

Este resumen refiere el trabajo realizado durante casi dos décadas dedicadas a la atención, investigación y experiencia en la atrofia muscular espinal (AME), una enfermedad de las neuronas motoras de la médula espinal. Casi todo el mundo conoce la poliomielitis, producida por el ataque de un virus a las neuronas motoras de la médula espinal. Los avances científicos han erradicado prácticamente la poliomielitis en nuestros niños y hoy en día constituye una enfermedad del pasado gracias a la vacunación. Si tuviéramos que describir la AME en pocas palabras la definiríamos como una poliomielitis mucho más agresiva que afecta a todo el cuerpo (a diferencia de la polio que era localizada) y a causa de un gen que está ausente o no funciona como corresponde. A diferencia de la polio, esta enfermedad genética está lejos de ser erradicada. Con una incidencia aproximada de 1/6000 a 1/10000 nacimientos, y una frecuencia de portadores de 1/40-1/60, la AME es considerada una de las principales causas hereditarias de mortalidad infantil. La AME presenta un patrón de herencia autosómico recesivo, es decir se necesitan dos copias del gen alterado para que se manifieste. Ese gen es el Survival Motor Neuron 1 (SMN1) localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13). La AME es siempre grave e invalidante y se clasifica en tres grupos (tipo I o aguda, tipo II o intermedio y tipo III crónica) de acuerdo con las manifestaciones clínicas, la edad de aparición de las mismas y su evolución.

# ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

## CONTRIBUCIONES PARA EL CONOCIMIENTO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFER- MEDAD Y PARA LA ORGANIZACIÓN DE LA FAMILIA (\*)

**EDUARDO F. TIZZANO.** Servicio de Genética del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo.  
Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo (Barcelona)

### I. INTRODUCCIÓN A LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Su descripción clínica ocurrió en la segunda mitad del siglo XIX por el neurólogo austríaco Guido Werdnig (1844-1919) y el alemán Johann Hoffmann (1850-1919), y durante estos casi 150 años se la ha considerado una enfermedad de evolución fatal, sin tratamiento ni esperanzas de curación para los afectados que la padecían. En los últimos años, gracias a la identificación del gen causante por el grupo de la Dra. Judith Melki del Hospital Necker Enfants Malades de Paris en 1995, podemos decir que se ha avanzado tanto en las bases moleculares y conocimientos de la AME que, por primera vez, aparecen esperanzas razonables de un posible tratamiento que aunque no cure inicialmente el problema, al menos detenga el proceso de degeneración y muerte de las neuronas motoras.

La patología molecular del gen SMN1 observada en los afectados incluye mayoritariamente la ausencia total del gen -deleciones y conversiones génicas-, habiéndose descrito también mutaciones puntuales. Existe un gen homólogo al SMN1, el SMN2 que está presente en todos los pacientes y que expresa fundamentalmente una RNA mensajero y proteína incompletos (conocido como Delta 7 dado que le falta el exón 7) (Figura 1 y Figura 2). El número de copias de

---

(\*) Síntesis de los trabajos galardonados con la dotación para España de los Premios Reina Sofía 2006, de Prevención de la Discapacidad. Una versión más amplia de estos trabajos ha sido publicada por el Real Patronato en su serie Documentos (70/2007).

este gen en cada paciente está en relación con la gravedad de la enfermedad: cuanto más copias, los pacientes tienen en general menor gravedad. Es posible que se pueda actuar en el gen SMN2 con medios farmacológicos para modificar o aumentar su expresión. Nuestros esfuerzos van encaminados en esa dirección.

### **La atrofia muscular espinal es una de las enfermedades “raras” más frecuentes y una de las más devastadoras que se conocen.**

En la atrofia muscular espinal (AME) se afectan las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, y sus manifestaciones son debilidad simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares especialmente los proximales (cintura escapular y pelviana). El nivel de afectación de esas neuronas no es similar en todos los pacientes y se clasifica básicamente en tres grupos sobre la base de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución. Cuando el cuadro clínico es muy grave se manifiesta a partir del nacimiento o a las pocas semanas de vida e inclusive muchas madres notan disminución de los movimientos fetales durante el embarazo. Los bebés afectados tienen una marcada disminución de los movimientos musculares y del tono muscular y nunca llegan a sentarse porque el tronco no alcanza a desarrollar la suficiente fuerza. Lo mismo les ocurre a los músculos respiratorios intercostales y éste es el motivo de que las complicaciones importantes sean de tipo respiratorio y tengan un desenlace fatal (en general antes de los dos años de edad) en estos pacientes. También existen movimientos anormales de la lengua (fasciculaciones), trastornos de deglución y la alimentación. Esta forma grave de evolución se la conoce como AME tipo I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Existen además otras dos formas menos graves y que se diferencian por la edad de comienzo de las manifestaciones clínicas y la evolución de la fuerza muscular que puedan desarrollar los pacientes. En la AME tipo II o forma intermedia los síntomas aparecen un poco más tarde que la tipo I, aunque siempre antes de los 18-24 meses. Los niños con esta forma llegan a sentarse y hasta en algún momento ponerse de pie aunque siempre con ayuda. Sin embargo no llegan a deambular por sus propios medios y dependen de la silla de ruedas para movilizarse. La deformidad del tórax por la debilidad muscular da una desviación de la columna (escoliosis) que a veces es muy importante y se necesita corregir con cirugía. Muchos de estos pacientes dependen de oxígeno supletorio o de ayudarse con máscaras de presión positiva. La AME tipo III o enfermedad de Kugelberg-Welander comienza a manifestarse después de los 18-24 meses e inclusive puede comenzar en la adolescencia o en etapas tempranas de la vida adulta. Los pacientes pueden sentarse y deambular por sus propios medios y posteriormente la debilidad se va haciendo más pronunciada. Algunos casos se estabilizan pero otros llegan a la edad adulta sin poder andar. Para las familias que la sufren, esta es una enfermedad devastadora: sus hijos tienen un cociente intelectual normal, inclusive a

menudo es superior al término medio y la debilidad muscular los deteriora progresivamente y sufren las complicaciones mencionadas. La frecuencia de portadores en la población general es de aproximadamente 1 en 40-50 y se estima que existen más de mil familias afectadas con esta enfermedad en la población española. Se calcula que en España nacen de 60 a 80 casos nuevos por año de los cuales la mitad fallecerá antes de los dos años de vida y que existen aproximadamente de 800.000 a 1.000.000 de portadores de la enfermedad.

### **La identificación del gen SMN como determinante de la AME ha abierto nuevas perspectivas para un mejor conocimiento de su fisiopatología. La proteína SMN, identificada a partir del conocimiento del gen, parece estar involucrada en varias funciones esenciales para la célula (metabolismo del RNA, splicing) y otras que tienen que ver más específicamente con la supervivencia de las neuronas motoras (apoptosis, transporte axonal).**

La pregunta que surge es porqué siendo una función tan básica sólo las neuronas motoras del asta anterior de la médula son las afectadas y manifiestan la enfermedad. Las neuronas motoras tienen un mayor nivel de transcripción que otros tipos celulares y, posiblemente, tengan mayor necesidad de proteína SMN, mientras que la alteración del gen SMN en otras estructuras donde se expresa podría ser compensado por factores genéticos o celulares hoy todavía desconocidos.

### **Todos los pacientes con AME tienen al menos una copia del gen SMN2 cuya función no evita la aparición de la enfermedad, sin embargo cuanto más copias tiene un paciente, el fenotipo es en general menos grave.**

La diferencia crítica entre el gen SMN1 y el SMN2 es un cambio único de nucleótido en el exón 7, que hace que el gen SMN1 genere el transcrito completo mientras que, en la gran mayoría de casos, el transcrito correspondiente al gen SMN2 carezca del exón 7 (Figura 2). Sin embargo lo que genera el SMN2 es suficiente para vivir pero no para evitar la enfermedad. De acuerdo con esto, no se ha descrito ningún individuo con ausencia del gen SMN1 y SMN2. Es decir, sin proteína SMN no se puede vivir.

### **La confirmación del diagnóstico por métodos moleculares ha mejorado sensiblemente el asesoramiento genético de la enfermedad.**

El hecho de que más del 90% de los casos de AME presenten delección del gen SMN1 hace del análisis molecular el método de elección para confirmar el diagnóstico ante una sospecha clínica de AME.

Para el diagnóstico directo de portadores se plantea la utilización de métodos cuantitativos capaces de medir si

existe en la muestra problema, una o dos copias del gen SMN. Una ventaja adicional del método cuantitativo es su aplicación al diagnóstico de portadores de AME de individuos de la población general.

El diagnóstico prenatal de afectado de AME se efectúa evidenciando en la muestra de ADN fetal, la existencia de la delección homocigota u otra mutación del gen SMN1.

### ¿Será la AME una de las primeras enfermedades monogénicas hereditarias que se cure con medios farmacológicos?

A partir de la observación, tanto en los pacientes AME como en los modelos animales, de una correlación de la gravedad de la enfermedad con el número de copias y los niveles de expresión de SMN2, apareció un interés terapéutico basado en la activación farmacológica de la expresión del gen SMN2, que está presente en todos los afectados de AME. Diversos grupos han probado el efecto de diferentes moléculas sobre la activación de la expresión del gen SMN2. Otra estrategia es la identificación de moléculas con la capacidad de restablecer el patrón correcto de *splicing* del gen SMN2, es decir una mayor producción de RNA y proteína completos por parte del gen SMN2. Dado que en la AME no existe aún tratamiento curativo y que no hay consenso entre los investigadores de un fármaco de elección para su tratamiento sintomático, los conocimientos de la enfermedad, las investigaciones farmacológicas, y los ensayos clínicos cobran importancia para las perspectivas futuras de los pacientes. Se están investigando agentes neuroprotectores como el riluzol, la gabapentina y la L-acetil carnitina; agentes que aumentan la fuerza muscular como el albu-

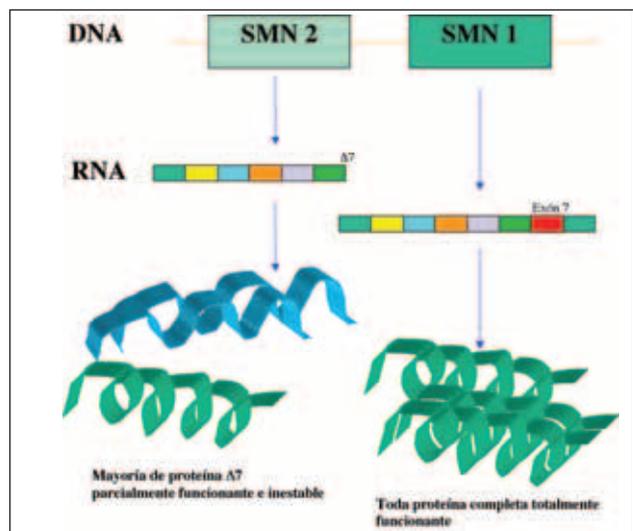
terol o el clenbuterol, y otros que aumentan en células de pacientes en cultivo la expresión y la cantidad de SMN completo como el ácido valproico, la hidroxiurea y el fenilbutirato. Para todos estos casos es necesario disponer de medidas de la función y fuerza muscular; modelos celulares que más se acerquen a la afectación de la médula espinal y marcadores biológicos que permitan hacer un seguimiento de la evolución y el efecto de los fármacos en los pacientes.

## 2. RESUMEN DEL TRABAJO

A partir de 1990, el grupo AME del Servicio de Genética del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo ha colaborado estrechamente con distintos centros neurológicos en el seguimiento de más de 850 familias con afectados de AME para diagnóstico molecular y asesoramiento genético. El Servicio es un centro para diagnóstico prenatal y de portadores de toda España. En total se han realizado más de 3.000 estudios moleculares en pacientes y familiares (diagnóstico de afectados y de portadores) y alrededor de 250 diagnósticos prenatales en parejas con alto riesgo de recurrencia. Además del estudio de las bases moleculares de la AME, nuestra línea de investigación ha sido pionera en estudios durante desarrollo humano que incluyen la expresión del gen SMN y las causas de muerte neuronal fetal y estudios del papel normal del gen y su relación tanto en la patogénesis como en la expresión fenotípica de la enfermedad. Con el apoyo del Fondo de Investigación Sanitaria y de la Marató de TV3, se han podido realizar trabajos en la patología molecular del gen SMN, delineando formas de afectación mínima de la enfermedad (1996/97), la expresión del gen SMN en el sistema nervioso



■ Figura 1. Los genes SMN. Individuo afectado sin copias de SMN1 y dos de SMN2.



■ Figura 2. Transcripción de los genes SMN1 y SMN2. La gran mayoría de proteína completa proviene del gen SMN1 aunque el gen SMN2 es capaz de producir la proteína completa suficiente como para vivir pero no para evitar la enfermedad.

(1998/99), el estudio de los mecanismos de enfermedad, la muerte neuronal, los genes modificadores y la detección de heterocigotos (2000/2007) reflejados en tesis doctorales y las publicaciones documentadas en la memoria.

El grupo participa activamente de las reuniones científicas anuales de *Families of SMA* (FSMA, EEUU), organización que recauda fondos para investigación y fomenta la relación entre familiares y científicos. En particular, Eduardo Tizzano ha colaborado en la difusión e información sobre la enfermedad, participando activamente en la organización junto a la Asociación de Enfermedades Musculares (ASEM-específicamente ASEM Catalunya-) y el grupo de padres en la I, II, III, IV y V Jornadas Médico-Informativas sobre la AME (2000-2005), que impulsan el registro nacional de pacientes, la coordinación de los profesionales que intervienen en la AME y la creación de grupos de apoyo. Ha organizado el primer Simposium Internacional sobre atrofia muscular espinal en Barcelona en mayo de 2005 a 10 años de la identificación del gen SMN por la Dra. Judith Melki en el que además participaron otros investigadores europeos. A partir de 2007, ASEM y FUNDAME (la Fundación Atrofia Muscular Espinal surgida en 2005 de un grupo de padres que se conocieron por las actividades de ASEM). colaboran estrechamente y han organizado la VI reunión de padres.

Eduardo Tizzano ha participado como Investigador Principal del primer ensayo clínico de AME realizado en España (en estrecha colaboración con el Hospital Sant Joan de Deu) como parte del proyecto europeo EUROSMART cuya finalidad es validar medidas de función muscular y respiratoria y marcadores biológicos en un grupo de pacientes con AME. Esta colaboración en el ámbito europeo está en fase de preparación para publicación de los resultados definitivos y es uno de los primeros pasos hacia la terapia de la enfermedad.

En el ámbito nacional el grupo colabora con distintos grupos a nivel nacional como internacional y coordinó una red temática de investigación AME (AGAUR XT 018) que incluía más de 10 centros de investigación y atención de pacientes del ámbito nacional. Esto ha servido de base para la preparación de un megaproyecto sobre AME gracias a una propuesta de la Fundación Genoma España para enfermedades raras y al apoyo de FUNDAME. El proyecto se denomina GENAME y su título completo es "Definición de dianas terapéuticas para la AME". Con dicho proyecto se ha podido conseguir financiación para poder involucrar a 16 investigadores de la geografía española en el estudio de la AME en cuatro áreas fundamentales: clínica, genómica-metabólica, neurobiológica y de nuevas terapias. El proyecto será un paso importante para encontrar un tratamiento efectivo para la AME y, además de Genoma España y FUNDAME, cuenta con el apoyo y colaboración de SMA Foundation (EEUU), Fundación Accenture, Fundación Arpegio y el IACS, entre otros. Esta amplia variedad en las fuentes de financiación reflejan el gran interés que ha generado este proyecto. Si a eso le sumamos todos los inves-

tigadores que trabajan en la AME en el resto del mundo, con los que se han realizado estrechas colaboraciones y se comparte información, estamos ante una rueda que ha echado a andar y que muy posiblemente no se detenga hasta mejorar en todo lo posible la calidad de vida de nuestros pacientes y contar con tratamientos efectivos.

### 3. INVESTIGACIONES REALIZADAS Y RESULTADOS OBTENIDOS

El trabajo realizado se puede resumir en 5 objetivos principales:

#### Objetivo I.

##### **Estudiar la patología molecular de la AME para el diagnóstico de afectados, diagnóstico de portadores y ofrecer el asesoramiento genético adecuado.**

En este apartado se contabilizan el diagnóstico molecular de 900 individuos con posible atrofia muscular espinal en los que se ha confirmado la enfermedad en 520 de ellos. Asimismo se han estudiado casi 3.000 familiares para diagnóstico de portadores con los siguientes objetivos:

a) determinar por primera vez la frecuencia real de los portadores de una sola dosis del gen SMN1 en la población general española;

b) aplicarlo en el diagnóstico de portadores y asesoramiento genético de distintas situaciones familiares de pacientes con atrofia muscular espinal, haciendo énfasis en la indicación de posteriores estudios prenatales. Las distintas situaciones donde el análisis cuantitativo estuvo indicado fueron:

- b.1. Confirmar que los padres de un paciente afectado son portadores de la enfermedad.
- b.2. Estudio de parejas de portadores conocidos.
- b.3. Estudio de donantes de semen, para los casos de inseminación artificial o donantes de óvulos.
- b.4. Estudio de familiares (hermanos, tíos, primos y abuelos de afectados).

#### **Publicaciones de los resultados del Objetivo I**

– Atrofia muscular espinal de la infancia: patología molecular y expresión del gen SMN.

Tizzano EF, Bussaglia E, Barceló MJ, Soler C, Badell I, Baiget M.

*Anales Españoles de Pediatría*, sup. 115.

(Premio Ordesa de Investigación Pediátrica) (1998).

– Las bases moleculares de la atrofia muscular espinal: el gen SMN.

Tizzano EF, Baiget M.

*Neurología* 15:393-400 (2000).

- Characterization of SMN hybrid genes in Spanish SMA patients: de novo, homozygous and compound heterozygous cases.  
Cuscó I, Barceló MJ, Del Río E, Hernández-Chico C, Bussaglia E, Baiget M, Tizzano EF.  
*Human Genetics* 108:222-229 (2001).
- Should gamete donors be tested for SMA?  
Tizzano EF, Cuscó I, Barceló MJ, Parra J, Baiget M.  
*Fertility and Sterility* 77:409-411 (2002).
- The absence of the SMN2 gene may play a role in multifocal motor neuropathy.  
Rojas R, Tizzano EF, Cuscó I, Gallardo E, Barceló MJ, de Andrés I, Larrodé P, Martí-Massó JF, Martínez-Matos JA, Povedano M, Rallo B, Serrano S, Baiget M, Illa I.  
*Neurology* 59:1112-1113 (2002).
- Prenatal diagnosis for risk of spinal muscular atrophy.  
Cuscó I, Barceló MJ, Soler C, Parra J, Baiget M, Tizzano EF.  
*British Journal of Obstetrics and Gynecology* 109: 1244-1249 (2002).
- Implementation of SMA carrier testing in genetic laboratories: comparison of two methods for quantifying the SMN1 gene.  
Cuscó I, Barceló MJ, Baiget M, Tizzano EF.  
*Human Mutation* 20:452-459 (2002).
- Survival and respiratory decline are not related to homozygous SMN2 deletions in ALS patients.  
Gamez J, Barceló MJ, Muñoz X, Carmona F, Cuscó I, Baiget M, Cervera C, Tizzano EF.  
*Neurology* 59:1456-1460 (2002).
- Two independent mutations of the SMN1 gene in the same spinal muscular atrophy family branch: lessons for carrier diagnosis.  
Barceló MJ, Alias L, Caselles L, Robles Y, Baiget M, Tizzano EF.  
*Genetics in Medicine* 8:259-262 (2006).
- Investigation of the role of SMN1 and SMN2 haploinsufficiency as a risk factor for Hirayama's disease: Clinical, neurophysiological and genetic characteristics in a Spanish series of 13 patients.  
Gamez J, Also E, Alias L, Corbera-Bellalta M, Barceló MJ, Centeno M, Raguer N, Gratacós M, Baiget M, Tizzano EF.  
*Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Sep 10; [Epub ahead of print].

## Objetivo 2.

### Estudiar los pacientes «especiales» de AME para mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.

Este apartado se refiere a pacientes “especiales” de AME, como a) aquellos que no presentan la deleción homocigota del gen SMN1 y por lo tanto tiene al menos una copia del gen detectable y b) aquellos que, a pesar de tener la deleción, tienen manifestaciones mínimas o son asintomáticos teniendo hermanos más afectados con la misma patología genética. En los primeros, la confirmación pasa por el diagnóstico de mutaciones puntuales, es decir, de una o pocas bases nucleotídicas que puedan hacer que el gen SMN1 no se transcriba o se traduzca correctamente. En los segundos, el estudio del número de copias del gen SMN2 puede ayudar a explicar el fenotipo que presentan y son esenciales para estudiar con detalle porque están menos afectados que otros pacientes y así descubrir factores protectores. Hasta la fecha hay 25 familias en las que se detectaron mutaciones y 6 familias con afectados de diferente evolución clínica entre hermanos.

### Publicaciones de los resultados del Objetivo 2

- A frame-shift deletion in the survival motor neuron gene in Spanish spinal muscular atrophy patients.  
Bussaglia E, Clermont O, Tizzano EF, Lefebvre S, Bürglen L, Cruaud C, Urtizberea J, Colomer J, Munnich A, Baiget M, Melki J.  
*Nature Genetics* 11: 335-337 (1995).
- Cramps and minimal EMG abnormalities as preclinical manifestations of SMA patients with homozygous deletions of the SMN gene.  
Bussaglia E, Tizzano EF, Illa I, Cervera C, Baiget M.  
*Neurology* 48:1443-1445 (1997).
- Importancia del diagnóstico genético en un caso atípico de atrofia muscular espinal tipo I.  
Loureiro B, Justa ML, Rite S, Marco A, Calvo MT, Baiget M, Tizzano EF, López Pisón J.  
*Anales Españoles de Pediatría* 48:644-646 (1998).
- A genetic and phenotypic analysis in Spanish spinal muscular atrophy patients with C.399\_402del AGAG, the most frequently found subtle mutation in the SMN1 gene.  
Cuscó I, López E, Soler C, Baiget M, Tizzano EF.  
*Human Mutation* 22:136-143 (2003).
- Detection of novel mutations in the SMN Tudor domain in type I SMA patients.  
Cuscó I, Barceló MJ, Del Río E, Baiget M, Tizzano EF.  
*Neurology* 63: 146-149 (2004).

- SMN2 copy number predicts acute or chronic SMA but does not account for intrafamilial variability in siblings. Cuscó I, Barceló MJ, I Illa, Cervera C, Pou A, Izquierdo G, Baiget M, Tizzano EF. *Journal of Neurology* 253:21-25 (2006).

TESIS DOCTORAL desarrollada a partir de los objetivos 1 y 2:

- Caracterización de los genes SMN1 y SMN2 en pacientes con atrofia muscular espinal : genes híbridos, dosis génica y mutaciones puntuales". Presentada por: Ivon Cuscó. Septiembre 2003. Director: Eduardo Tizzano. Calificación: Cum Laude. Universidad de Barcelona.

### Objetivo 3.

**Estudiar la AME durante el desarrollo humano para descubrir el mecanismo de la enfermedad e identificar dianas para tratamiento presintomático.**

Tradicionalmente, la mayoría de hallazgos neuropatológicos en la AME han correspondido a material de autopsia y son hallazgos postmortem, una vez que se ha establecido la enfermedad. Nuestra hipótesis consistió en estudiar la AME durante el desarrollo humano, como un proceso activo en desarrollo y no en fase terminal. Salvo los casos de AME congénita, siempre hay un período de latencia entre el nacimiento y la aparición de la debilidad muscular y la arreflexia. Lo que ocurre durante ese período de latencia es desconocido dado que no existe el diagnóstico presintomático de la enfermedad.

Se han estudiado distintas muestras pre y postnatales controles y se ampliaron luego con el estudio de muestras fetales afectadas de AME.

Se ha determinado una correlación incompleta al nivel de la expresión del gen SMN, la anatomía patológica y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. A partir de estos resultados se planteó el interrogante a resolver: Por qué a pesar de que el gen se expresa en tantos grupos neuronales, solamente la patología y las manifestaciones clínicas de la enfermedad ocurren en las neuronas motoras del asta anterior. El siguiente paso fue la comparación de la expresión con células y tejidos AME donde está ausente el gen SMN1 y presente el gen SMN2. Estos experimentos indican que existe una expresión disminuida de SMN2 en la médula espinal y el músculo y que en otros tejidos no afectados por la AME, el gen SMN2 expresa niveles similares de proteína a los controles (que tienen el gen SMN1). Estos resultados por primera vez demuestran en el modelo humano de la enfermedad que 1) el gen SMN2 ya está sobreexpresado

en los pacientes con AME para compensar la enfermedad, especialmente en los tejidos que no hay patología , 2) la proteína incompleta (Delta 7) que expresa el gen SMN2 de los pacientes podría ser dañina en vez de protectora en la médula espinal dado que en condiciones normales, casi no se detecta en la médula espinal. Allí el gen SMN1 tiene una expresión jerarquizada que se ve alterada en la AME.

### Publicaciones de los resultados del Objetivo 3

- Cell-specific expression of the SMN gene during human development of the central nervous system: Implications for the pathogenesis of SMA. Tizzano E., Cabot C., Baiget M. *American Journal of Pathology* 153: 355-361 (1998).
- Neuronal death is enhanced and begins during fetal development in type I spinal muscular atrophy spinal cord. Soler C, Ferrer I, Gich I, Baiget M, Tizzano EF. *Brain* 125:1624-1634, (2002).
- Down-regulation of Bcl2 proteins in type I SMA motor neurons during fetal development. Soler-Botija C, Ferrer I, Álvarez JL, Baiget M, Tizzano EF. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 62:420-426 (2003).
- Choline acetyltransferase expression in fetal SMA spinal cord. Soler C, Cuscó I, López E, Ferrer I, Clúa A, Baiget M, Tizzano EF. *Neuromuscular Disorders* 15: 253-258 (2005).
- Implications of fetal SMN2 expression in type I SMA pathogenesis: protection or pathological gain of function? Soler C, Cuscó I, López E, Barceló MJ, Baiget M, Tizzano EF. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 64:215-223 (2005).
- Evidence of a segregation ratio distortion of SMN1 alleles in spinal muscular atrophy. Alias L, Barceló MJ, Gich I, Estapé M, Parra J, Amenedo M, Baiget M, Tizzano EF. *European Journal of Human Genetics* 15:1090-1093. (2007).

TESIS DOCTORAL del objetivo 3:

- La atrofia muscular espinal durante el desarrollo humano: Mecanismos de muerte celular y expresión de genes y proteínas involucradas en la enfermedad. Presentada por: Carolina Soler. Julio 2003. Director: Eduardo Tizzano. Calificación: Cum Laude. Universidad de Barcelona.

#### Objetivo 4.

##### **Organizar y colaborar con las familias y grupos de padres la difusión e información sobre la enfermedad, impulsar el registro nacional de pacientes, la coordinación de los profesionales que intervienen en la AME y la creación de grupos de apoyo.**

Este objetivo surgió de la necesidad de hacer más fluidos los canales de comunicación entre los profesionales que se dedican a la atención de pacientes y las familias de afectados. Durante muchos años, nuestro grupo AME realizó una labor docente entre disitintos profesionales e instituciones para informar de los avances científicos y transmitir la experiencia acumulada. Sin embargo la relación con los pacientes y sus familia era individual y no grupal. Era necesario avanzar a una nueva forma de comunicación entre los profesionales y los pacientes en el que se potenciaran los objetivos comunes para aunar esfuerzos y lograr mas eficacia en el cumplimiento de dichos objetivos. En España existe la Asociación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM) que desde hace 20 años aglutina a los pacientes y sus familiares. Tiene una delegación central y 8 Federaciones en distintas comunidades autónomas. Sus objetivos son mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias y relacionarse con las instituciones y administraciones para la comprensión de los problemas de los pacientes con ayudas económicas o materiales. Nuestro grupo pertenece al Comité de Expertos de ASEM y a través del entusiasmo de algunas familias de AME con inquietudes de trabajo, comenzó a gestarse el grupo de familias AME dentro de la delegación Catalunya de ASEM. El primer reto era organizar una reunión que convocara a nuestros pacientes y familiares. Fue así que en octubre de 2000, se realizaron las Iras Jornadas Médico-informativas de AME. La organización fue el esfuerzo conjunto de ASEM Catalunya (gestora de los apoyos institucionales), del grupo de padres de AME (comunicando a las familias y preparando el terreno) y el grupo de investigación de AME de Genética (gestor de la parte científica y el contacto con profesionales). Los objetivos de esta reunión y las siguientes se pueden resumir en:

- Difusión de la enfermedad y su problemática a la sociedad.
- Establecer un registro de pacientes españoles.
- Potenciar la comunicación entre las familias de afectados, generando grupos de apoyo.
- Informar de los adelantos científicos a la mayor parte del colectivo.
- Potenciar los mecanismos que cubran las necesidades específicas para obtener una mejor calidad de vida.
- Formar un grupo de AME a nivel español que participe como tal en los eventos nacionales e internacionales.

- Solicitar ayudas económicas a organismos institucionales y particulares.

El encuentro fue muy emotivo y por primera vez los familiares tenían un punto en común por el que compartir el desafío permanente que es vivir con esta enfermedad. A partir de esta primera reunión, donde participaron 80 personas, la actividad ha sido permanente. Se comenzó su difusión en la prensa y la televisión, se organizaron encuentros entre las familias, se diseñó un logo del grupo para hacer camisetas, se creó una página web ([www.gentesma.org](http://www.gentesma.org)) y otros grupos de pacientes y familiares afectados de otras enfermedades neuromusculares de ASEM imitaron el ejemplo del grupo AME. En los años siguientes se concretaron la II (2001), III (2002), IV (2003), V (2005), y VI (2007) reunión AME.

A partir de la estimulación recibida por el grupo de padres, se ha establecido en setiembre de 2005 una Fundación sin fines de lucro que aglutina los esfuerzos de los grupos de familias para recaudar fondos para la investigación: FUNDAME (NIF G-99075087, que figura en el registro de Fundaciones del Ministerio de Trabajo con el número 50/0153) ([www.fundame.net](http://www.fundame.net)). El logotipo de "las neuronitas" de AME creado a partir de un dibujo de Lucía Tizzano se ha donado a la Fundación para su membrete.

#### Objetivo 5.

##### **Participar con grupos de investigación internacionales en la validación de medidas de fuerza muscular y marcadores biológicos para aplicar en ensayos clínicos.**

La inquietud de grupos de investigación y neurólogos ha dado lugar a un consorcio europeo que aglutinó a pacientes de diferentes países (EUROSMART). De esta forma se pretende que los profesionales dispongan de medidas estandarizadas para ser aplicadas en la valoración de la efectividad de estos ensayos. El EUROSMART es un consorcio europeo que involucra hospitales y universidades de 7 países para el seguimiento coordinado de un grupo de pacientes con AME.

En los pacientes que han formado parte se ha medido su fuerza muscular, se ha encuestado su calidad de vida y diagramado la historia natural de la enfermedad para que en todos ellos los parámetros utilizados de evaluación sean los mismos. El coordinador del proyecto ha sido el Dr. Luciano Merlini, actualmente en la Universidad de Ferrara, en Italia.

El objetivo fundamental del EUROSMART ha sido realizar un estudio colaborativo multicéntrico internacional con el fin de caracterizar un grupo de pacientes con atrofia muscular espinal para validar métodos objetivos de medida de la fuerza muscular, funciones motoras, función pulmonar y calidad de vida a través de un ensayo clí-

nico. El Dr. Tizzano es el investigador principal en España y el proyecto se ha realizado en colaboración con el hospital San Juan de Dios de Barcelona (Dra. Febrer del Servicio de Rehabilitación y el asesoramiento del Dr. Colomer de Neuropediatría). Fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital de Sant Pau y Hospital San Juan de Dios y por la Agencia Española del Medicamento (EudraCT 2004-001-544-76). Obtenidos los consentimientos informados, se incorporaron al ensayo un total de 24 pacientes españoles con la forma crónica de la enfermedad (tipo II y III) y el ensayo comenzó en octubre de 2004 finalizando en octubre de 2005. En total se estudiaron 110 pacientes de los distintos países a los que se le administró l-acetil carnitina oral en un ensayo aleatorio doble ciego contrastado con placebo, durante un período de 9 meses, con controles inicial, trimestral y final de los parámetros nombrados en el objetivo fundamental. Las observaciones preliminares indican que desde el punto de vista de organización (local e internacional) y científico el ensayo ha sido un éxito. Una parte de los resultados han sido presentados en la 10ª reunión Internacional de las Familias SMA en junio de 2006 en Montreal y los resultados finales están en fase de preparación para una publicación.

Independientemente de los resultados de la administración de carnitina, este modelo será aplicable a posibles tratamientos sintomáticos con otros fármacos o tratamientos más relacionados con la función específica del gen y la proteína SMN en el futuro. Es la primera vez que se ha realizado un ensayo clínico de AME en España y su organización ha constituido un paso previo imprescindible en el camino hacia hallar una curación o tratamiento paliativo de la AME con el esfuerzo de toda la comunidad científica internacional. Asimismo se ha participado a través del European Neuromuscular Centre (ENMC) en una reunión internacional para discutir y determinar las pautas para la realización de ensayos clínicos en pacientes con AME que ha dado lugar a la siguiente publicación:

– Outcome measures and treatment of spinal muscular atrophy: 134<sup>th</sup> ENMC International Workshop.

Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet B, Finkel R, Hughes R, Iannaccone S, Melki J, Mercuri E, Muntoni F, Voit T, Reitter B, Swoboda K, Tiziano D, Tizzano E, Topaloglu H, Wirth B, Zerres K.

*Neuromuscular Disorders* 15: 802-816 (2005).

#### **4. EL FUTURO: LA ATENCIÓN INTEGRAL DEL AFECTADO Y SU FAMILIA Y EL CAMINO HACIA EL TRATAMIENTO. EL PROYECTO GENAME**

Nuestro grupo ha aportado la idea en la reunión del grupo europeo de AME en marzo de 2003 de la creación de Centros de Excelencia para el tratamiento integral del paciente y sus familiares. Estos Centros serían referencia

de distintos centros satélites distribuidos a lo largo del territorio español, que seguirán criterios de atención y rehabilitación similares. De esta manera se aseguraría a todos o casi todos los pacientes el mismo tipo de atención integral.

La AME es una enfermedad devastadora y los pacientes tiene un rendimiento intelectual por encima del término medio. Tenemos ejemplos claros en nuestros pacientes afectados de AME tipo III: José Antonio Fortuny, de Menorca, autor del libro *Diálogos con Axel* (ediciones La Tempestad, 2003) un relato muy logrado y meritorio de lo que es enfrentar y vivir la AME. De Pedro Lamana Val, de Zaragoza, que pinta admirables paisajes al óleo dignos de un artista consumado y el caso de Marta Estapé, bióloga que colaboró con nuestro grupo hasta su repentino fallecimiento por insuficiencia respiratoria en mayo de 2003. Esto indica claramente que es necesario actuar con lo que tengamos ahora, antes de que sea tarde para ese millar de pacientes que existen afectados en todo el territorio español. Podemos realizar investigaciones sofisticadas de aplicación en varios años pero no debemos olvidar a aquellos que por la evolución de la enfermedad no podrán coger el tren de los tratamientos paliativos o curativos. En este sentido, el proyecto GENAME “Definición de dianas terapéuticas en la AME” (*Defining targets for therapeutics in Spinal muscular atrophy*) constituye un claro ejemplo de abordaje multidisciplinario para la investigación translacional y aplicada a la AME. Dicho proyecto constituye un hito en dos aspectos fundamentales: es la primera vez que existe un proyecto exclusivo de la AME que aglutina tantos grupos de investigadores y constituye además un esfuerzo de fundaciones, instituciones públicas, empresas y otros grupos de interés. Los objetivos científicos del proyecto incluyen llevar a cabo una aproximación multidisciplinaria en cuatro grandes áreas de la enfermedad: clínica, genética-metabólica, neurobiológica y terapéutica. Los aspectos clínicos incluyen la historia natural de la enfermedad, la disponibilidad de una adecuada subclasificación por manifestaciones clínicas, la posibilidad de intervención temprana y la definición y validación de marcadores biológicos. Asimismo se busca determinar las influencias genéticas que afectan directamente la abundancia de la proteína SMN o su papel en la neurona motora por medio de estudios genómicos, transcritómicos y proteómicos. Se pretende realizar una aproximación neurobiológica minuciosa de la enfermedad a través del estudio de modelos animales. En particular, este acercamiento busca obtener modelos in vitro de neuronas motoras todavía no disponibles. De acuerdo con estos resultados, se considerará el estudio en modelos humanos empleando tejidos en desarrollo. Finalmente, se investigarán nuevas maneras de llegar a estas neuronas motoras y protegerlas. La actuación precoz en la AME puede ser una de las alternativas más importantes para detener la evolución o evitar la aparición de la

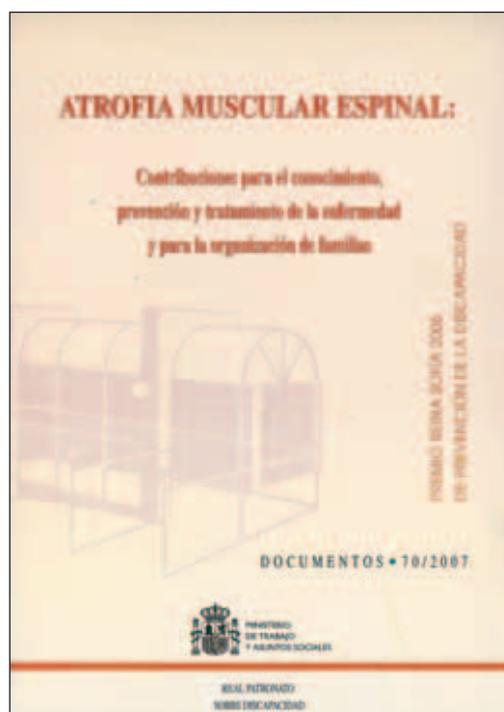
enfermedad. Los ensayos clínicos en AME presentan un conjunto de desafíos, incluyendo la validación de medidas de seguimiento y marcadores biológicos de la enfermedad. De esta forma se proponen definir las dianas específicas para la terapia en AME.

La atención a los familiares tampoco puede dejarse de lado. La información de los alcances y las limitaciones del proceso en el proceso diagnóstico así como la detección de portadores y el adecuado asesoramiento genético son pilares fundamentales de la atención integral. El registro de pacientes y el conocer sus centros de seguimiento harán posible poder aplicar los criterios de rehabilitación, fisioterapia y quirúrgicos a la mayoría de los pacientes.

El objetivo final es que cada caso nuevo de AME pueda ser diagnosticado, informado y seguido correctamente y contribuir a que tenga la mejor calidad de vida posible de acuerdo con sus posibilidades. Existen algu-

nos medicamentos o compuestos farmacéuticos que, a pesar de no curar la enfermedad, podrían aliviar parte de las manifestaciones clínicas mejorando la calidad de vida, aunque esto debe probarse específicamente en la AME con ensayos clínicos controlados de los que ya hemos completado el primero en España. Es posible que ninguno de ellos por sí solo sea efectivo. Debemos mentalizarnos que si existiera algún tratamiento establecido en el futuro, éste seguramente deberá ser combinado, gracias al efecto complementario o aditivo de diferentes compuestos (Figura 3). Mientras tanto, la validación de medidas de fuerza muscular, función motora, función respiratoria, marcadores biológicos y calidad de vida permitirán definir la eficacia de protocolos de tratamiento. Después de casi dos décadas de trabajo, nuestros esfuerzos siguen encaminados en esta dirección.

## Publicaciones del Real Patronato sobre Discapacidad



### SOLICITUDES A:

**Centro Español de Documentación sobre Discapacidad  
Serrano, 140. 28006 MADRID**

**[cedd@furnet.es](mailto:cedd@furnet.es)**