



Hospital Universitario La Paz

Hospital de Cantoblanco
Hospital Carlos III



Comunidad de Madrid

IdiPAZ
Instituto de Investigación
Hospital Universitario La Paz



Innovaciones terapéuticas en Neurología

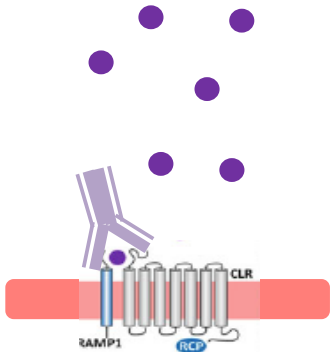
Exuperio Díez Tejedor

Catedrático y Jefe de Servicio
Servicio de Neurología y Centro de Ictus
Lab.invest. Neurológicas
Coordinador Neurociencias, IdiPAZ



Cefaleas

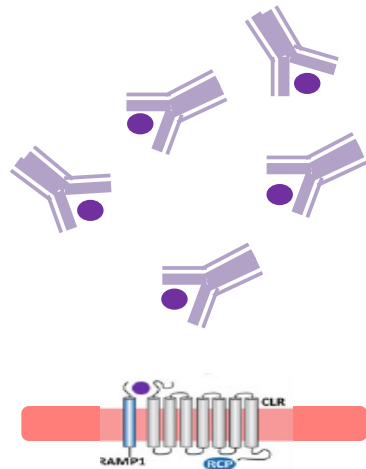
ANTICUERPOS CONTRA RECEPTOR de CGRP



- ERENUMAB (AIM OVIG) sc mensual



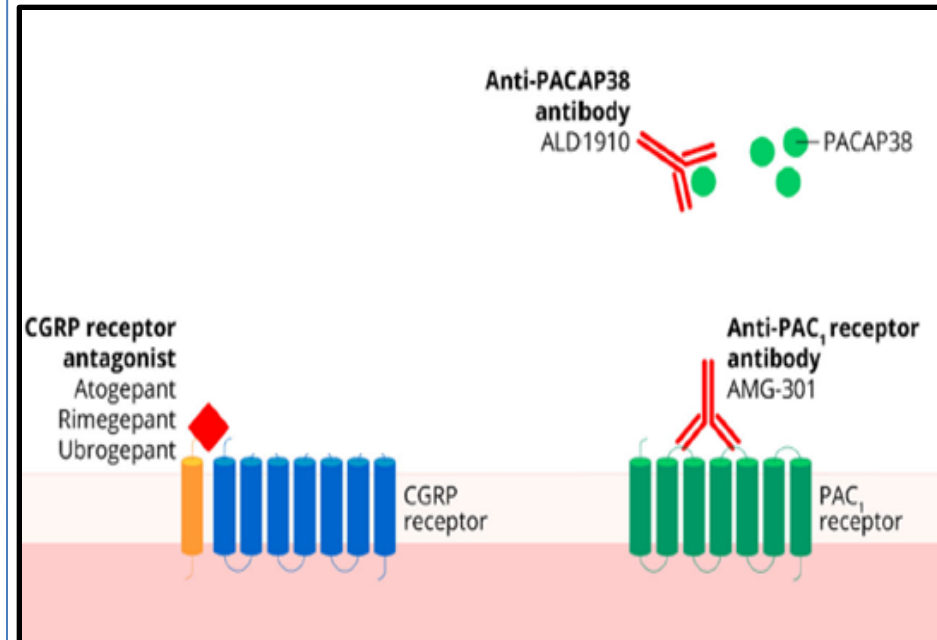
ANTICUERPOS CONTRA CGRP



- GALCANEZUMAB (EMGALITY) sc mensual
- FREMANEZUMAB (AJOVY) subcutáneo mensual
- EPTINEZUMAB (ALD403) Iv trimestral



RECIENTES

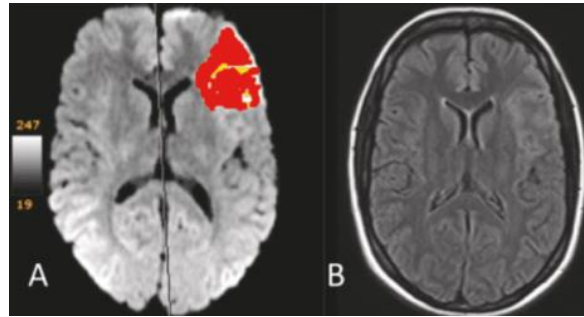


DITANES (AGONISTAS SELECTIVOS 5 HT 1 F)



FUTURAS

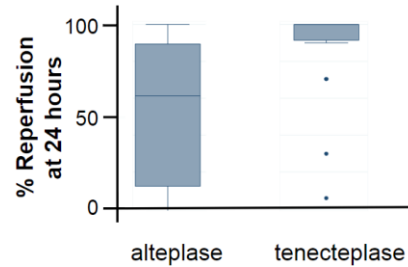
E.C.V.



AMPLIACIÓN DE LA VENTANA TERAPÉUTICA PARA TROMBECTOMÍA MECÁNICA EN INFARTO CEREBRAL HASTA LAS 24 HORAS EN PACIENTES SELECCIONADOS

EXTEND-IA TNK

Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial using Tenecteplase



TENECTEPLASA EN BOLO COMO ALTERNATIVA A LA ALTEPLASA EN PERFUSIÓN EN PACIENTES CANDIDATOS A TROMBECTOMÍA MECÁNICA

Catheter Aspiration Thrombectomy:
Syringe suction used to aspirate the debris



Mechanical Thrombectomy: Saline jets or rotating catheter head to breakup thrombus before its aspiration



Manual Devices include: Diver™, Diver™ CE, Export®, Pronto™, QuickCat, Rescue™, Thrombuster®, and TransVascular Aspiration Catheter®.
Mechanical devices include: AngioJet® (and X-Sizer®).



DISPOSITIVOS DE ASPIRACIÓN COMO ALTERNATIVA A LOS DISPOSITIVOS DE EXTRACCIÓN MECÁNICA EN PACIENTES CANDIDATOS A TROMBECTOMÍA

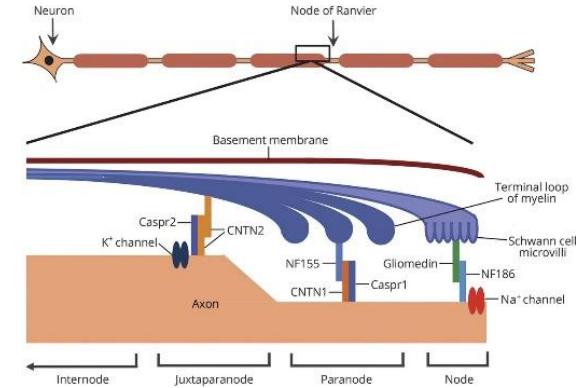
Neuropatías

- POLINEUROPATÍA CRÓNICA DESMIELINIZANTE RECURRENTE

- Rituximab si IgG4 anti-contactin-1 (CNTN1) o anti-neurofascin-155 (NF155)
- Igs subcutáneas

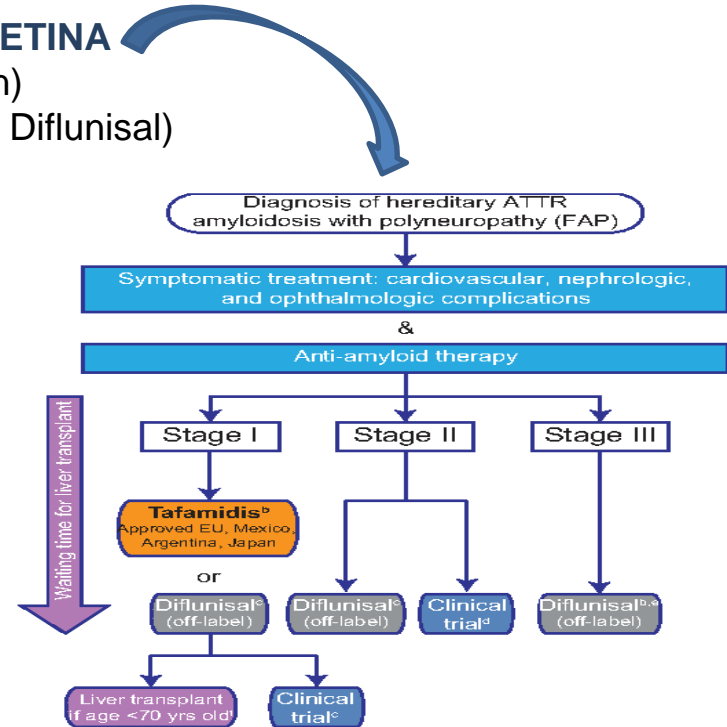
- CHARCOT MARIE TOOTH TIPO 1A

- PXT3003: Naltrexona+Baclofen+Sorbitol (Fase III)



- POLINEUROPATÍA AMILOIDOTICA FAMILIAR POR TRANSTIRRETINA

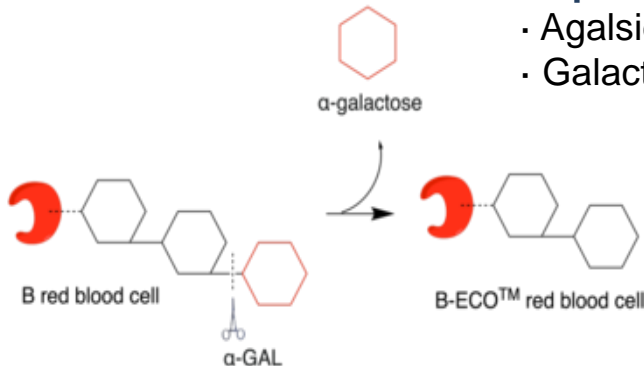
- Supresión síntesis transtirretina (Patisiran)
- Estabilizadores transtirretina (Tafamidis y Diflunisal)
- Ensayos con Ac monoclonales



- ENFERMEDAD DE FABRY

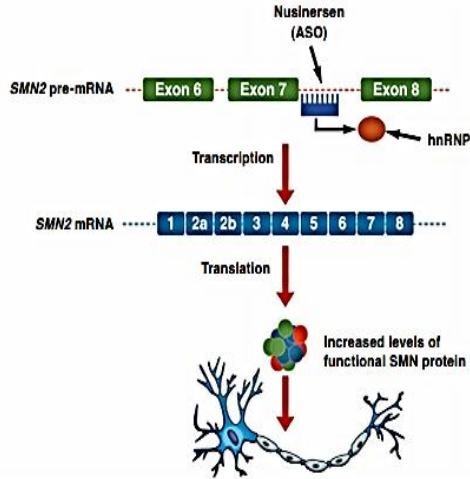
- Reemplazo enzimático:

- Agalsidasa alfa
- Galactosidasa alfa

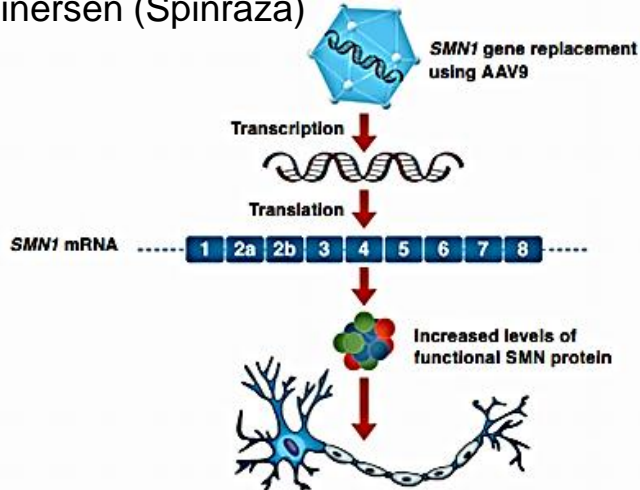


E. Motoneurona

AMIOTROFIA ESPINAL



Oligonucleotidos antisentido
Nusinersen (Spinraza)



Terapia génica
AVXS101 (Zolgensma)

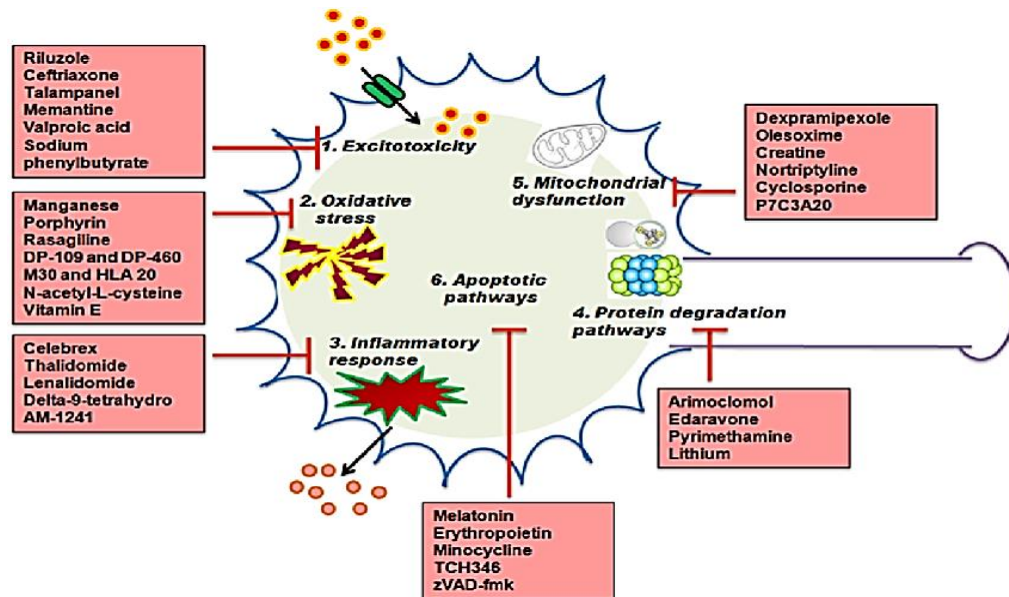
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

• Actual:

- Riluzole
- Edaravone (Japón y USA)

• Futuro:

- Arimoclomol (Fase II/III)
- Perampanel (Fase II)
- Masitinib (Fase II/III)

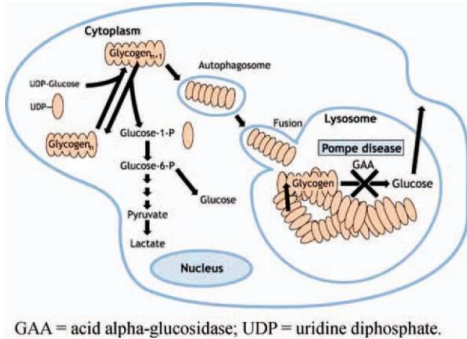


Miopatías

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE - Terapia génica: Ataluren



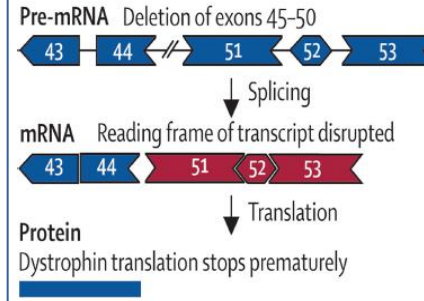
ENFERMEDAD DE POMPE



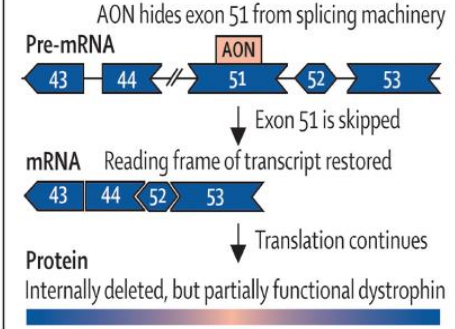
- Reemplazo enzimático - Alglucosidasa alfa

Myozyme: pacientes infantiles
Lumizyme: pacientes adultos

Duchenne muscular dystrophy



Exon skipping to reframe transcripts



Enf. Unión Neuromuscular

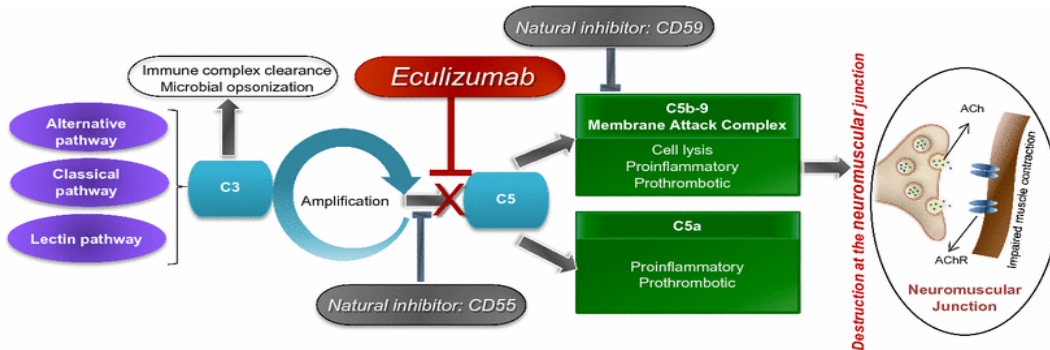
Ac monoclonales en MG refractaria

- Rituximab (anti MUSK)
- Eculizumab

REFRACTORY MG



- Complement inhibition: Eculizumab (EMA and FDA approved)
- Proteasome inhibition: Bortezomib (Preclinical)
- Modulation of anti-AChR Abs: AChR Ab-specific apheresis (Preclinical)
- B cell modulation:
 - Rituximab (RCT ongoing)
 - Ocrelizumab (RCT planned)
 - Belimumab (RCT performed)
- Oral tolerance: Nasal/GI mucosal immunology (Preclinical)
- Cell therapy:
 - Dendritic cell (Preclinical)
 - Bone marrow transplantation



Ataxias

ATAXIA DE FRIEDREICH

Ensayos clínicos diversas fases desarrollo

- Mecanismo mitocondrial:

- Omaveloxolone (RTA 408)

- Modulación vías Frataxina

- Leriglitazona (MIN102)
- Dimetil Fumarato

- Reemplazo de Frataxina

- Etravirina

- Incremento expresión génica frataxina

- Nicotinamida

- Terapias celulares

FRIEDREICH'S ATAXIA TREATMENT PIPELINE

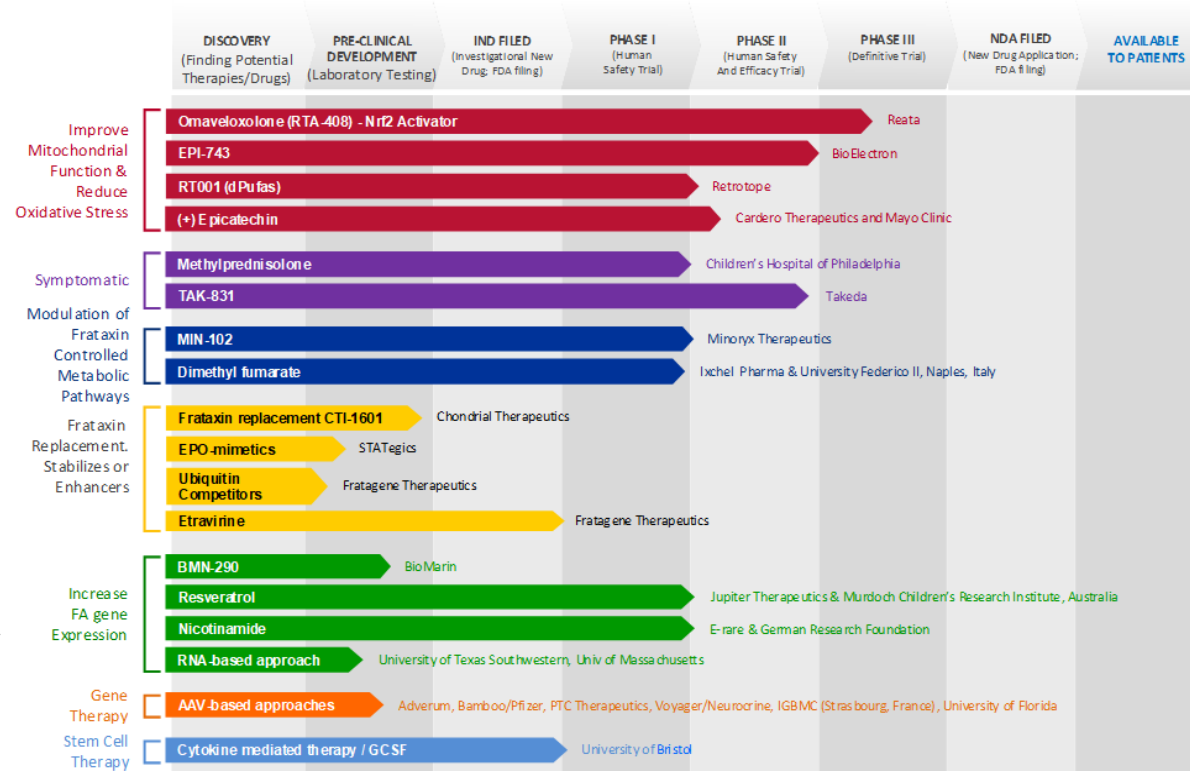
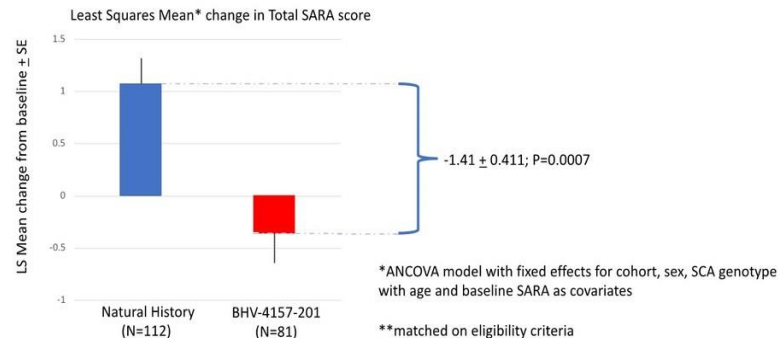


Figure 1: SCA patients treated for 1 year with trilorizole exhibit no disease progression versus Ashizawa natural history cohort**



ATAXIAS ESPINOCEREBELOASAS

- Troriluzole (Fase III)

Epilepsia

RECIENTES

Brivaracetam (*Briviact*): Inhibidor selectivo SV2A

- Adyuvante en **epilepsias refractarias de inicio focal**
- **IV**: opción en status epiléptico refractario

Cannabidiol (*Epidiolex*)

- **Sd. Lennox-Gastaut- Sd. Dravet**



Everolimus (*Votubia*)

- Inhibidor vía intracelular MTOR
- Tratamiento selectivo y específico: **complejo esclerosis-tuberosa**
- En estudio para displasias corticales focales

FARMACOLÓGICAS

FUTURAS- EN DESARROLLO



Fármacos en desarrollo (estudios fase II/III)

- Padsevonil
- Esteroides neuroactivos endógenos: Allopregnanolona, Ganaxolona
- Cannabidiol, cannabidivarina.
- Fenfluramina (derivado anfetamínico): Sd. Dravet

Futuros estudios (fase preclínica): *adenosina, bumetadina/derivados, 2-deoxy-D-Glucosa; FV082; Huperzina-A; NAX-810-2; IOP-2198; SAGE-217; SAGE-689; sec-butylpropilacetamida; valnoctamida*

QUIRÚRGICAS-NEUROMODULADORAS

Técnicas mínimamente invasivas:

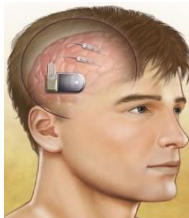
Lesiones profundas (displasias corticales, heterotopias...)

- Termocoagulación por radiofrecuencia con SEEG
- Radiocirugía
- Ablación laser intersticial



Neuromodulación

- RNS (**Responsive Neurostimulation System – Neuropace**)
Sistema estimulación cerrado, sensible a detección de crisis:
Epilepsias refractarias no operables 1-2 focos epilépticos
- **Estimulación cerebral profunda:** núcleo anterior tálamo



Ablación térmica inducida por ultrasonidos



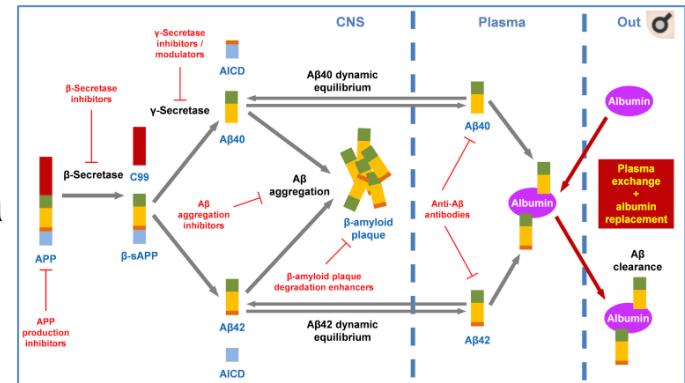
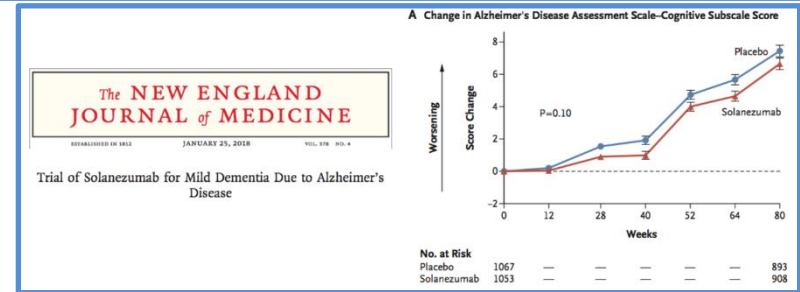
Estimulación núcleo septal medial: modulación oscilaciones theta en circuitos parahipocampales

Demencias

PRESENTE

Fracaso mayoría de moléculas contra cascada amiloide

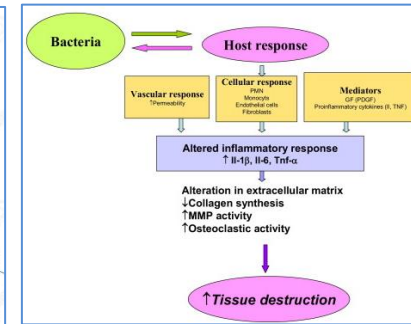
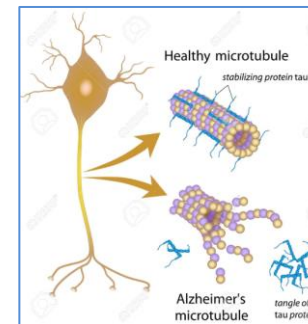
- **Inmunización activa**
 - **Anticuerpos monoclonales**
 - *Ganteneurumab* (fase III)
 - *Solanezumab* (formas genéticas)
 - **Inhibidores enzimáticos** (β y γ -secretasas)
 - *Elebencestat* (fase III)
- **Aféresis terapéutica** → Reemplazo de albúmina



FUTURO

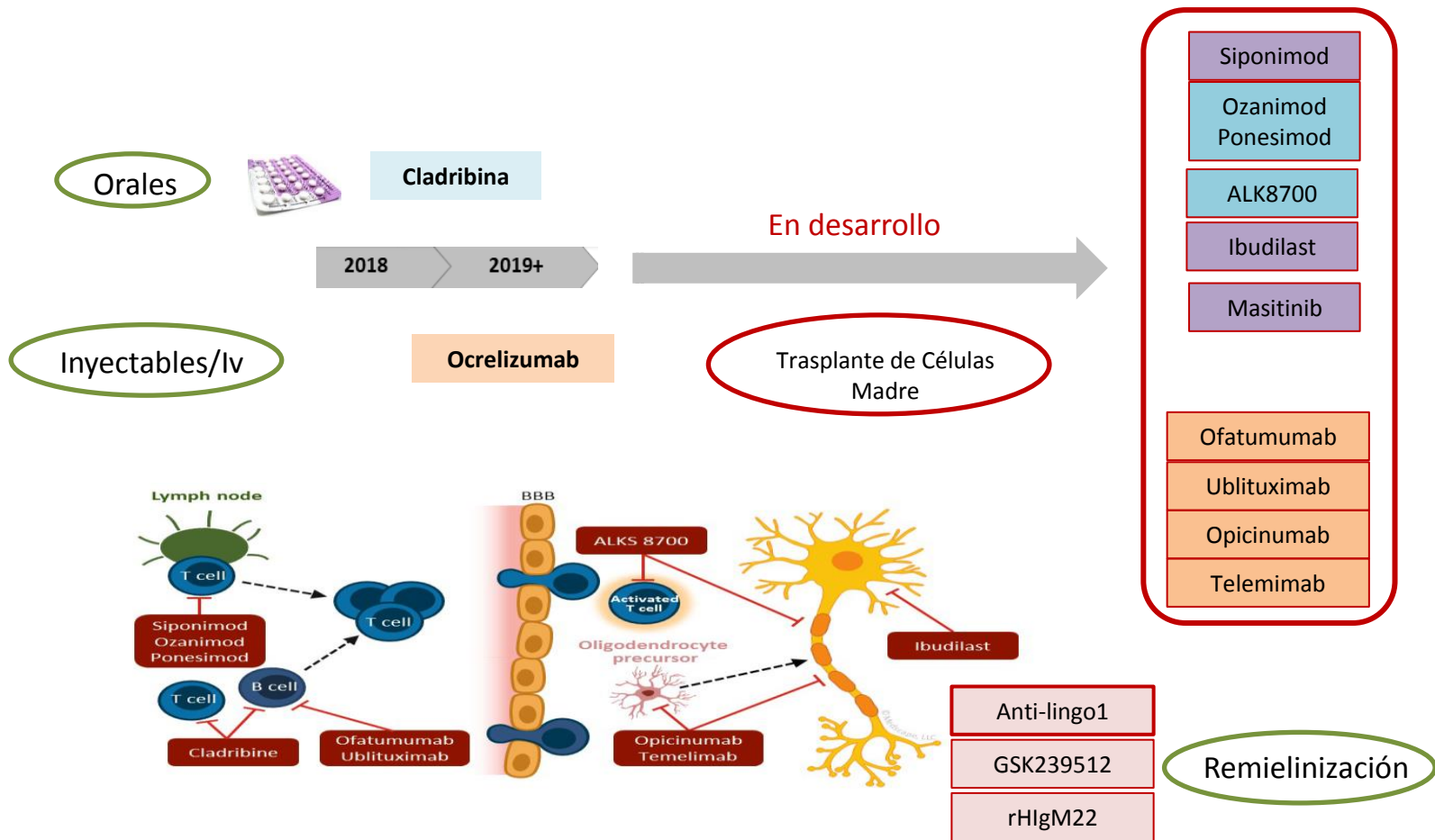
Nuevas dianas terapéuticas más allá de la hipótesis amiloide:

- Inhibidores fosforilación TAU
- Terapias inmunológicas frente a TAU (fases I y II)
- Infecciones latentes: Enf. periodontal (fase II/III)



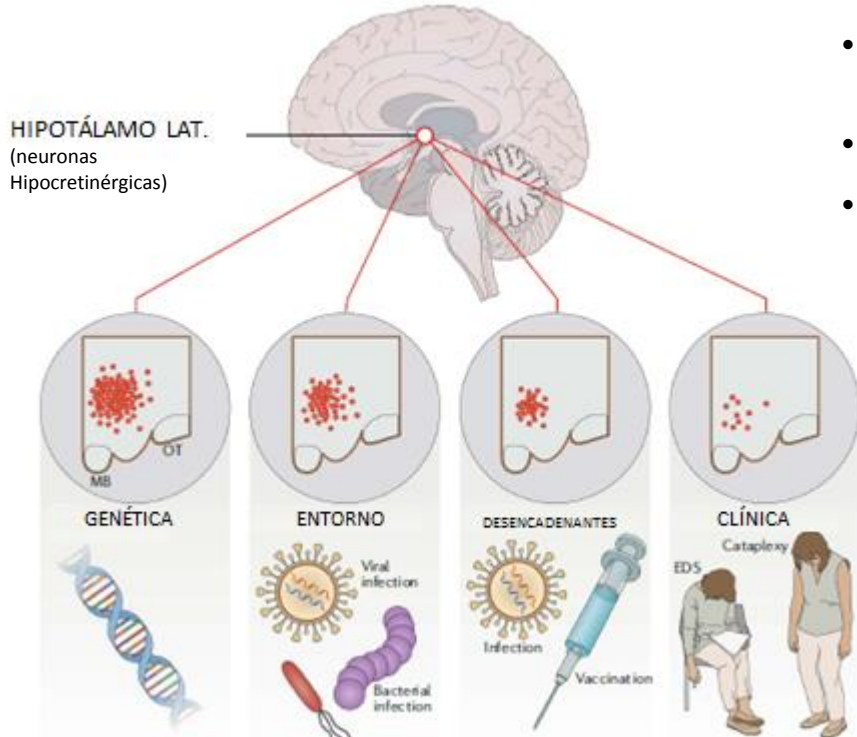
Esclerosis Múltiple

EMRR
 EMSP/EMPP
 Ac. Monoclonal



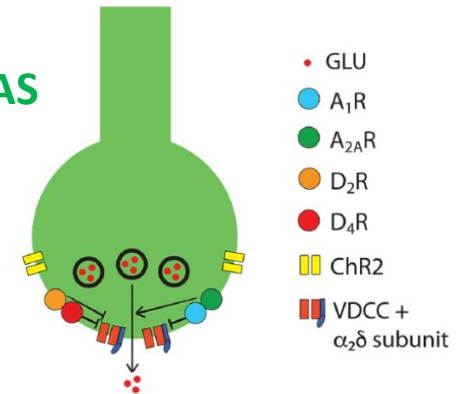
T. Neurológicos de Sueño

NARCOLEPSIA



- Agonistas orales de Hipocretina
- Pitolisant (antagonista/agonista inverso del Receptor Histaminérgico H3)
- Opiáceos (incrementan el nº de neuronas Hcrt)
- Inmunomoduladores:
 - Inmunoglobulina IV, Anticuerpos monoclonales, plasmaféresis
 - Natalizumab, Alemtuzumab (en catapleja)

S. PIERNAS INQUIETAS



OTROS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS DE SUEÑO

- **INSOMNIO:** Lemborexant y Suvorexant (antagonistas de Receptores de Hipocretina)
- **PESADILLAS:** Prazosin (Bloqueante α₁)

- Gabapentina-Enacarbil (Nuevo ligando de la subunidad α₂δ del Receptor del canal de Ca⁺⁺, profármaco de Gabapentina, inhibe la liberación de Glutamato)
- Perampanel (Antagonista selectivo del Receptos AMPA-Glutamato)
- Dipyridamol (Inhibidor del transporte de Adenosina, incrementa Adenosina extracelular)

Trastornos del Movimiento

ENFERMEDAD DE PARKINSON

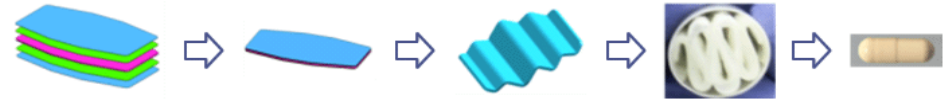
Dopa inhalada

Acción más rápida (OFF)
Pacientes que no toleran vía oral



Píldora Acordeón

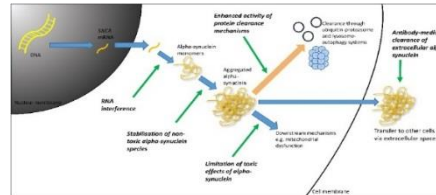
Suministro constante de levodopa al cerebro



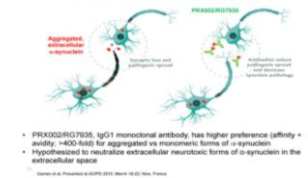
NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS



Anticuerpos anti-alfasinucleína (dirigidos contra DNA/RNA)

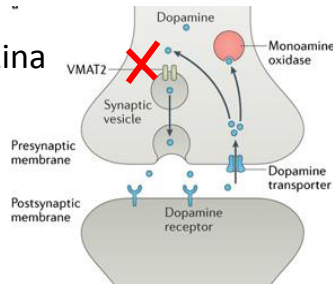


Synuclein Immunotherapy May Reduce Neuronal Toxicity and Prevent Cell-to-Cell Transfer



ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

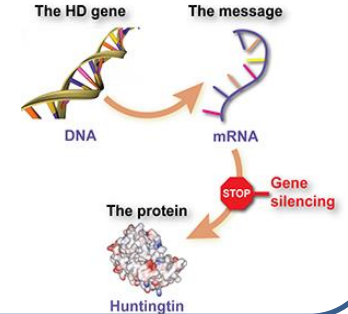
Inhibidor VMAT2[™] Deutetrabenazina



NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS Disminuir la expresión de la huntingtina

Oligonucleótidos antisentido no selectivos de alelo

- IONIS-HTT_{rx}
- PRECISION-HD1
- PRECISION-HD2



TEMBLOR ESENCIAL

HIFU (“High intensity focus ultrasound”)

Ultrasonidos de alta intensidad para trat. de Temblor Esencial

En el futuro enfermedad de Parkinson?

Tratamiento para suprimir el temblor con ultrasonidos

Procedimiento para eliminar los temblores involuntarios sin necesidad de cirugía craneal.

1. PREPARACIÓN

Se rasura la cabeza y se le coloca un marco de estereotaxia en la cama de la resonancia magnética y un casco que empuja los ultrasonidos.

Casco emisor de ultrasonidos.

Membrana con agua a 14°C para evitar quemaduras.

Marco de estereotaxia para inmovilizar.

Indicaciones:
- Temblor esencial
- Temblor parosiano



2. UBICACIÓN

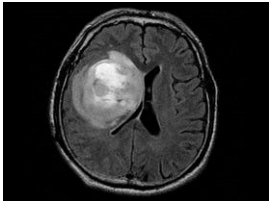
La resonancia sirve para localizar la diana que se va a tratar.

Resonancia magnética de 3 Trastos
Casco
Cámara



Imagen de resonancia

Neurooncología



CIRUGIA



RADIOTERAPIA



TRATAMIENTO ADYUVANTE



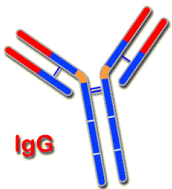
OBJETIVOS

Reducir volumen tumoral
Ampliar y mejorar el periodo de recaídas
Aumentar la supervivencia



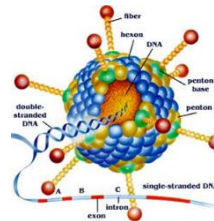
ALTERACIONES GENETICAS

- Enzima MGMT –Metilación
 - Disminución reparación DNA
- Delección 1p/19q
 - Supresión del gen MGMT



Anticuerpos Monoclonales

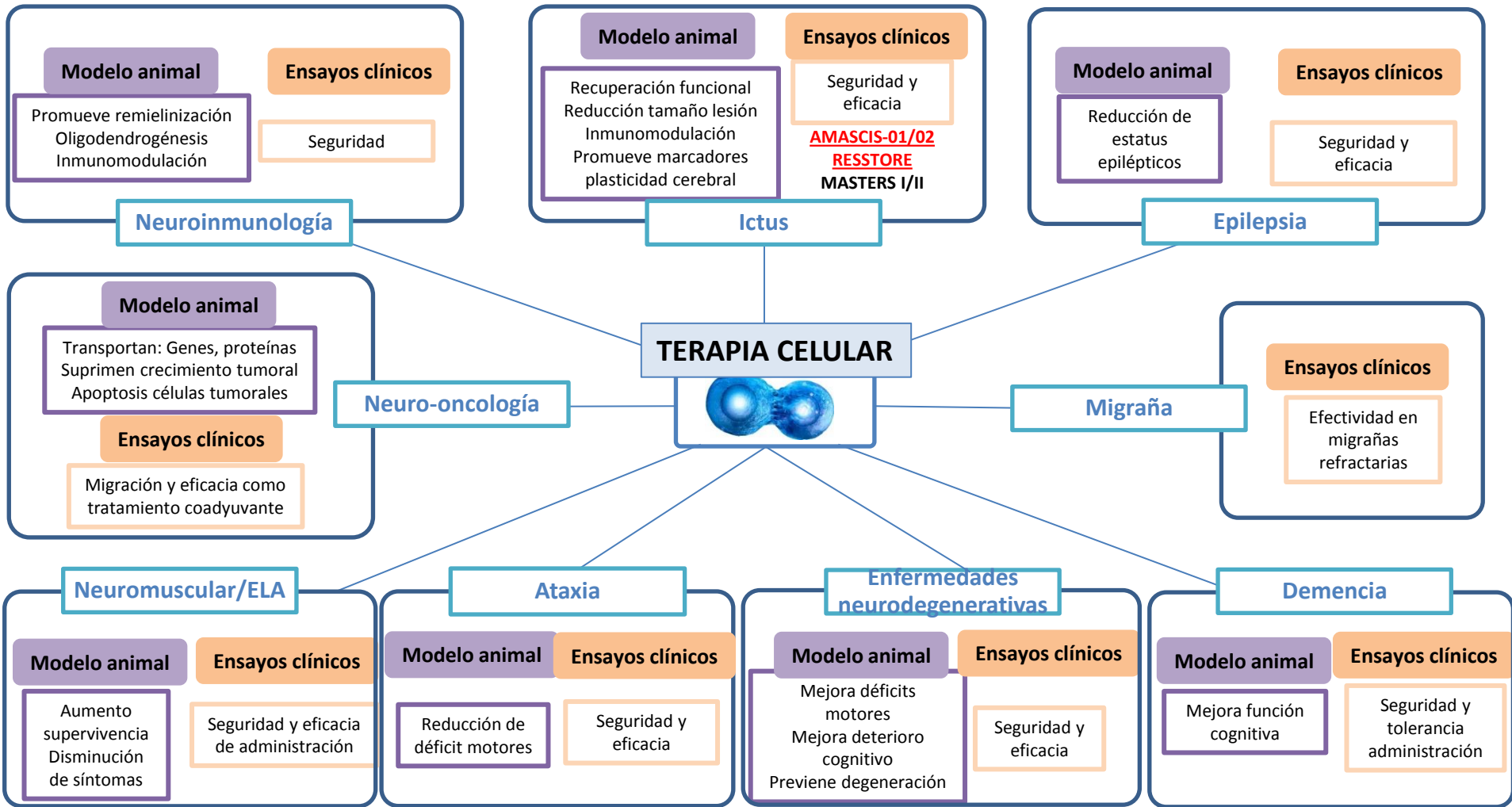
Multiples ensayos
Multiples dianas
Resultados variables

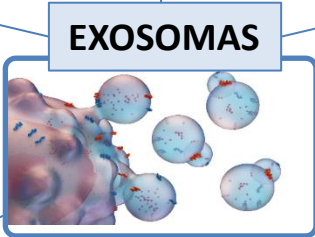


VIRUS DNA

Terapia Virus Oncolíticos

- DNX2440 → OX40L
 - Citolisis
 - Activa sistema inmune contra las células tumorales





EXOSOMAS

Neuroinmunología

Modelo animal

- Recuperación funcional
- Remiениlización
- Inmunomodulación
- Oligodendrogénesis

Epilepsia

Modelo animal

- Mejora memoria
- Promueve neurogénesis
- Disminuye microglía

Ictus

Modelo animal

- Recuperación funcional
- Crecimiento axonal
- Remiениlización
- Promueve marcadores plasticidad cerebral

Ensayos clínicos

- Analizan discapacidad

Enfermedades neurodegenerativas

Modelo animal

- Mejora en la marcha
- Incremento Tiroxin Hidroxilasa

Neuro-oncología

Modelo animal

- Disminuye crecimiento tumoral
- Induce muerte célula tumoral