

4.2.22. Neurología. Patología neuromuscular y ataxias. CIBER



Responsable:
Juan Jesús Vílchez Padilla

Equipo:
Teresa Sevilla, Luís Bataller, María José Chumillas, Mercedes Garcés, Fernando Mayordomo, Inmaculada Azorín, Nuria Muelas, Lorena Perpiñá, Emilia Cabañero, Roger Vílchez, Jordi Colonques

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Nuestro equipo, que coopera con el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CiberNED), investiga la caracterización clínica y genética de las Neuropatías Hereditarias Motoras y Sensitivas, realiza estudios clínicos y ensayos terapéuticos en las Distrofias Musculares, en la inmunopatogenia de las Ataxias hereditarias y adquiridas, y estudia la caracterización clínica y genética de las Miastenias Congénitas.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PRINCIPALES RESULTADOS

NEUROPATÍAS GENÉTICAS

En el campo de las neuropatías genéticas, hemos concluido dos estudios relevantes sobre una forma de neuropatía asociada al gen GDAP1 transmitida de forma autonómica dominante y una redefinición del fenotipo CMT4C. Ambos manuscritos están enviados a revistas especializadas.

En este terreno también hemos demostrado la importancia de la parálisis de las cuerdas vocales y nervios diafragmáticos en la neuropatía hereditaria asociada al gen GDAP1. En concreto, este estudio confirma que la paresia de cuerdas vocales se debe a la progresiva afectación de los nervios según un patrón dependiente de la longitud (el nervio recurrente laríngeo izquierdo tiene un recorrido más largo que el derecho, de ahí la afectación más precoz de la cuerda vocal izquierda). Además, en la neuropatía GDAP1, la función respiratoria debería ser investigada a fondo porque el fracaso respiratorio puede comprometer la esperanza de la vida.

DISTROFIAS MUSCULARES

Hemos realizado, en colaboración con grupos del área 6 de patología Neuromuscular del CiberNED, un estudio para detectar mutaciones del gen CAP3 en el RNA de linfocitos y ha resultado ser una herramienta muy útil para el diagnóstico de la distrofia muscular LGMD2B.

También hemos finalizado un estudio de una miopatía distal muy prevalente en la región de la Safor que está causada por una mutación fundadora del gen de la miosina MYH7.

La investigación nos ha permitido redefinir el fenotipo de la que se venía considerando miopatía distal de Laing y a la vez hemos descubierto que el sustrato patológico de esta entidad, en realidad, consiste en una miopatía "central core" (manuscrito enviado a la revista *Ann. Neurol.*)

ATAXIAS Y ENCEFALOPATÍAS AUTOINMUNES

Se han realizado dos estudios en colaboración con otros grupos de investigación nacionales e internacionales: Uno de ellos ha permitido profundizar en el espectro de síndromes neurológicos asociados a anticuerpos anti-GAD; el otro abunda en la degeneración cerebelosa paraneoplásica asociada a anticuerpos anti-ZIC.

En el primer caso, nuestro estudio enfatiza que niveles elevados de anticuerpos anti-GAD se asocian con otros trastornos neurológicos, además del síndrome de la persona rígida. La ataxia cerebral, el segundo síndrome más común asociado a niveles altos de anticuerpos anti-GAD, comparte con el síndrome de la persona rígida las mismas peculiaridades demográficas, clínicas e inmunológicas.

La manifestación de un aumento de la síntesis intratecal de los anticuerpos anti-GAD es importante para confirmar que la autoinmunidad GAD está relacionada con el síndrome neurológico, especialmente cuando coincide con una diabetes mellitus que justifica la presencia de niveles elevados de anticuerpos anti-GAD. Además, en pacientes que desarrollan síndromes neurológicos que sugieren un Síndrome Paraneoplásico Neurológico (SPN), el hallazgo de anticuerpos anti-GAD no excluye esta posibilidad y deberían hacerse estudios para confirmar un cáncer subyacente.

El estudio que versa sobre la degeneración cerebelosa paraneoplásica sugiere que la incidencia de anticuerpos anti-ZIC es baja en pacientes con esta enfermedad y con Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas. Además, la investigación apunta a que los anticuerpos anti-ZIC probablemente se dirigen a epítomos compartidos por las tres proteínas ZIC.

MIASTENIA CONGÉNITA

Nuestro grupo ha participado en un estudio cooperativo internacional sobre la Miastenia Congénita causada por mutaciones en el gen COLQ, constituyendo la mayor serie de enfermos publicados de este prototipo de miastenia.

Esta colaboración ha permitido realizar una definición del perfil clínico de la entidad y, a la vez, descubrir aspectos relevantes de su epidemiología y tratamiento. En esencia, la diversidad de fenotipos causados por mutaciones en el gen COLQ, la divergencia de rasgos clínicos anteriormente publicados y una respuesta inicial positiva a inhibidores esterases en algunos pacientes puede ensombrecer la deficiencia de acetilcolinesterasa como la causa molecular de la enfermedad y retrasar la aplicación de una terapia apropiada.

Además, la superposición con otros subtipos de síndromes miastémicos congénitos debería ser considerada en el diagnóstico de pacientes con mutaciones en el gen COLQ.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ACTIVO

Estudio de las miopatías distales en la Comunidad Valenciana, en particular una forma distal anterior endémica en la región de La Safor.

IP: Nuria Muelas Gómez.

Entidad financiadora: ISCIII.

Referencia: CM06/00154.

Duración: 2006-2009.

Centros participantes: Hospital Universitario La Fe.

Estudio de las respuestas inmunológicas sistémica y neuronales específicas en degeneraciones cerebelosas esporádicas y hereditarias.

IP: Luis Bataller Alberola.

Entidad financiadora: ISCIII.

Referencia: PI06/0804.

Duración: 2006-2009.

Centros participantes: Hospital Universitari La Fe.

Tratamiento de pacientes portadores sintomáticos de disferlinopatía con vitamina D.

IP: Juan Jesús Vílchez Padilla.

Entidad financiadora: ISCIII.

Referencia: EC07/90656.

Duración: 2007-2009.

Centros participantes: Hospital Sant Pau de Barcelona.

Centro de Investigación de enfermedades Neurodegenerativas (CiberNED).

IP: Juan Jesús Vílchez Padilla.

Entidad financiadora: ISCIII.

Referencia: CB06/05/0091.

Duración: 2006-2009.

Centros participantes: Grupos y centros de investigación españoles.

PUBLICACIONES

Sevilla T, Jaijo T, Nauffal D, Collado D, Chumillas MJ, Vílchez JJ, Muelas N, Bataller L, Doménech R, Espinós C, Palau F. "Vocal cord paresis and diaphragmatic dysfunction are severe and frequent symptoms of GDAP1-associated neuropathy". *Brain*. 2008 Nov; 131 (Pt 11): 3051-61.

Blázquez L, Azpitarte M, Sáenz A, Goicoechea M, Otaegui D, Ferrer X, Illa I, Gutiérrez-Rivas E, Vílchez JJ, López de Munain A. "Characterization of novel CAPN3 isoforms in white blood cells: an alternative approach for limb-girdle muscular dystrophy 2A diagnosis". *Neurogenetics*. 2008 Jul; 9(3): 173-82.

Mihaylova V, Müller JS, Vílchez JJ, Salih MA, Kabiraj MM, D'Amico A, Bertini E, Wölfle J, Schreiner F, Kurlemann G, Rasic VM, Siskova D, Colomer J, Herczegfalvi A, Fabriciova K, Weschke B, Scola R, Hoellen F, Schara U, Abicht A, Lochmüller H. "Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes". *Brain*. 2008 Mar; 131(Pt 3): 747-59.

Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, Ramió-Torrentà L, Graus F. "Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association". *Brain*. 2008 Oct; 131 (Pt 10): 2553-63.

Garcés-Sánchez M, Dyck PJ, Kyle RA, Zeldenrust S, Wu Y, Ladha SS, Klein CJ. "Antibodies to myelin-associated glycoprotein (anti-Mag) in IgM amyloidosis may influence expression of neuropathy in rare patients". *Muscle Nerve*. 2008 Apr; 37(4): 490-5.

Parkhutik V, Roig-Morata S, Pérez-Saldaña MT, Sevilla T. "Cerebral cryptococcosis as the first symptom of infection by human immunodeficiency virus". *Rev Neurol*. 2008 Feb 1-5; 46(3): 182-3.

Sabater L, Bataller L, Suárez-Calvet M, Saiz A, Dalmau J, Graus F. "ZIC antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer". *J Neuroimmunol*. 2008 Sep 15; 201-202: 163-5.

OTROS MÉRITOS

TESIS EN CURSO

Nuria Muelas Gómez. "Estudio de las miopatías distales en la Comunidad Valenciana, en particular una forma distal anterior endémica en la región de La Safor.

Director de la tesis: Juan Jesús Vílchez Padilla.

Tutor de la tesis: J. Redón.

Fecha de inicio: 2006.