs, una reducción del ATP (es decir, una menor producción de energía) y un aumento del estrés oxidativo.
 - Los estudios que incluyeron intervenciones farmacológicas para aumentar el calcio mitocondrial restauraron la densidad y la morfología mitocondriales y rescataron parcialmente la producción de ATP. Además, la mayoría de los compuestos probados también rescataron la longitud axonal, que se reduce en las células con WFS-1 reducido. Por lo tanto, los compuestos que aumentan el calcio mitocondrial directa e indirectamente mejoran la salud mitocondrial y axonal. La WS puede proporcionar un prototipo de enfermedad para otras afecciones con problemas mitocondriales similares.
- El SW tipo 2 se debe a mutaciones en el gen CISD2. Aunque la proteína CISD2 es
- muy diferente de la WFS-1, las mutaciones en CISD2 conducen a reducciones en el calcio ER y en cuestiones mitocondriales y a una reducción del ATP. La sobreexpresión de

CISD2 o WFS-1 en modelos celulares restablece los niveles de calcio y ATP, lo que pone de manifiesto que estas dos proteínas pueden compensarse mutuamente. Por tanto, ¿podría CISD2 representar una diana para mejorar la transferencia de calcio del RE?

En la discusión se señaló que la sobreexpresión de CISD2 mediante terapia génica

- proporcionaría un rescate de los niveles de calcio, pero es tóxica. Los modelos de doble knock out de WFS-1 y CISD2 también muestran toxicidad, y en realidad no se observa un efecto aditivo.

También se observó que hay pacientes con variaciones tanto en WFS-1 como en

- CISD2.

6. Investigar las disfunciones celulares dependientes de la wolframina y corregirlas mediante terapia génica específica para cada tipo celular.

Niccolò Natanaele Vanni,¹ Valerio Castoldi,² Serena Gea Giannelli,³ Vania Broccoli.^{1,3}

1) Unidad de Células Madre y Neurogénesis, División de Neurociencias, Hospital Científico San Raffaele, Universidad Vita-Salute San Raffaele, Milán, Italia.

2) Unidad de Neurofisiología Experimental, Instituto de Neurología Experimental, Hospital Científico San Raffaele.

3) CNR - Consejo Nacional de Investigación, Instituto de Neurociencia, Milán, Italia.

El ponente, el Dr. Niccolò Vanni, no pudo asistir. Las diapositivas y notas de la presentación están disponibles en el sitio web de WSUK: <https://wolframsyndrome.co.uk/>.

Resumen: La atrofia óptica progresiva que conduce a la ceguera implacable está causada por la pérdida selectiva de células ganglionares de la retina (CGR) y sus axones en el nervio óptico y representa la principal carga patológica del síndrome de Wolfram. Hemos demostrado que la degeneración de las CGR se desencadena por disfunciones de las células gliales circundantes, que comprometen la correcta transferencia de moléculas bioenergéticas, como el lactato y el piruvato, fundamentales para la función y la supervivencia de las CGR. Este estado hipometabólico crónico es especialmente perjudicial para los axones de las CGR, que requieren niveles muy elevados de suministro energético debido a la longitud y mielinización de sus axones.

Mediante un análisis unicelular de la morfología de las CGR antes y durante la manifestación de la enfermedad en ratones Wolfram, recogimos pruebas de que la degeneración axonal de las CGR precede a la degeneración de los cuerpos celulares y dendríticos, confirmando la naturaleza axonopática esencial del síndrome de Wolfram. Además, también confirmamos y ampliamos el papel de la wolframina en la regulación de determinadas proteínas transmembrana de nueva síntesis. Por último, nuestra terapia de sustitución génica mediada por AAV consiste en restaurar una copia funcional del gen WFS1 en las CGR de la retina, en la glía o en ambas, utilizando diferentes serotipos de AAV y vías de administración, para comprender qué intervención terapéutica promovería la mejor recuperación fisiológica.

7. Dirigido a la autofagia defectuosa para el tratamiento del síndrome de Wolfram.

Dr. Sovan Sarkar y Dra. Malgorzata Zatyka - Universidad de Birmingham, Reino Unido.

No se facilita resumen.

Puntos señalados:

- El Dr. Sarkar trabaja con el profesor Tim Barrett en la Universidad de Birmingham.
 - La autofagia es un proceso celular esencial para la supervivencia de las células. La autofagia se produce en el citoplasma de las células mediante la formación de una estructura de doble membrana denominada fagoforo, que se alarga para formar un autofagosoma. Durante la biogénesis del autofagosoma, los materiales celulares no deseados, denominados carga autofágica, que comprenden orgánulos dañados (por ejemplo, mitocondrias) y macromoléculas no deseadas (por ejemplo, proteínas agregadas) son engullidos dentro del autofagosoma. El autofagosoma se fusiona con un lisosoma (un orgánulo celular) para formar un autolisosoma. Las enzimas contenidas en el lisosoma degradan la carga, eliminando así la basura celular (es decir, la carga) que de otro modo sería tóxica para la célula. Los productos de descomposición son reutilizados por la célula para generar energía. Este proceso es responsable de la homeostasis celular ("limpieza") para mantener el funcionamiento normal de la célula.
 - El deterioro de la autofagia se ha visto implicado en muchas enfermedades, entre ellas varias neurodegenerativas (como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)). El proceso de autofagia degrada una amplia variedad de desechos celulares, incluidas las proteínas mutantes que se encuentran en algunas enfermedades (por ejemplo, la enfermedad de Huntington).
- La autofagia está regulada por varias vías diferentes (mTOR e independiente de
- mTOR). Por lo tanto, existe una amplia gama de inductores biomédicos de la autofagia. Los inductores independientes de mTOR son clínicamente deseables porque mTOR tiene funciones celulares críticas y, por tanto, no es ideal inhibirlo para inducir la autofagia.
- En un estudio dirigido por Malgorzata Zatyka (este grupo de investigación), se
- descubrió que la pérdida de WFS-1 está asociada a una reducción de la autofagia. En modelos celulares de WS, como el modelo celular de neuroblastoma humano con knockdown de WFS-1 y fibroblastos de pacientes, se observa una reducción del número de autofagosomas y, en consecuencia, una acumulación de carga autofágica. Esto también se observó en modelos celulares clínicamente relevantes como las neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) de pacientes (células cerebrales) células madre neuronales (las precursoras de las células cerebrales; líneas celulares obtenidas en colaboración con Laetitia Aubry, Francia). Además, se encontró acumulación de carga autofágica en distintas regiones cerebrales en un modelo de rata del síndrome de Wolfram (en colaboración con Mario Plaas, Estonia).
- Se descubrió que los inductores de la autofagia son citoprotectores en modelos
- celulares de SW y en células neuronales derivadas de pacientes al aumentar la autofagia y reducir la formación de agregados, la disfunción mitocondrial y la muerte celular.
- Los fármacos conocidos por aumentar la autofagia y que pueden atravesar la barrera hematoencefálica podrían representar posibles candidatos para el tratamiento de la
- enfermedad. La investigación actual explora fármacos en investigación y aprobados por la FDA para su reutilización en el SW. Hasta la fecha, se ha demostrado que cuatro compuestos de prueba que son fármacos inductores de la autofagia aprobados por la FDA mejoran significativamente la supervivencia de las células neuronales derivadas de pacientes y rescatan fenotipos celulares relevantes para la enfermedad.
- En otro estudio en el que se eliminaron genes esenciales de la autofagia, se demostró que la pérdida de autofagia en neuronas humanas provocaba la muerte de células
- neuronales.

a través del agotamiento de los niveles celulares de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), una coenzima implicada en el metabolismo. Dado que la depleción de NAD se identificó como un mediador clave de la muerte celular, el aumento de los niveles de NAD mediante suplementos nutricionales potenciadores de NAD resultó ser citoprotector en células deficientes en autofagia.

- Dado que el síndrome de fatiga crónica se asocia a un mal funcionamiento de la autofagia, en otro estudio dirigido por Congxin Sun (este grupo de investigación), también se observó una depleción de NAD en modelos celulares y neuronales de síndrome de fatiga crónica, en los que los refuerzos de NAD resultaron citoprotectores (se probaron 4 refuerzos de NAD diferentes). Estos refuerzos de NAD también rescataron el fenotipo de hiperlocomotricidad en un modelo de pez cebra de la EM (en colaboración con Benjamin Delprat, Francia).
- El deterioro de la autofagia es, por tanto, un factor importante que contribuye a las enfermedades neurodegenerativas a través de la depleción de NAD y potencialmente otros mecanismos. Por lo tanto, los fármacos que subsanen estos déficits celulares podrían ser un tratamiento eficaz en el SW y otras enfermedades neurodegenerativas.
- Pregunta durante esta discusión (Mario Plass) - Se sabe que la insulina es un inhibidor de la autofagia y puede ser tóxica en algunas condiciones. ¿Podría el tratamiento con insulina contribuir a la muerte de las células de los islotes en el SW a través de un mecanismo dependiente de la autofagia?

8. Biomarcadores clínicos del síndrome de Wolfram. Prof. Patrick Yu Wai Man - Universidad de Cambridge y Moorfields Eye Hospital, Reino Unido.

No se facilita resumen.

Puntos señalados:

- El Prof. Yu Wai Man presentó sus perspectivas personales sobre el desarrollo de tratamientos para el SW.
- La vulnerabilidad selectiva de las células ganglionares de la retina (CGR) en el síndrome de fatiga crónica no puede explicarse totalmente por la falta de ATP y el deterioro de la dinámica mitocondrial. Otras poblaciones de células neuronales con demandas metabólicas igualmente elevadas no son tan vulnerables como las CGR. Su vulnerabilidad es más compleja y es probable que implique a otras células o procesos (por ejemplo, la falta de mielina).
- Como la investigación traslacional lleva mucho tiempo y es muy cara, se necesitarán colaboraciones multicéntricas en las que participen socios de la industria.
- Las comunidades de consumidores deberán ser conscientes de que no todos los pacientes se beneficiarán de un posible nuevo tratamiento.
- Para trasladar los posibles tratamientos nuevos a la práctica clínica, serán necesarios unos resultados sólidos en cuanto a calidad de vida (CdV) y resultados comunicados por los pacientes (PRO), junto con marcadores sustitutos específicos para las medidas de resultados estructurales y funcionales identificadas. Otro reto es el reembolso de los nuevos tratamientos, que son procesos largos y enrevesados que difieren de un país a otro.

- En la actualidad no se conoce del todo la progresión de la enfermedad en el SW. Por ejemplo, existe heterogeneidad en el deterioro visual de los pacientes con SW. Los pacientes con mutaciones recesivas en WFS-1 experimentan normalmente un deterioro visual más rápido que los pacientes con una forma dominante. Es preciso seguir estudiando las células y los procesos responsables de estas diferencias.
- En el futuro, se utilizarán técnicas de imagen como la fluorescencia de flavoproteínas (FPF) como indicador del estrés oxidativo mitocondrial en las enfermedades oculares.
- Se están investigando nuevas tecnologías de IA que permitirán a los pacientes medir su visión en casa utilizando un teléfono inteligente. Por ejemplo, se está desarrollando una herramienta de cribado para distinguir entre niños con visión normal y niños con visión anormal, con el fin de detectar deficiencias visuales a una edad muy temprana. Las mediciones visuales realizadas por los pacientes en casa podrían complementar las mediciones formales realizadas por los profesionales sanitarios durante las consultas hospitalarias.
- Se están desarrollando otras técnicas para, por ejemplo: i) evaluar los movimientos oculares para identificar anomalías específicas en el tronco encefálico y el cerebelo, y ii) recoger lágrimas para medir marcadores de la gravedad de la enfermedad.
- Los investigadores coincidieron en que se necesita un metodólogo de ensayos clínicos para ayudar a diseñar futuros ensayos de WS y ayudar a preparar los datos clínicos para la FDA / Europa.
- Es necesario definir marcadores específicos de empeoramiento clínicamente relevante basados en la historia natural de la enfermedad.

9.Desarrollo terapéutico para el síndrome de Wolfram Medicamentos orales, terapia génica, terapia regenerativa. Dr. Fumihiko Urano - Catedrático de Medicina Samuel E. Schechter, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St.

No se facilita resumen.

Puntos señalados:

- En la WS la edad media de aparición de los síntomas es: - Diabetes Mellitus 6 años; atrofia óptica 11 años; sordera 14 años; neurodegeneración a finales de la adolescencia.
- Las complicaciones del SW incluyen, entre otras, vejiga neurógena e incontinencia urinaria (muy frecuentes); insuficiencia respiratoria, asfixia y atrofia del tronco encefálico.
- La mayoría de los pacientes autosómicos recesivos (es decir, el SW clásico o sindrómico) presentan mutaciones en el gen WFS-1. La prevalencia estimada actual del SW oscila entre 1:250.000 y 1:700.000.
- Los pacientes con WS tipo 2 tienen mutaciones en el CISD2. Estos pacientes también experimentan problemas gastrointestinales.
- Actualmente se dispone de datos sobre el genotipo y el fenotipo de aproximadamente 500 pacientes con SW autosómico recesivo. En esta población, las mujeres suelen tener síntomas más leves, que se manifiestan más tarde que los hombres. Específicos

tipos de mutaciones se asocian a manifestaciones más leves (mutaciones de sentido erróneo) o a formas más graves (mutaciones de cambio de marco) del SW.

- También existe una variante observada en la población judía asquenazí, que se asocia a manifestaciones más leves del SW.
- Se está desarrollando un sistema de categorización de la gravedad de la WS que va de 1, la más leve (ambas mutaciones están en el marco), a 6, la más grave (ninguna de las mutaciones está en el marco). Se está trabajando para modificar las puntuaciones de gravedad.
- También existen varias formas autosómicas dominantes de SW (a menudo denominadas formas relacionadas con el SFS-1), que están asociadas a diferentes tipos de mutaciones en el gen SFS-1.
- El objetivo de los tratamientos de la WS es 1) ralentizar la progresión (medicamentos orales); 2) detener la progresión y 3) revivir las células dañadas (edición de genes).
- El objetivo de un ensayo clínico era reutilizar el fármaco comercializado Dantrolene para su uso en el SW. 19 pacientes con SW completaron el ensayo abierto con Dantrolene. No se observaron mejoras significativas en los resultados del estudio, aunque sí en las células beta pancreáticas de algunos pacientes. Estos resultados no concordaban con los datos preclínicos obtenidos en modelos animales. Se observó que la dosis de dantroleno utilizada en el ensayo clínico no podía aumentarse debido al mayor riesgo de efectos secundarios.

En colaboración con Amylyx Pharmaceuticals, AMX-0035 se está investigando

- actualmente en un ensayo clínico de pacientes con el síndrome de fatiga crónica. AMX-0035 es una combinación de dos compuestos, fenilbutirato sódico y taurursodiol (TURSO), que actúan a través de mecanismos diferentes para reducir el estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial, respectivamente.

En modelos celulares preclínicos, el AMX-0035 redujo la muerte celular y

- mejoró el control de la glucosa y restauró la función mitocondrial.
- Los pacientes con SW tienen diabetes monogénica sindrómica, en la que una única anomalía genética causa Diabetes Mellitus. La mayoría de los pacientes (98%) diagnosticados de Diabetes Mellitus tienen Diabetes Tipo 1 o Tipo 2, que son formas poligénicas, en las que intervienen múltiples genes. El SW es una forma de diabetes monogénica.

Muchos pacientes con SW experimentan un pico de glucosa retardado y un pico de

- péptido C después de la comida. La medición de los niveles de péptido C permite evaluar el nivel de insulina producida por el páncreas.

En el ensayo clínico de AMX-0035, los niveles de péptido C se miden mediante una

- prueba de tolerancia a comidas mixtas. En el ensayo también se incluyen otras medidas de control de la glucosa, como el tiempo en el intervalo de glucosa objetivo, el nivel de HbA1c y la dosis de insulina exógena (para más detalles sobre este estudio clínico, consulte la siguiente presentación de Amylyx Pharmaceuticals).

El agonista del receptor sigma 1 Pridopidina también podría ser potencialmente

- beneficioso en el SW según los datos preclínicos actuales. (La empresa de biotecnología Prilenia suministra Pridopidina para estudios preclínicos).

- También se está investigando la edición de bases/primas en colaboración con otros investigadores. Actualmente se está probando la mejor combinación de editor de bases y ARN guía de señales (sgARN).
- También se está explorando el factor neurotrófico MANF como posible terapia regenerativa de la atrofia óptica.
- El objetivo es tratar a los pacientes muy pronto con terapia génica, por ejemplo, en el momento en que se les diagnostica la diabetes mellitus.

10.Actualización del estudio AMX0035 HELIOS. Dra. Nathalie Erpelding, PhD - Amylyx Pharmaceuticals.

No se facilita resumen.

Puntos señalados:

- AMX0035 es un producto en fase de investigación que aún no ha recibido la aprobación reglamentaria en ningún mercado.
- AMX-0035 es una combinación de fenilbutirato sódico y taurursodiol (TURSO), que actúan a través de mecanismos diferentes para reducir el estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial, dos vías centrales conectadas que conducen a la muerte celular y la neurodegeneración.
En modelos preclínicos, AMX-0035 aumentó la secreción de insulina y mejoró la
- viabilidad de las células beta en células derivadas de pacientes y retrasó la progresión de la Diabetes Mellitus en ratones.
- Helios es un ensayo clínico estadounidense de un solo brazo, abierto, de 96 semanas de AMX-0035 en 12 adultos que viven con el síndrome de Guillain-Barré. El criterio de valoración primario es el cambio en los niveles basales de péptido C tras una prueba de tolerancia a una comida mixta de 240 minutos. Los criterios secundarios de valoración incluyen los niveles de HbA1c, el nivel de dosis de insulina exógena, el tiempo en el intervalo objetivo de glucosa y la agudeza visual.
Los criterios clave de inclusión en el ensayo incluyen: - 17+ años de edad, un
- diagnóstico confirmado de SW con una mutación homocigota; recibir insulina, pero no GLP-1 y péptido C de al menos un nivel mínimo definido ($>0,2\text{ng/ml}$). Todos los pacientes utilizaban un monitor continuo de glucosa (MCG) antes de iniciar el estudio.
De los 12 pacientes, 1 no cumplía del todo los criterios genéticos de inclusión en el
- estudio (mutación confirmada en 1 alelo). Por lo tanto, hay dos grupos en el análisis: intención de tratar (12 pacientes) y por protocolo (11 pacientes).
- Se observó una mejora de la función de las células pancreáticas, medida por la respuesta del péptido C en la semana 24, el criterio principal de valoración de la eficacia. Se observó un efecto mayor en los momentos posteriores (no todos los pacientes habían alcanzado los momentos posteriores en el momento del análisis).
Hubo una mejora o estabilización general de todos los criterios de valoración secundarios, incluidos los niveles de HbA1c, el tiempo en el intervalo de glucosa
- objetivo y la agudeza visual.

- Las impresiones globales de cambio comunicadas por los pacientes y los médicos se mantuvieron estables o mejoraron con respecto al inicio en todos los participantes, que cumplían los criterios de respuesta predefinidos.
- AMX-0035 fue bien tolerado, con un buen perfil de seguridad. 0 pacientes interrumpieron el estudio debido a efectos secundarios y no se notificaron acontecimientos adversos graves. Todos los efectos secundarios fueron leves o moderados y el más frecuente fue la diarrea.
- Las limitaciones del estudio incluyen el diseño abierto del estudio, el pequeño tamaño de la muestra de 12 pacientes.
- Se llevarán a cabo análisis a las 48 semanas y en momentos posteriores, que aportarán más información y contribuirán a la elaboración de un programa de fase III, actualmente en fase de desarrollo.

11. Resumen del día. Dr. Fumihiko Urano

Puntos anotados:

- Cuando se celebró el primer simposio, hace 15 años, no había ningún fármaco candidato para tratar la leucemia mieloide bovina; ahora se han identificado varios o se están investigando.
- La comunidad investigadora del SW necesita ahora considerar cómo diseñar nuevos ensayos clínicos del SW. Es necesario identificar e invitar a un experto en diseño de ensayos clínicos para que se una a la comunidad de investigación sobre el síndrome de Wisconsin.

Día 2 (24 de octubre de 2024)

12. Uniendo las alteraciones estructurales de la wolframina, el decaimiento mediado por el no-sentido y los resultados inmunológicos en el síndrome de Wolfram.^{Dr}

Raniero Chimenti - Universidad Vita-Salute San Raffaele, Milán, Italia. Diabetes Research Institute (DRI), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milán (Italia) (*Presentado vía Zoom*)

Resumen: El síndrome de Wolfram 1 (SW1) es un trastorno genético raro que causa diabetes mellitus de inicio en la infancia y atrofia del nervio óptico debido a mutaciones en el gen *WFS1*. Estas variantes patogénicas afectan a la proteína Wolframina asociada al retículo endoplásmico (RE), dando lugar a una amplia gama de síntomas. Comprender las correlaciones genotipo-fenotipo es crucial para predecir los resultados de la enfermedad y desarrollar terapias dirigidas. Hemos investigado células β derivadas de iPSC de un paciente con WS1 con mutaciones heterocigotas compuestas en *WFS1*: c.316-1G>A, que afecta al sitio de empalme aguas arriba del exón 4, y c.757A>T, que introduce un codón de terminación prematuro en el exón 7. La mutación c.316-1G>A provocó un empalme alternativo, produciendo tanto transcritos regulados por la desintegración mediada por el sinsentido (NMD) como ARNm conservadores del marco de lectura abierto (ORF), dando lugar a proteínas Wolframin truncadas pero parcialmente funcionales. Estas proteínas conservaban el dominio C-terminal esencial para la respuesta al estrés del RE, pero fallaban en el procesamiento adecuado de la insulina y en la dinámica del calcio, lo que se correlacionaba con una expresión génica alterada. En particular, los defectos de Wolframin condujeron a un estado proinflamatorio sistémico en este paciente, lo que exacerbó el estrés del RE, inhibió la NMD e inhibió la síntesis del calcio.

causando una mayor acumulación de transcritos WFS1 defectuosos, que promovieron la apoptosis de las células β . Un análisis adicional de las células inmunitarias de pacientes con WS1 con mutaciones de sentido erróneo y/o de cambio de marco reveló un perfil proinflamatorio dependiente de la variante WFS1, caracterizado por una elevada producción de citocinas, activación de células T CD4+/CD8+, junto con alteraciones en los subconjuntos de células Natural Killer (NK). Estos cambios inmunológicos subrayan el vínculo entre las mutaciones de WFS1, las alteraciones estructurales de la proteína y la inflamación crónica, que perjudican la función y la supervivencia de las células β . Además, la inhibición de la NMD dependiente de la inflamación exacerbaba la acumulación de transcritos mutados y proteínas truncadas, lo que pone de relieve un nuevo mecanismo patogénico y una posible diana para la intervención terapéutica.

Puntos anotados

- Existen múltiples variantes patogénicas del SFS-1 con distinta gravedad en las manifestaciones. No existe una clasificación absoluta de estas variantes.
- Se investigó una variante heterocigota de WFS-1 para comprender las posibles implicaciones funcionales de las mutaciones específicas.
- Utilizando modelos de células iPSC derivadas de pacientes, se identificaron transcritos y proteínas variantes, que deterioraban el procesamiento de la insulina y los mecanismos de flujo de calcio, aumentaban el estado inflamatorio y la muerte de las células beta.
- La inflamación crónica y la disfunción de las células inmunitarias pueden ser una nueva característica de una cohorte de pacientes con SFS-1.
- ¿Es la inflamación el desencadenante de la muerte de las células beta y podría la disfunción de la descomposición mediada por el sinsentido (NMD) representar el vínculo entre la inflamación y el daño celular? ¿Podrían representar la inflamación y la NMD una nueva diana para el tratamiento? Esto requiere una exploración más profunda en modelos animales.

13. Neurodegeneración en el síndrome de Wolfram: Echando una red más amplia. Dra. Nayana Gaur PhD - Universidad de Tartu, Centro de Animales de Laboratorio. Tartu, Estonia.

El resumen estará disponible tras la publicación de los datos presentados.

14. Edición del genoma en células neuronales no divididas y creación de modelos

para estudiar los defectos del SNC en el SW. Profesora Catherine Verfaillie - Instituto de Células Madre, KU Leuven, Bélgica.
No se facilita resumen.

Puntos señalados:

- Uno de los objetivos de la investigación es explorar a qué tipo o tipos de células debe dirigirse la terapia en la retina del SW. La edición de bases pretende corregir el gen en el nivel diana y reduce algunos de los principales riesgos asociados a la terapia génica convencional, como la toxicidad celular.
- La edición de bases tuvo éxito en estudios realizados con una línea celular HepG2 que no se divide.

- Las células neuronales no divididas de tipo salvaje derivadas de iPSCs (incluyendo RGCs y astrocitos) fueron mutadas con éxito (85-100%) utilizando la edición de bases.

En la línea celular iPSC WFS-1 derivada del paciente (proporcionada por el Dr. Urano),

- aunque se logró la edición de bases, no tuvo tanto éxito. Por lo tanto, se seleccionó un nuevo vector con una ventana de edición de bases más estrecha (ABE9). Utilizando este vector, la edición de bases tuvo éxito tanto en los oligodendrocitos como en las CGR (78-96%) derivadas de la línea celular iPSCs WFS-1.

Los oligodendrocitos inmaduros, desarrollados a partir de líneas celulares iPSC

- (proporcionadas por el Dr. Urano), que se corrigieron con edición de bases, no mostraron signos evidentes de estrés de RE, disfunción mitocondrial o cambios en el flujo de calcio. Estas células inmaduras aún no producían mielina.

Actualmente se están desarrollando modelos in vitro más complejos de células

- mielinizadas utilizando esferas de mielina y modelos en 3D para explorar las interacciones entre los tipos de células neuronales e identificar qué células provocan la atrofia óptica en el SW.

15. Caracterización del fenotipo del sistema visual de una nueva línea de ratón knockin Wfs1 y estudio de prueba de concepto de la edición de bases como terapia para preservar la visión. Prof. Lies de Groef - Grupo de Investigación sobre Comunicación Celular y Neurodegeneración, Departamento de Biología, KU Leuven, Bélgica.

No se facilita resumen.

Puntos señalados:

- Se ha desarrollado un modelo de ratón Knock-In (KI) WS mediante la introducción de mutaciones puntuales en el ADN que humanizan una sección del ADN del ratón y, por tanto, reflejarán más fielmente la enfermedad humana.
- A los 6 meses de edad, +50% de los varones con WS KI experimentan muerte súbita (no debida a emaciación). Este efecto es menos pronunciado en las hembras.
- Los ratones WS KI son más pequeños que los de tipo salvaje y esta diferencia de peso puede apreciarse fácilmente a simple vista.
- Los ratones WS KI tienen niveles elevados de glucosa en sangre, que disminuyen más lentamente que los de tipo salvaje, y desarrollan Diabetes Mellitus.

La agudeza visual es normal en los ratones WS KI durante los 3 primeros meses y empieza a disminuir a partir de los 4 meses. Esto proporciona una buena ventana terapéutica para la investigación, es decir, pueden administrarse terapias en las 8 semanas anteriores al inicio del deterioro visual a los 4 meses. El deterioro visual precede a la degeneración de las CGR. Por lo tanto, se necesita un periodo de tiempo más largo para evaluar el deterioro de las CGR. La disfunción retiniana es principalmente el resultado de la degradación de las CGR.

La microglía está estresada en los ratones WS KI, con un aumento de la

- proliferación y cambios en la morfología, y aumentos en otros marcadores de estrés (por ejemplo, activación de la respuesta a proteínas no plegadas y aumento de la expresión de BiP). No se detectaron diferencias claras en CHOP, lo que sugiere que las células aún no han alcanzado niveles patológicos de estrés.

- El siguiente objetivo importante es establecer una prueba de concepto de la edición de bases como terapia potencial para preservar la visión utilizando el modelo de ratón WS KI. Dos retos iniciales son identificar el tipo de célula diana más apropiado y el vector de edición de bases más eficaz. Los estudios han identificado que los oligodendrocitos no son el tipo celular clave al que dirigirse (estas células son en gran medida capaces de conservar su función), mientras que se necesitan dos vectores ABE9 AVV (demasiado grandes para 1 vector). Se están realizando más estudios para evaluar la tasa de transfección. El objetivo de estos estudios es explorar el potencial de la edición de bases como terapia para preservar la visión en el SW.

Un análisis DAFO de la edición de bases como terapia potencial en la SW puso de

- relieve lo siguiente:
 - Puntos fuertes - i) El KI se basa en correcciones genéticas específicas. (Existe un riesgo de toxicidad celular si el gen se expresa en exceso); ii) Un estudio piloto representará un hito importante - una medida que potencialmente puede ser utilizada en la clínica; iii) Los estudios aumentarán la comprensión de los mecanismos de la enfermedad del SW, que pueden ser aprovechados por otros. Los investigadores están dispuestos a compartir el modelo de ratón WS KI con otros grupos. Debilidades - Los costes de desarrollo y fabricación serán extremadamente elevados, lo que requerirá asociaciones públicas y privadas, potencialmente a través de su aplicabilidad a otras enfermedades neurodegenerativas. Oportunidades - Potencial para explorar el fenotipo auditivo y los portadores heterocigotos del SW.
 - Amenazas - i) Requiere una amplia participación de las partes interesadas. El entorno regulador aún no está preparado para evaluar este tipo de terapias.
 - La comunidad investigadora del SW necesitará influir positivamente en los reguladores; ii) Se necesitan años de trabajo para desarrollar un tratamiento potencial que esté listo para la clínica (un único tratamiento intravítreo); iii) Un mejor diagnóstico del SW aumentará el número de pacientes (por ejemplo, WS 1:100.000) y el número de tipos diferentes de WS, lo que llevará a una mayor demanda de tratamiento con una complejidad potencialmente mayor.

16. Disfunción gonadal de aparición pediátrica en el síndrome de Wolfram tipo 1.

Dr Giulio Frontino - Hospital IRCCS San Raffaele, Milán, Italia. *(Presentado a través de Zoom).*

No se facilita resumen.

Puntos señalados:

- El hipogonadismo (es decir, niveles bajos de hormonas sexuales) es una característica común del SW, que suele subestimarse. Entre 1 y 3 de cada 10 adultos padecen hipogonadismo.
- El hipogonadismo también se observa en otras enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple. Existe un sesgo sexual: la prevención y la progresión difieren entre sexos. Los estrógenos ayudan a proteger contra el estrés oxidativo a través de la biogénesis mitocondrial y

bioenergética mitocondrial. Por el contrario, los andrógenos pueden exacerbar la neurodegeneración a nivel mitocondrial.

- Dado que las hormonas sexuales desempeñan un papel en el estrés oxidativo y en la función y salud mitocondrial, el hipogonadismo podría empeorar la progresión del SW.
- En una pequeña muestra de 8 niños/jóvenes con SW, con diferentes mutaciones en el SFS-1, incluyendo 1 con formas dominantes (no clásicas, relacionadas con el SW), el 50% experimentó hipogonadismo primario (67% varones y 40% mujeres). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el hipogonadismo está infradiagnosticado en pacientes con el SW y puede ser más frecuente de lo que se informa actualmente.
- El diagnóstico precoz de la deficiencia gonadal en los pacientes con SW permitirá tratarlos con terapia hormonal sustitutiva (THS) y evitar así el retraso de la edad puberal, una característica clínica del SW. La THS puede ayudar a ralentizar la progresión del SW en estos pacientes al ayudar a reducir el estrés de RE y mejorar la salud mitocondrial.
- Se ha congelado tejido ovárico de una paciente joven con bajos niveles de LH, FSH y estradiol para favorecer su fertilidad en etapas posteriores de su vida. Se está realizando un estudio para evaluar las características estructurales de estos tejidos.
- Se ha iniciado en Italia un ensayo clínico de fase 2 para evaluar la tirzepatida, un agonista dual del polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa (GIP) y del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), como monoterapia en pacientes con SW. El estudio evaluará si la tirzepatida puede mejorar el control de la glucosa y preservar la función de las células beta.
- La medida de resultado primaria es la respuesta del péptido C y el cambio con respecto al valor basal tras la prueba de tolerancia a comidas mixtas. Las medidas de resultado secundarias incluyen glucometría adicional y otras manifestaciones clínicas del SW, incluida la disfunción gonadal.
- Durante el debate, se observó que existen algunas diferencias entre las proporciones de varones y mujeres afectados por el SW que experimentan disfunción gonadal. En un estudio estadounidense no se observó sesgo de sexo, pero el tamaño de la muestra era pequeño (n=10), mientras que en el Reino Unido suele haber más varones afectados por el SW con disfunción gonadal que mujeres.

17.TREATWolfram. Prof Timothy Barrett - Catedrático Leonard Parsons de Pediatría, Investigador Principal NIHR. Director del Centro de Estudios de Enfermedades Raras. Departamento de Cáncer y Ciencias Genómicas - Universidad de Birmingham, Reino Unido. Consultor Honorario de Endocrinología Pediátrica y Diabetes - Birmingham Women's and Children's Hospital NHS Trust.

No se facilita resumen.

Puntos señalados:

- La justificación para la selección de valproato sódico en el ensayo TREATWolfram incluye: - El valproato sódico i) reduce la muerte celular; ii) está autorizado para su uso en niños; iii) existe libertad de uso para operar; iv) atraviesa la barrera hematoencefálica.

- TREATWolfram es un ensayo clínico de fase 2 de eficacia, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, financiado por el Consejo de Investigación Médica (MRC). Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 y debían completar 11 visitas en 3 años.
- El resultado primario es el efecto del valproato sódico sobre la progresión de la pérdida de agudeza visual. El biomarcador de la agudeza visual en el ensayo es la tasa de progresión de la pérdida de agudeza visual a lo largo del tiempo. Se considerará un resultado positivo una reducción superior al 50% en la tasa de pérdida. El objetivo es proporcionar a los pacientes una visión útil en la edad adulta temprana y un resultado clínico significativo para las familias.
- Los resultados secundarios incluyen diversas manifestaciones clínicas del SW, como la diabetes mellitus y el péptido C, el sueño, el estado de ánimo, el equilibrio y la vejiga, y la calidad de vida declarada por los pacientes.
- En total, se reclutaron 63 pacientes en 4 centros (25 en el Reino Unido, 18 en España, 15 en Francia y 5 en Polonia). La última visita del paciente se realizó en octubre de 2024. Los plazos para los hitos restantes del estudio son: - i) finalización del ensayo en noviembre de 2024 (una vez realizada la última llamada telefónica al paciente); ii) bloqueo de la base de datos a mediados de enero de 2025; iii) entrega del borrador del informe a los financiadores a mediados de marzo de 2025; iv) entrega del informe final y presentación de las publicaciones en abril de 2025.
- Los posibles resultados del estudio son: i) no hay diferencias significativas tras el tratamiento con valproato sódico; ii) hay diferencias entre el valproato sódico y el placebo, pero las diferencias no son estadísticamente significativas; iii) hay diferencias estadísticamente significativas entre el valproato sódico y el placebo. Si el ensayo tiene éxito (es decir, si se alcanza el punto (iii) anterior), los pacientes con el síndrome de Guillain-Barré que no estén contraindicados podrán acceder al tratamiento a través del Programa de Acceso Precoz a Medicamentos (EAMS) en el Reino Unido y en la UE a través del programa de Uso Compasivo de la EMA. El equipo del ensayo se asociará con una empresa comercial para desarrollar el paquete de datos necesario para obtener una licencia reglamentaria para el uso del valproato sódico en pacientes con SW. Es probable que esto lleve entre 12 y 18 meses.
- Si se observan algunas diferencias en el ensayo (es decir, si se alcanza el punto (ii) anterior), que muestran una tendencia favorable en los resultados secundarios, todavía puede ser posible autorizar la medicación para los pacientes con síndrome de Guillain-Barré. Si el ensayo no tiene éxito (es decir, si se alcanza el punto (i)), los investigadores se centrarán en trabajar con otros grupos para desarrollar nuevos ensayos clínicos (por ejemplo, asociarse con Amylyx, desarrollar un nuevo ensayo o ensayos utilizando un agonista del receptor GLP-1).
- A la hora de desarrollar futuros ensayos clínicos para el SW, se recomiendan los siguientes puntos clave: i) asegurar la participación de los pacientes en una fase temprana; ii) confirmar que existe libertad para operar; iii) asegurar el asesoramiento de los reguladores en una fase temprana; iv) implicar a múltiples centros de ensayo; v) diseñar el ensayo para incorporar todos los datos necesarios para la autorización de comercialización.
- Los métodos habituales de ensayo clínico son demasiado lentos y suelen ser más adecuados para un mayor número de pacientes. Por lo tanto, se necesita un mejor diseño de los ensayos para

proporcionar más rápidamente nuevos tratamientos a los pacientes con WS u otras enfermedades raras.

- Hay nuevas iniciativas para explorar / desarrollar nuevos diseños de ensayos clínicos para enfermedades raras:
 - MRC y NIHR - Changing Clinical Practice Through Innovative Trial Designs, que forma parte de la Plataforma de Investigación de Enfermedades Raras del Reino Unido. Esta iniciativa estudiará cómo i) incluir en un único ensayo todo el proceso de ensayo; ii) obtener el máximo beneficio de la información existente y de los datos históricos de los pacientes para la investigación clínica; iii) diseñar ensayos que incluyan muestras pequeñas: ¿hasta dónde podemos llegar?
 - LifeArc Centro LifeArc para la Aceleración de Ensayos de Enfermedades Raras, parte de los Centros Traslacionales LifeArc para Enfermedades Raras. Esta iniciativa tiene como objetivo i) proporcionar una plataforma para reclutar pacientes de enfermedades raras, ii) trabajar con grupos de pacientes para desarrollar resultados relevantes para los pacientes; iii) impulsar la capacidad de los ensayos clínicos para enfermedades raras y iv) desarrollar diseños de ensayos innovadores, por ejemplo, ensayos de plataforma.
- Para los diseños de ensayos innovadores en enfermedades raras, será necesario debatir con los reguladores para acordar los requisitos de los ensayos clínicos que ayuden a reducir las posibles barreras y utilizar el mismo paquete de datos (en la medida de lo posible) para la aprobación reguladora en diferentes países (por ejemplo, tanto la EMA como la FDA).
- Los ensayos de plataforma podrían desarrollarse para los ensayos clínicos de WS y se han utilizado con éxito en cánceres infantiles raros. Los ensayos de plataforma requieren una red coordinada de centros de ensayos clínicos y pueden eliminar la necesidad de un brazo placebo. Se pediría a los pacientes con el SW que dieran su consentimiento para compartir sus datos y muestras, que podrían almacenarse y gestionarse a través de un Biobanco regulado. Esto permitiría a los investigadores aprovechar los datos y muestras de los pacientes una vez finalizado el ensayo. El consentimiento del paciente también puede obtenerse después del ensayo si es necesario.
- Los datos placebo existentes de pacientes con el síndrome de Guillain-Barré pueden utilizarse (con el consentimiento del paciente) en otros estudios para obtener datos detallados de la historia natural, lo que ayudaría a fundamentar nuevos ensayos clínicos del síndrome de Guillain-Barré y otras investigaciones futuras.

18.Directrices clínicas. Dr. Fumihiko Urano MD, PhD - Catedrático de Medicina Samuel E. Schechter, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, San Luis, EE.UU.

El grupo debatió sobre el desarrollo de nuevas directrices clínicas para el SW. Se tomó nota de los siguientes puntos:

- Las últimas directrices clínicas de la WS se elaboraron en 2014, bajo la dirección del profesor Barrett.
- Es necesario elaborar nuevas directrices clínicas actualizadas sobre el SW para i) reflejar las últimas investigaciones y conocimientos sobre la enfermedad, no incluidos en las directrices actuales, que tienen casi 10 años de antigüedad; ii) proporcionar orientación a los médicos que no son expertos en WS, incluso en países donde no existen centros / HCP expertos reconocidos.
- También debería desarrollarse una segunda versión adaptada al paciente.

- El paquete de directrices clínicas elaborado por Wolfram Syndrome UK (WSUK) como parte de una iniciativa de concienciación sobre el síndrome de Wolfram (que incluye las directrices clínicas sobre el síndrome de Wolfram de 2015) proporcionará un punto de partida útil para esta nueva actualización.
- El proceso de elaboración de las nuevas directrices clínicas se acordó del siguiente modo:
 - La Dra. Josie Elliott y el catedrático Tim Barrett dirigirán en Europa, mientras que la Dra. Fumi Urano lo hará en Estados Unidos.
 - Para incluir los comentarios de las distintas especialidades implicadas en la WS, se elaborará una hoja de cálculo con todos los consultores de los distintos países.
 - Los consultores de cada especialidad se agruparán y se les pedirá que revisen / desarrollen las directrices para su área de especialidad.
 - Cada equipo de especialidad se reunirá en línea para confirmar su acuerdo de ser incluido y acordar un calendario para su contribución.
 - Las directrices definitivas se presentarán para su publicación en acceso abierto.
 - La publicación de las nuevas directrices clínicas sobre el síndrome de Guillain-Barré estará vinculada al Día Mundial de Concienciación sobre el síndrome de Guillain-Barré (1 de octubre). El objetivo es promover y, potencialmente, publicar las nuevas directrices clínicas sobre la enfermedad el 1 de octubre de 2025.
- Los representantes de las organizaciones de pacientes de la WS serán copiados en los correos electrónicos para ayudar a impulsar el progreso [es decir, The Snow Foundation (Stephanie Gebel y la Dra. Sarah Gladstone) y WSUK (Tracy Lynch)].

19. Resumen de las sesiones del día para crear puntos de acción, si los hubiera, y comentarios finales.

No se acordaron medidas concretas.

Lista de asistentes a la reunión

Nombre	Hospital/Institución
Dr. Lahar Mehta Dra.	Amylx Pharmaceuticals
Nathalie Erpelding Ryan	Amylx Pharmaceuticals
Miller	Amylx Pharmaceuticals
Dr. Niccolò Vanni	División de Neurociencia, Hospital Científico San Raffaele y Universidad Vita-Salute San Raffaele
Dr. Ludo Vanden Bussche	Fundación EyeHope
Dra. Marianne Van de Kerckhove	Fundación EyeHope
Dr. Assumpcio Bosch	Instituto de Neurociencias, Universitat Autònoma de Barcelona, España.
Dr. Giulio Frontino	Universidad IRCCS San Raffaele, Milán, Italia
Dra. Lieve Moons	KU Leuven, Bélgica
Prof. Lies De Groef	KU Leuven, Bélgica
Prof. Catherine Verfaillie	KU Leuven, Bélgica
Dr. Michal Cagalinec	Equipo multidisciplinar eslovaco para el síndrome de Wolfram. Bratislava. Eslovaquia
Dra. Silvia Borecka	Equipo multidisciplinar eslovaco para el síndrome de Wolfram. Bratislava. Eslovaquia
Dra. Gema Esteban Bueno	Equipo Español Multidisciplinar del Síndrome de Wolfram. Almería. España
Stephanie Gebel	La Fundación Snow
Dra. Sarah Gladstone	La Fundación Snow
Profesor Timothy Barrett	Universidad de Birmingham
Dra. Malgorzata Zatyka	Universidad de Birmingham
Dr. Sovan Sarkar	Universidad de Birmingham
Josephine Elliott	Universidad de Birmingham
Dr. Xuehao Cui	Universidad de Cambridge
Prof. Patrick Yu Wai Man	Universidad de Cambridge y Moorfields Eye Hospital
Dr Mario Plaas	Universidad de Tartu, Estonia
Dra. Nayana Gaur	Universidad de Tartu, Estonia
Dr. Toomas Jagomäe	Universidad de Tartu, Estonia
Dr. Allen Kaasik	Universidad de Tatu
Dr. Raniero Chimienti	Universidad Vita-Salute San Raffaele, Milán, Italia
Dr. Fumihiko Urano	Hospital Universitario de Washington
Tracy Lynch	WSUK
Dra. Gina Isherwood	WSUK
Dr. Christophe Orssaud	
Dr. Filipe Chicani	