

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

I. S. S. S. T. E.

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

**“ASPECTOS GENÓMICOS DE LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE”**

40.2009

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUB ESPECIALIDAD EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. DORA ELIZABETH CAMACHO VÁZQUEZ.

TUTOR DE TESIS

DR. JUVENAL GUTIÉRREZ MOCTEZUMA.

**México D.F.
2010**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de enseñanza e investigación del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma
Jefe del servicio de Neurología Pediátrica,
Asesor de tesis y profesor titular.

Dra. María del Carmen Chima Galán
Co-asesor de tesis y profesor adjunto de Medicina Genómica
Del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE.

Dra. Dora Elizabeth Camacho Vázquez.
Médico residente de segundo año de Neurología Pediátrica
Autor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores por compartir sus conocimientos y darme la oportunidad de formarme en esta institución, por enseñarnos a servir con calidad y humanismo, creando el sentido de responsabilidad en la continua formación del médico para dar lo mejor a cada uno de nuestros pacientes.

A mi Jefe de Servicio Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma, por darme la oportunidad de ser parte de su equipo, por compartir sus conocimientos y experiencia, y enseñarnos con el ejemplo la calidez humana que no debe perder el médico durante el ejercicio de su profesión.

A mis compañeros por compartir esta etapa inolvidable en nuestras vidas.

A mi Padre que gracias a él desde el inicio de mi carrera como médico, he recibido el apoyo incondicional y el aliento para seguir adelante a pesar de las adversidades, muchas gracias.

A mi Madre por su apoyo y amor incondicional. Te quiero mucho.

A aquellas personitas que son un libro abierto, que con una sonrisa pueden devolverte la energía para seguir adelante y dejarte saber a cada momento que vale la pena.

ASPECTOS GENÓMICOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

RESUMEN.

El componente genético de la etiología de la esclerosis múltiple (EM) se cree que es el resultado de la acción de variantes alélicas en varias regiones génicas. Los datos epidemiológicos y moleculares indican que los genes juegan un papel primario en determinar quien está en riesgo de desarrollar EM, como progresa la enfermedad y como responden al tratamiento. Igualmente importante mencionar que la heterogeneidad genética existe, lo que significa que los genes específicos influyen en la susceptibilidad y la patogénesis de algunos de los que se ven afectados y de otros que no se manifiesta la enfermedad. Con la ayuda de tecnologías de alta capacidad, el análisis combinado de la información genómica, transcripción, la proteómica y fenotípica se define un modelo conceptual útil de la patogénesis y un marco para la comprensión de los mecanismos de acción de las terapias existentes para esta enfermedad.

Palabras clave: *Antígeno Leucocitario Humano, Complejo Mayor de Histocompatibilidad, Genética, Esclerosis Múltiple, Genómica.*

ABSTRACT.

The genetic component of multiple sclerosis (MS) etiology is believed to result from the action of allelic variant in several genes. Compelling epidemiologic and molecular data indicate that genes play a primary role in determining who is at risk for developing MS, how the disease progress, and how someone responds to therapy. Equally significant, it also is likely that genetic heterogeneity exists, meaning that specific genes influence susceptibility and pathogenesis in some who are affected but not in others. With the aid of highcapacity technologies, the combined analysis of genomic, transcriptional, proteomic, and phenotypic information will define a useful conceptual model of pathogenesis and a framework for understanding the mechanism of action of existing therapies for this disorder and the rationale for novel curative.

Keys words: *Human leukocyte antigen, Major Histocompatibility Complex, Genetics, Multiple Sclerosis, Genomic.*

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria., poco frecuente en la infancia (antes de los 16 años, entre 0.4 y 10.5%), afecta generalmente a adultos jóvenes entre los 20 y 40 años de edad, lo que constituye una causa importante de discapacidad neurológica en personas económicamente productivas.⁽²⁾⁽⁶⁾⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾

Más del 90% de las personas afectadas son de raza caucásica y la zona de más riesgo la constituye el norte de Europa Occidental, Canadá y Estados Unidos, con una prevalencia de alrededor de 60 casos por cada 100,000 habitantes. Es más frecuente en mujeres con una relación M/H de 3:1 en niños y de 2:1 en la población general.⁽¹⁶⁾

Descrita inicialmente por Charcot en 1868, quien acuñó el término “Esclerosis en placas diseminadas”, debido a la presencia de múltiples lesiones en la sustancia blanca del SNC (sistema nervioso central), cuyo rasgo más importante es la pérdida acusada de la mielina que rodea a los axones, con relativa preservación de éstos. Dichas lesiones o placas no aparecen al mismo tiempo, sino en brotes y pueden asentar en cualquier localización de la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal.⁽¹⁶⁾⁽²¹⁾

La causa de la EM y su patogénesis es aún incierta, se han postulado hasta el momento dos teorías una de tipo postinfeccioso (viral) y la otra de tipo inmunológico. Los principales virus implicados son: Epstein Barr (VEB), herpes virus humano (HHV) tipo 6 y retrovirus. Aunque recientemente se ha propuesto que la EM es una enfermedad genéticamente determinada, caracterizada por neurodegeneración metabólicamente dependiente.⁽⁹⁾

El cuadro clínico de la esclerosis múltiple en la edad pediátrica es muy variado y se presenta de forma similar a la de los adultos; las alteraciones neurológicas más comunes son: sensoriales, visuales y motoras. En 85% de los pacientes inicialmente hay episodios de déficit, seguidos de remisiones y exacerbaciones. La recaída se presenta durante el primer año en 34% de los casos. Las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple se relacionan con la edad,

siendo frecuentes la ataxia y hemiparesia corporal, así como las crisis convulsivas en menores de 6 años. En niños mayores de 10 años hay síntomas sensoriales puros en el 26.3%, neuritis óptica en 14%, diplopía en 11%, déficit motor puro en 11% y ataxia en 5%. Se requieren de estudios de laboratorio y gabinete, para descartar alteraciones metabólicas, autoinmunes, infecciosas o vasculares entre otras.⁽²⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾

Los criterios diagnósticos de la EM han sufrido modificaciones periódicas, debido a los cambios en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, y el advenimiento de nuevas tecnologías que han determinado un diagnóstico detallado más temprano. El diagnóstico de la EM depende de una historia clínica completa, un examen neurológico cuidadoso y la realización de un protocolo de estudio exhaustivo con exámenes paraclínicos como la resonancia magnética de cráneo y columna, líquido cefalorraquídeo, potenciales evocados y exámenes de sangre para excluir diagnósticos diferenciales.⁽²¹⁾

Estudios en adultos sugieren que el tratamiento temprano previene o retarda el deterioro de esclerosis múltiple y que los medicamentos pueden reducir el curso de la enfermedad. La EM en edad pediátrica generalmente es menos grave que en la edad adulta, aunque si se presenta en edades muy tempranas generalmente su pronóstico es reservado, con crisis convulsivas o formas primarias progresivas.⁽²⁰⁾⁽²³⁾⁽²⁵⁾

El pronóstico individual se torna difícil debido a la extraordinaria variabilidad del curso clínico. En general, al cabo de 15 años de evolución de la enfermedad, el 30% de los enfermos puede llevar una vida independiente y activa laboralmente. Se considera que la ausencia de incapacidad funcional a los 5 años de evolución de la enfermedad, suele ser predictivo de un curso.⁽⁷⁾⁽²³⁾⁽²⁶⁾

Con respecto a la fisiopatología de la EM, se ha demostrado que los múltiples mecanismos inmunopatogénicos, pueden condicionar desmielinización focal, inflamación y daño tisular; se

sabe que la unión de las células T a los epítopes de la mielina puede conducir a la activación de los macrófagos y consecuentemente a la destrucción de la mielina. Las células T y la microglia/macrófagos pueden liberar una variedad de mediadores tóxicos, incluyendo citocinas, proteasas, oxígeno reactivo y nitrógeno o excitotoxinas, lo cual resulta en daño tisular directo. Los anticuerpos pueden mediar el daño tisular por la vía del complemento o por la interacción de macrófagos activados. Las citotoxinas de las células T pueden directamente atacar los oligodendrocitos y axones.⁽¹⁾

La comunidad científica ha demostrado que la EM es una enfermedad inflamatoria genética debido a infiltración de células T, macrófagos, y células B en la sustancia blanca del sistema nervioso central. A la fecha la región genómica MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) es la única área del genoma humano claramente asociado con la enfermedad, aunque los genes precisos de esa región todavía no se conocen con exactitud.
(8)(12)(14)

Aproximadamente el 15 al 20% de los pacientes con EM tienen antecedentes familiares del padecimiento. Estudios en gemelos y en familias indican que gran parte de esta agregación familiar es el resultado de compartir el riesgo genético, mientras que los estudios en migrantes y las epidemias aparentemente indican un papel en los factores ambientales. La recurrencia es más alta en los hijos de parejas consanguíneas que tienen EM que en la descendencia de un solo afectado. Las observaciones parecen confirmar que la genética, más que una exposición ambiental común, es principalmente responsable de la agregación familiar. Los estudios de gemelos de diferentes poblaciones indican consistentemente que un gemelo monocigoto, de un paciente con EM tiene alto riesgo (25-30%) para desarrollarla; a diferencia de un gemelo dicigoto que es más baja (2%-5%), mostrando una evidencia adicional de una etiología genética significativa.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

La combinación de variantes génicas en diferentes poblaciones puede conferir susceptibilidad o resistencia a procesos autoinmunes. El modelo de los datos disponibles predice que el genotipo propenso a EM requiere la interacción alélica, de múltiples genes, cada uno ejerciendo como máximo un efecto moderado en el riesgo global. Estos requieren de genes que codifican una gran variedad de receptores de células T, inmunoglobulinas, modificaciones postranscripcionales en la regulación y la incorporación de las secuencias antirretrovirales.⁽¹⁶⁾⁽²²⁾

Las variantes genéticas tienen a presentarse juntas a lo que se llama “bloques de haplotipos”, lo que se ha demostrado a partir del descubrimiento de que la recombinación no es uniforme, sino que más bien se concentra en puntos críticos que son en promedio entre 20 y 40 Kb, los cuales debieran explorarse en la búsqueda de marcadores genéticos de riesgo o protección.⁽²⁵⁾

Hay pruebas convincentes de la vinculación del antígeno leucocitario humano clase II, que es parte de MHC, particularmente HLA-DRB1 y HLA-DQB1 (HLA-DRB1 *1501, DQA1*0102-DQB1* 0602), lo cual ha sido confirmado en diferentes poblaciones.⁽³⁾⁽⁷⁾⁽¹⁶⁾

También se han estudiado otros polimorfismos genéticos de algunas citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1, receptor de interleucina 7 y el TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) que pueden contribuir a la susceptibilidad a la EM.⁽²⁶⁾

La mayoría de los esfuerzos por identificar polimorfismos genéticos asociados con la susceptibilidad para EM, han surgido a partir de los estudios de genes candidatos, estudios de ligamiento y estudios de asociación por escaneo del genoma. La mayoría de los genes no MHC investigados individualmente que se han asociado con EM, están relacionados con la respuesta inmune, como el receptor de interleucina 4, los ligandos betaquimiocinas, la proteincinasa C alfa, la enzima convertidora de angiotensina, el gen alfa B cristalina, el neuropéptido preprotaquicinina 1, y CD24. Sin embargo, el único que ha sido replicado

consistentemente en diferentes estudios y poblaciones es el de la cadena alfa del receptor de interleucina 7. La falta de replicación de otros estudios se debe probablemente a que tienen un poder estadístico insuficiente (muestra pequeña), a un pequeño efecto del gen, a la heterogeneidad genética, a la heterogeneidad fenotípica, a las interacciones genéticas y/o a los falsos positivos. ⁽²⁶⁾

Recientemente se ha reportado que la CD24, una proteína glicosilfosfatidilinositol se expresa en células T activadas, células B, macrófagos, células dendríticas y células presentadoras de antígenos en el SNC, cuyos anticuerpos se han usado para estudiar la diferenciación de los linfocitos T y B en el tejido nervioso. Al parecer, su expresión en las células T es necesaria para su proliferación y homeostasis, co-estimula la expansión clonal de células T, interactúa con CD71, suprime crecimiento neuronal y modula la unión de VLA-4 con VCAM-1 o fibronectina., necesaria para la migración de las células T al SNC. La proteína CD24 esta codificada por el gen *CD24* en el locus 6q21. Zhou encontró que el polimorfismo de nucleótido sencillo CD24 se asocia con mayor susceptibilidad y una progresión más rápida de la EM en pacientes estadounidenses, españoles e iraníes. ⁽¹²⁾

Los métodos clásicos para la identificación de genes susceptibles continúa, como se esperaba, una larga lista de genes candidatos que muestran grados variables de asociación positiva, recientemente se ha reportado la asociación de PRKCA, PTPRC, NOS2A y Ncf1, entre otros. ⁽⁸⁾

En particular la combinación de estudios genéticos de SNP y los perfiles de expresión es un enfoque prometedor. Esto y los datos disponibles de los estudios del proteoma y el metaboloma pueden ayudar no solo a mejorar la comprensión de la fisiopatología de la esclerosis múltiple sino también a desarrollar marcadores biológicos de valor⁽¹⁸⁾ que puedan

ayudar al clínico a proporcionar un tratamiento adecuado y oportuno para disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente en México no contamos con un factor predictivo para la Esclerosis Múltiple, en estos momentos se realizan estudios para determinar que aspectos genómicos pueden brindar un pronóstico para la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Claudia F. Lucchinetti : “Advances in the neuropathology of multiple sclerosis involving pathogenic insights. Continuum lifelong Learning Neurology 2007, 13 (5): 86-116.
2. J.M. Ness, MD, PhD; Chabas, MD, PhD; A.D. Sadovnick, PhD; D. Pohl, MD; et. Al. “Clinical Features of children and adolescents with multiple sclerosis. Neurology 2007; 68 (Suppl 2): S37-S45.
3. Bert A. Hart, PhD and Luca Massacesi,MD. Clinical, Pathological, and Immunologic Aspects of the multiple Sclerosis Model in Common Marmosets (*Callithrix jacchus*). J. Neuropathology Exp. Neurology. Vol. 68 (4) April 2009. 341-355
4. Marco Vercellino, MD, PhD, Silvia Masera, MD, Marcella Lorenzatti, BSc, Cecilia Condello, MD. et. al. “Demyelination, Inflammation and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis Deep Gray Matter”, J. Neuropathol Exp neurol. Vol. 68 (5) May0 2009. 489-502.
5. John R. Rinker, II, Anne H. Cross. “Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis”. Continuum Lifelong Learning Neurology 2007; 13(5):13-34.
6. Brenda Banwell, Angelo Ghezzi, Amit Bar-Or, Yann Mikaeloff, Marc Tardieu. “Multiple sclerosis in children clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions”. Lancet Neurology 2007; 6: 887-902.
7. Ari Green, Emmanuelle Waubant. “Genetics and Epidemiology of Multiple Sclerosis”. Continuum Lifelong Learning Neurology 2007; 13(5):63-85.
8. Tanuja Chitnis. “Pediatric Multiple Sclerosis”. The Neurologist 2006 : 12 : 299-310.
9. Gavin Giovannoni and George Ebers. “Multiple sclerosis: the environment and causation. Current Opinion in Neurology 2007, 20:261-268.
10. C. de Andres. “Interés de los brotes en la esclerosis múltiple”. Revista de Neurología 2003; 36 (11): 1058-1064.
11. Russell C. Dale. Fabienne Brilot and Brenda Banwell. “Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinical isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis”. Current Opinion in Neurology 2009; 22:233-240.
12. Christel Renoux, M.D., Sandra Vukusic, M.D, Catherine Lubetzki, M. D., et al. “Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset”. New England Journal Medicine 2007; 356 : 2603-13.
13. Sreeram V. Ramagopalan, Julian C. Knight and George C. Ebers. “Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex”. Current Opinion In Neurology 2009, 22:219-225.
14. Lyncet-Mejorado David, Barragan-Pérez Eduardo. “Esclerosis múltiple en pediatría” Boletín Médico del hospital infantil de México”. Vol. 63. Enero- Febrero 2006: 40-45.

15. Selina Davies, PhD, Tim Nocholson, MBBS, MRCP, Matilde Laura MD et al. "Spread of T Lymphocyte Immune Responses to Myelin Epitopes with duration of multiple sclerosis". *Neuropathology Experience Neurology* Vol 64(5) Mayo 2005:371-377.
16. Peter N. Riskind. "Multiple Sclerosis" *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2009;15(2):148-178.
17. John W. Rose, Noel G. Carlson. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Continuum Lifelong learning Neurology*. 2007; 13(5):35-62.
18. Saleh M. Ibrahim, and Ralf Gold. Genomics, proteomics, metabolomics: what is in a word for multiple sclerosis? *Current Opinion in Neurology* 2005 18:231-235.
19. George P. Rice. The Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *American Academy of Neurology*. 2008:216-226.
20. Rivera Olmos, Victor Manuel, Avila MC; "Esclerosis multiple en latinoamerica: ¿Son los criterios de Mc Donald realmente aplicables? ". *Revista Mexicana de Neurocirugía*. 2007.8 (1):49-56.
21. Hafler David A. "Múltiple Sclerosis". *The Journal of Clinical Investigation*. Marzo 2004. 113 (6):788-794.
22. Mohammad Ronaghi, Sadeq Vallian, Masoud Etemadifar. "CD24 gene polymorphism is associated with the disease progression and susceptibility to multiple sclerosis in the Iranian Population". *Psychiatry Research* 2009. 170: 271-272.
23. Mohammad Ali Shokrgozar, Sheila Sarial, Aliakbar Amirzargar et al. " IL-2, IFN- γ , and IL-12 Gene Polymorphisms and susceptibility to Multiple Sclerosis". *J. Clinic Immunology* 2009 29: 747-751.
24. Ilse A Hoppenbrouwers, Yurii S Aulchenko, A Cecile Janssen, Sreeram V Ramagopalan. Et al. "Replication of CD58 y CLEC16A as genome- wide significant risk genes for multiple sclerosis". *Journal Of Human Genetics*. 2009 54,:676-680.
25. Oksenberg Jorge R, Hauser Stephen. "Genetics of Multiple Sclerosis" *Neurologic Clinics* 2005 (23):61-75.
26. Moses Rodriguez. "Advances in Multiple Sclerosis and demyelinating diseases" Springer. 2007: 45-63.
27. Oger Joel. "Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist". *Seminars in clinical Neurology*. :85-120.
28. Selina Davies, Tim Nicholson, Matilde Laura et al. "Spread of T Lymphocyte Immune Responses to Myelin Epitopes with duration of Multiple Sclerosis" *Journal Neuropathology Experimental Neurology*. Mayo 2005. 64 (5):371-3777.
29. Farrell, R. A.; Antony D, Wall, J.R., et. al. "Humoral Immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MR1". *Neurology* 2009, 73:32-38.
30. Sreeram V. Ramagopalan, Julian C. Knight, Ebers George C. "Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex". *Current Opinion in Neurology*. 2009; 22.: 219-225.

31. M. Tintoré, Rovira A, J. Rio, C. Nos; et al. "New diagnostic criteria for multiple sclerosis". *Neurology* 2003. 60:27-30.
32. Lucchinetti Claudia. Advances in the Neuropathology of multiple sclerosis evolving pathogenic insights. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2007 13(5):86-116.
33. Bonhomme G.R., Waldman, A.T., Balcer L.J., et al. Pediatric Optic neuritis, Brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009. 72:881-885.