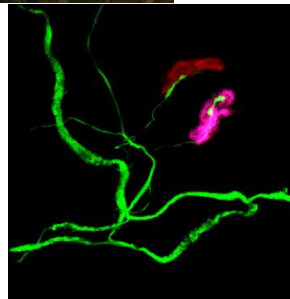


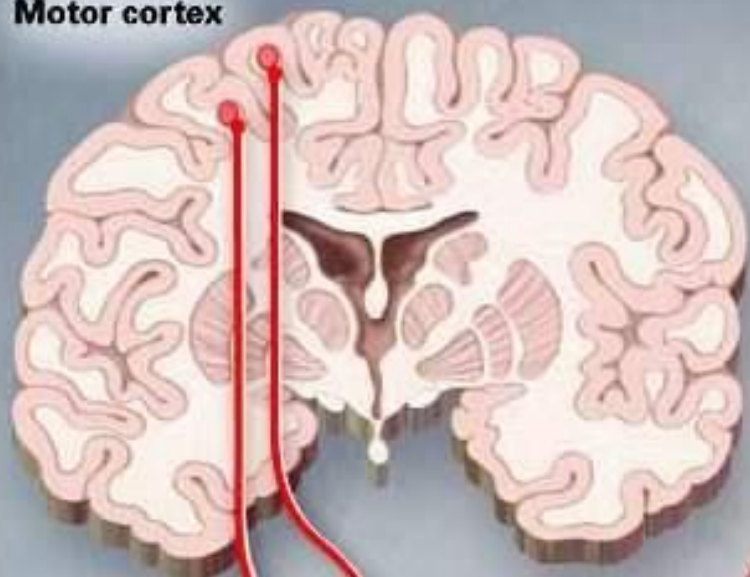
Neurogenética de las enfermedades de neurona motora



Eduardo Tizzano
Area de Genetica Clínica y Molecular
Hospital Valle Hebron Barcelona
CIBERER U-705



Motor cortex



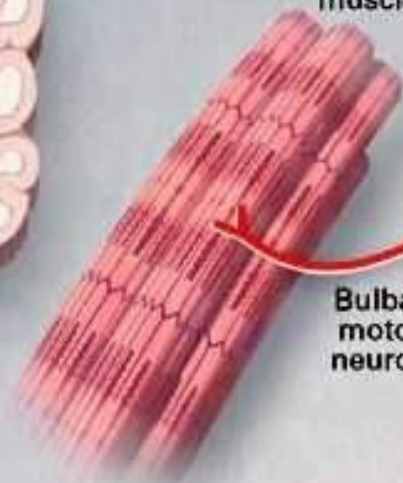
Medulla



Spinal cord



Oropharyngeal muscles



Bulbar motor neuron



Medulla

Cervical spinal cord



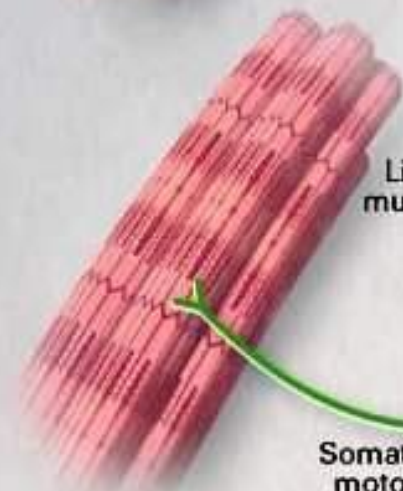
Thoracic spinal cord



Lumbar spinal cord



Limb muscles



Somatic motor neuron

Enfermedad de Neurona Motora

- Grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza patológicamente por la degeneración y muerte de las neuronas motoras. Pueden ser esporádicos o hereditarios.

MOTONEURONA SUPERIOR:

- ✓ Espasticidad, ROT enérgicos, clonus y respuestas plantares extensoras.
- ✓ Debilidad y pérdida de destreza.

MOTONEURONA INFERIOR:

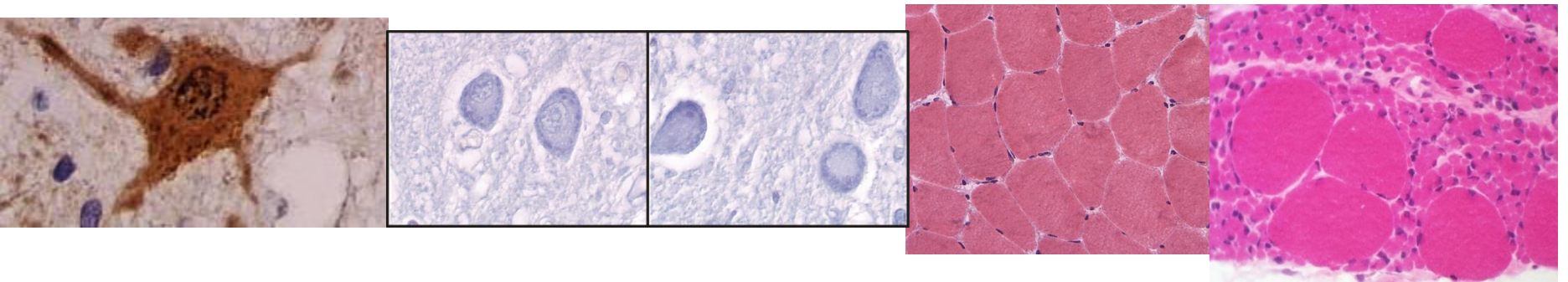
- ✓ Pérdida de masa muscular con fasciculaciones, debilidad y reducción o pérdida de ROT.

Enfermedades de neurona motora

- En la infancia
 - AME por alteración SMN1 (5q13)
 - Otras AME no 5q
 - SMARD
 - Fazio Lande/Brown Vialetto
 - Olivopontocerebelosa
 - Ligada al X
- En la adolescencia o adulta
 - AME por alteración SMN1 (5q13)
 - Atrofia Bulbo-espinal (Enf. De Kennedy)
 - Esclerosis lateral amiotrofica

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)

- La pérdida y degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal hacen que el músculo pierda la innervación y se atrofie.



- El gen que falta o está alterado se denomina Survival Motor Neuron (SMN) y se identificó en 1995 por la Dra Melki en Paris (Lefebvre, et al,). en colaboración con nuestro grupo (Bussaglia et al.,1995)



LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL EN NÚMEROS

- Incidencia aproximada 1/6.000-10.000 recién nacidos. En España habría unos 100 casos nuevos por año.
- Frecuencia de portadores de 1/40 individuos de la población general. En España existen más de 1.000.000 de portadores que pueden transmitir el gen alterado a sus hijos.

(Alias et al., 2013).

Clasificación AME



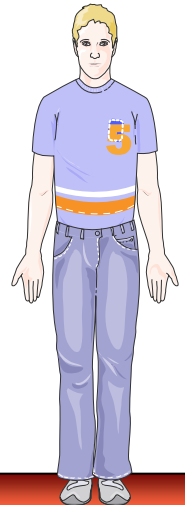
TIPO IV Adult

TIPO III - Kugelberg -Welander

TIPO II - Intermediate

TIPO I - Werdnig-Hoffmann

TIPO 0 Congenital



Birth

18 months

6months

2-3 years

ADULT LIFE

PAUTAS MOTORAS EN LA AME



NUNCA SE
SIENTAN

Tipo I

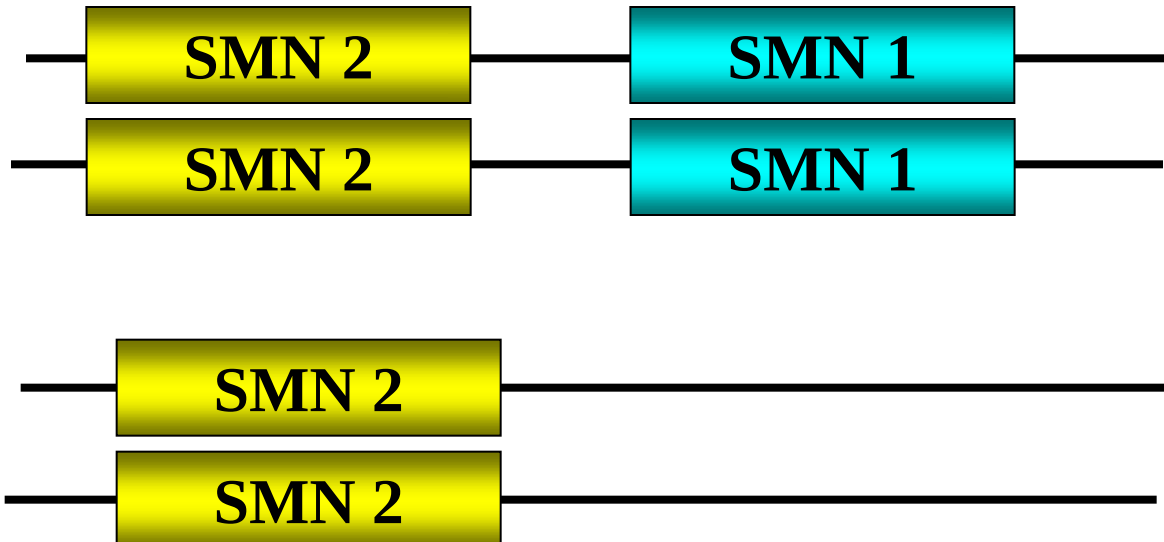


NUNCA
CAMINAN

Tipo II

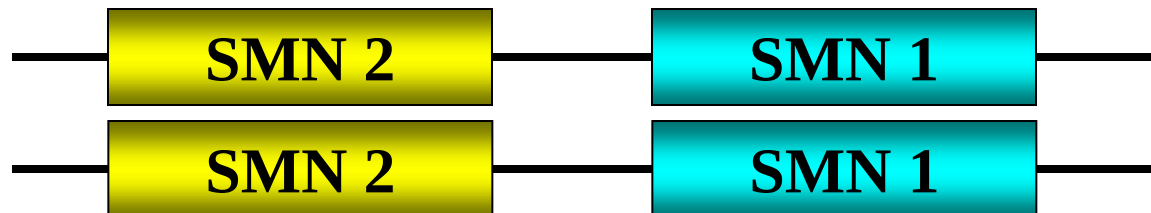


PERDIDA
DEAMBULACION
Tipo III

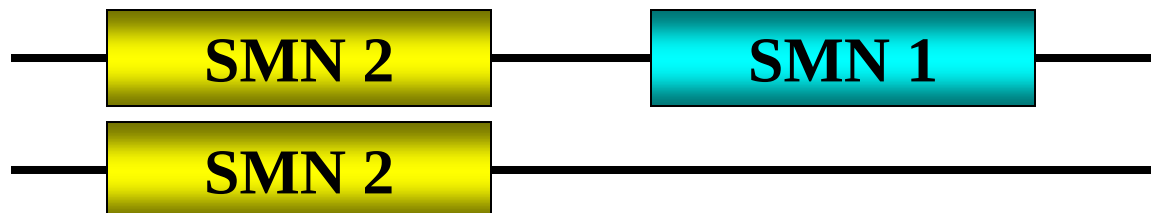


Población

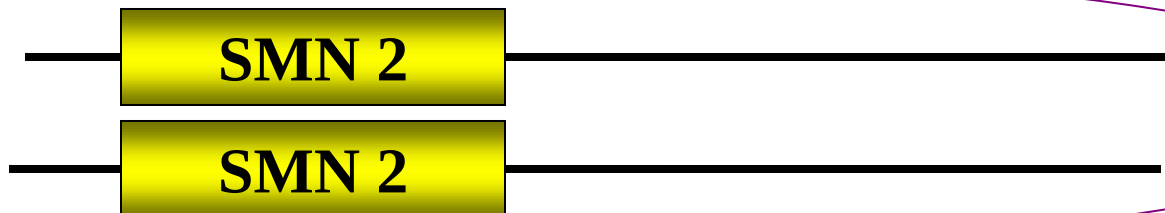
95-98%



2%



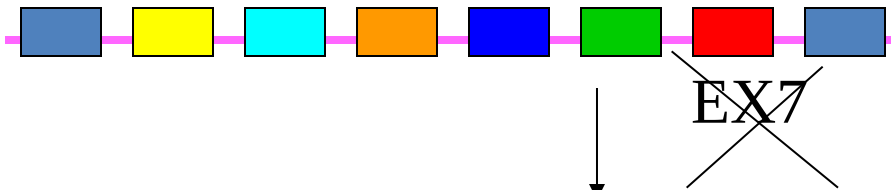
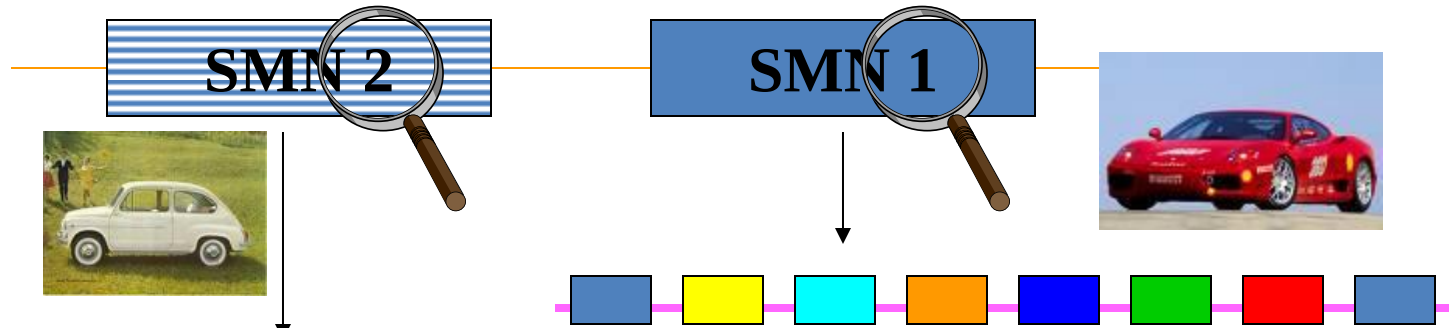
SMA



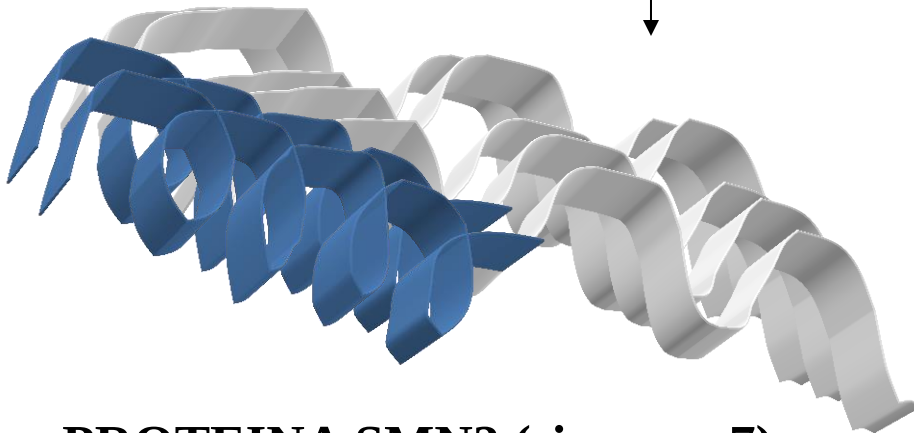
0%



ADN

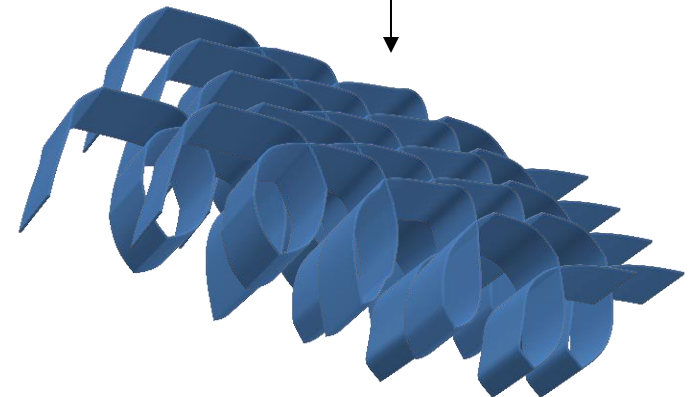
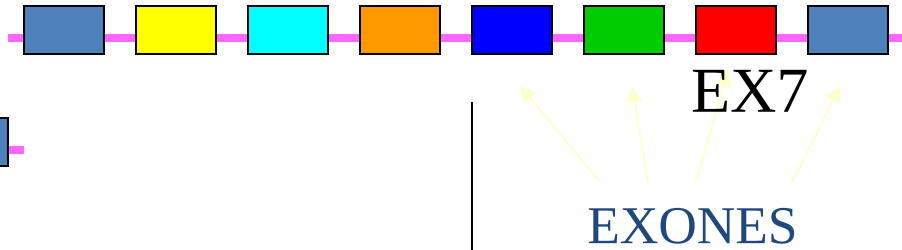


**ARN
mensajero**



PROTEINA SMN2 (sin exon 7)

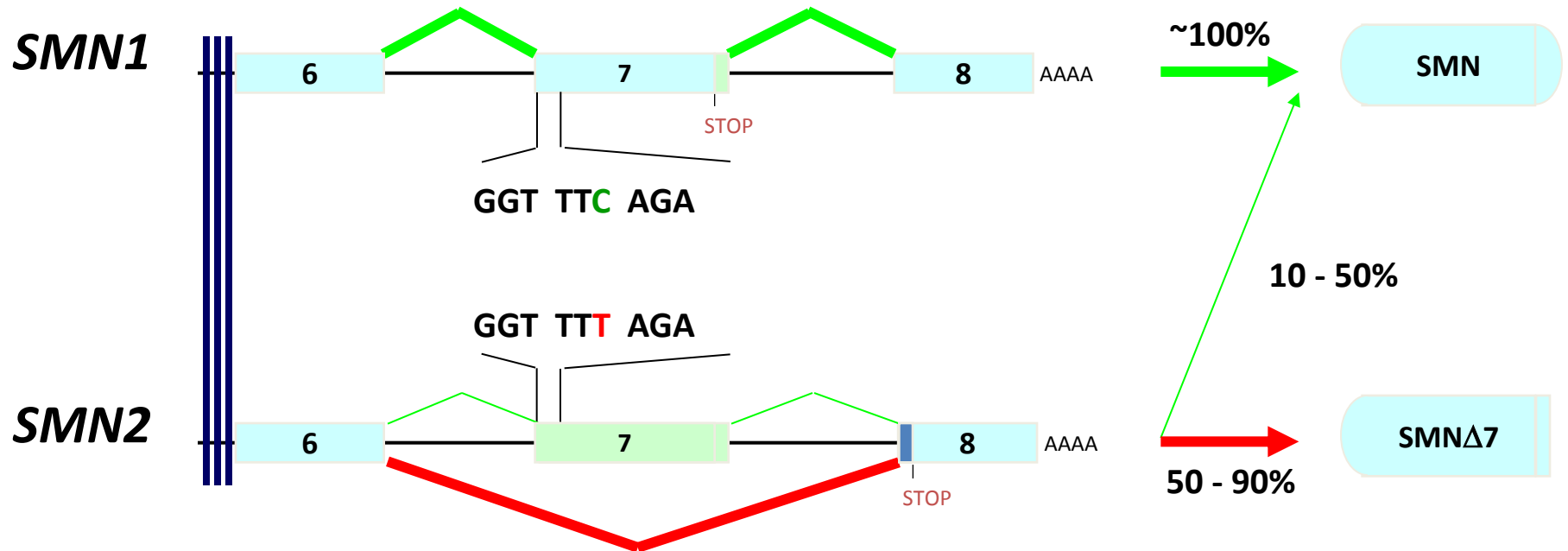
inestable y parcialmente funcional



PROTEINA SMN1 (completa)

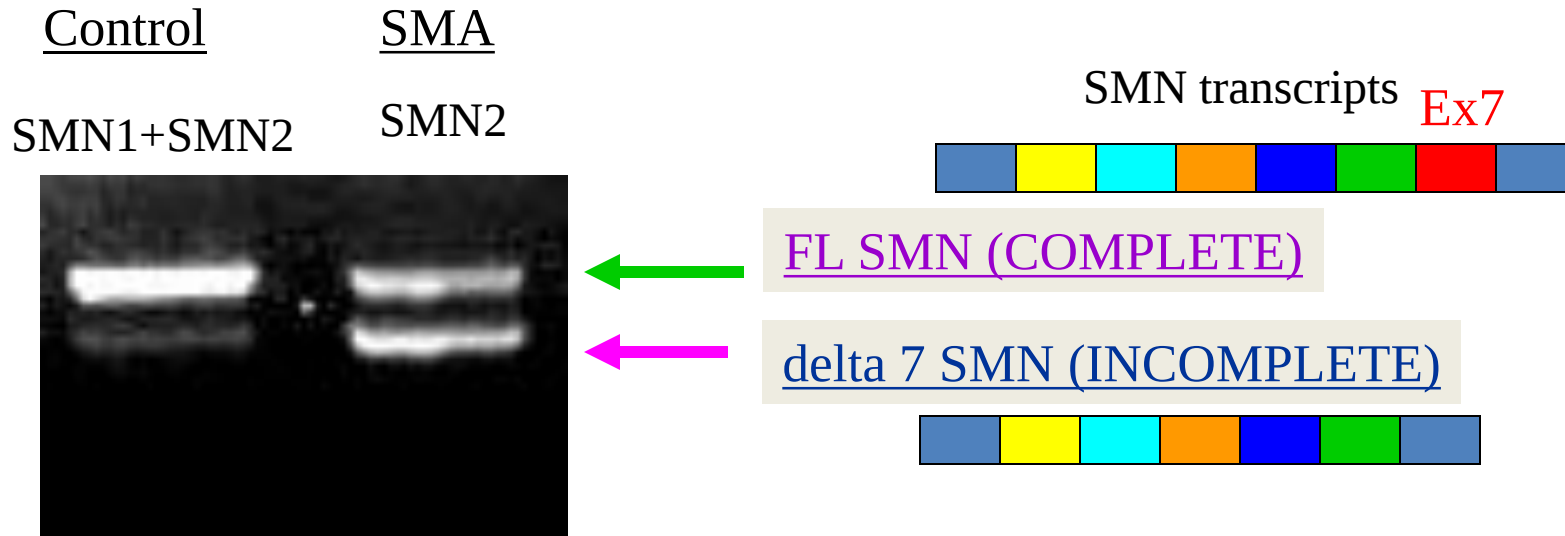
totalmente funcional

Solo un pequeño cambio en la secuencia hace que el exon 7 se incluya menos



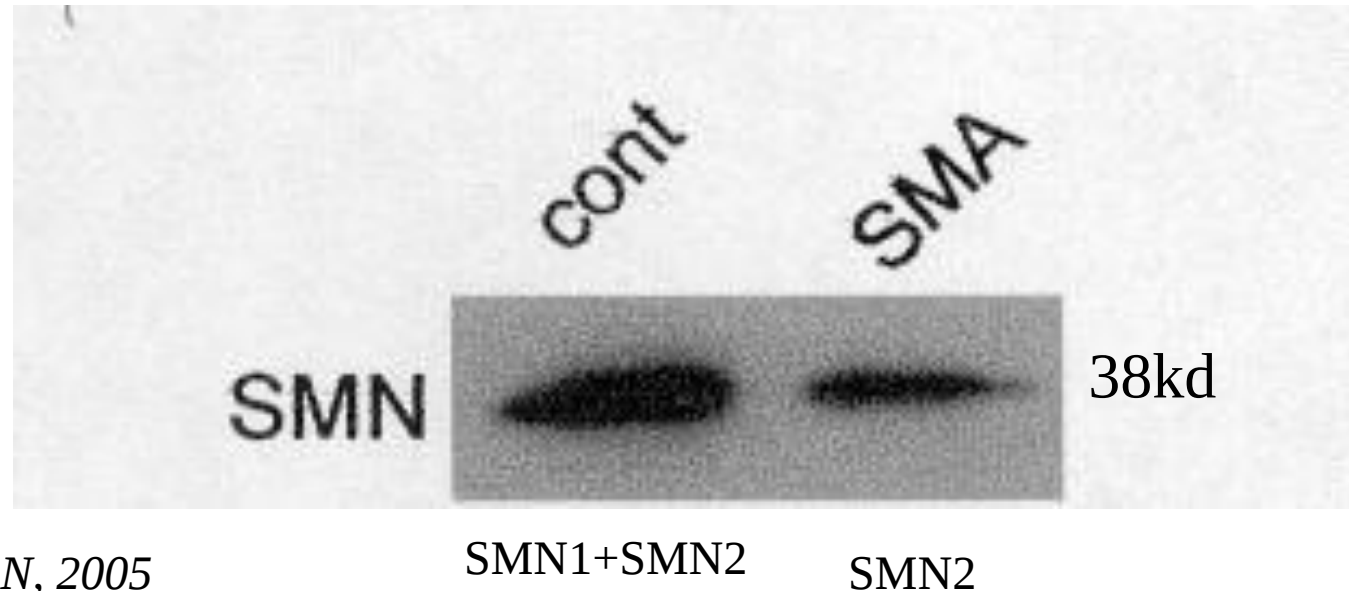
TTC or TTT codify for PHENYLALANINE

A decrease of SMN protein in spinal cord causes SMA



SMN mRNA and
protein in fetal
SPINAL CORD

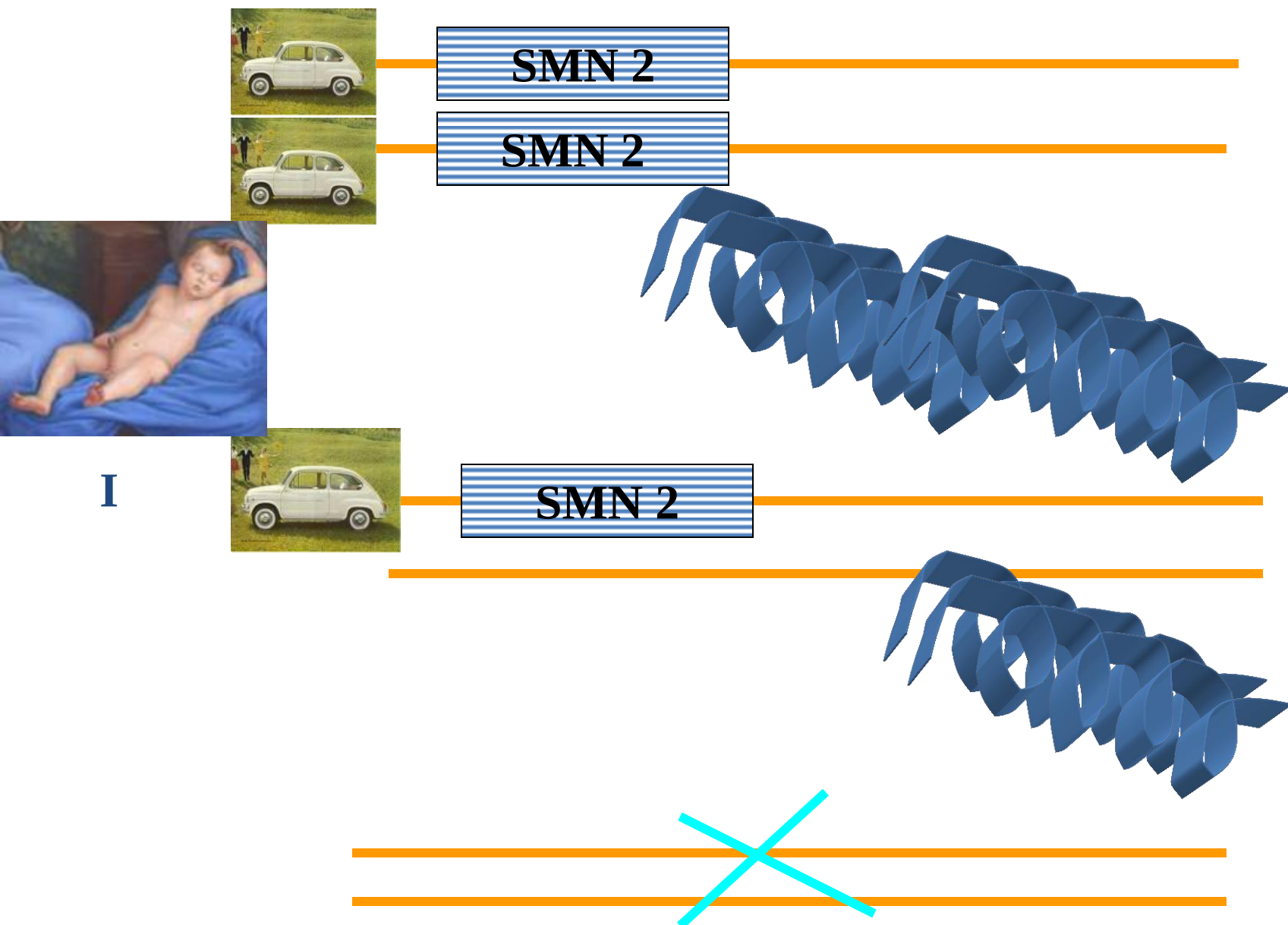
(15 weeks)





El gen modificador SMN2

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



Ningún paciente se ha descrito con ausencia de los dos genes SMN



II / III



SMN 2

SMN 2

SMN 2

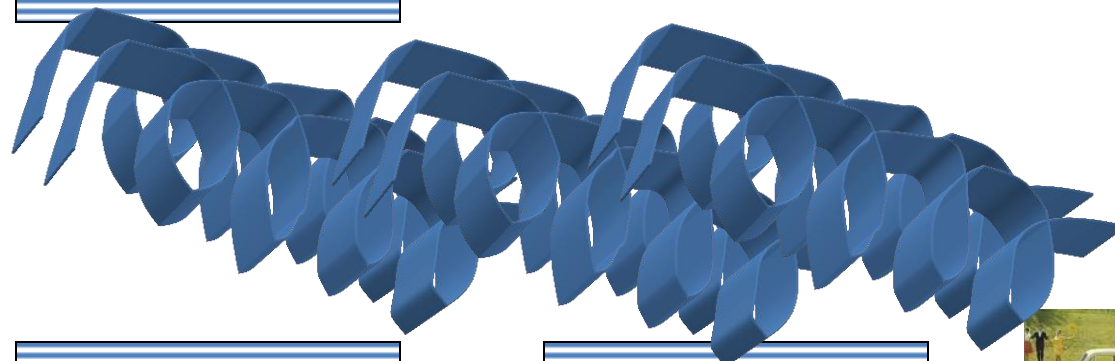


SMN 2

SMN 2

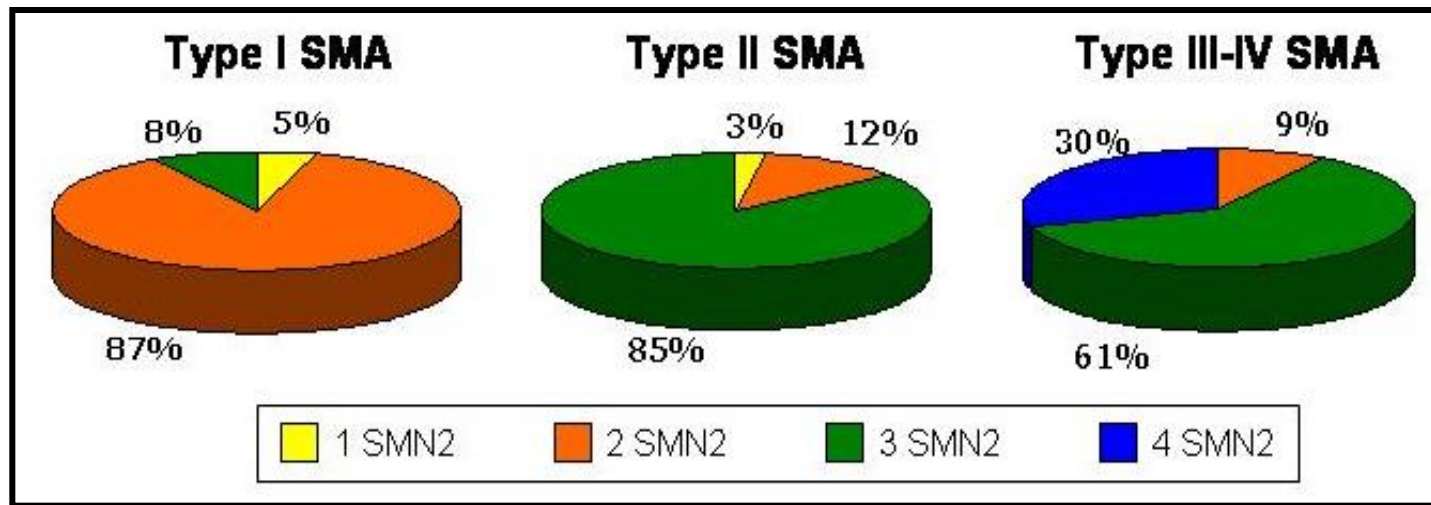
SMN 2

SMN 2



Clasificación : fenotipo y nº de copias SMN2

	1 SMN2	2 SMN2	3 SMN2	4 SMN2	
Type I SMA	12	220	19	0	251
Type II SMA	4	18	132	0	154
Type III-IV SMA	0	10	69	34	113
	16	248	220	34	518

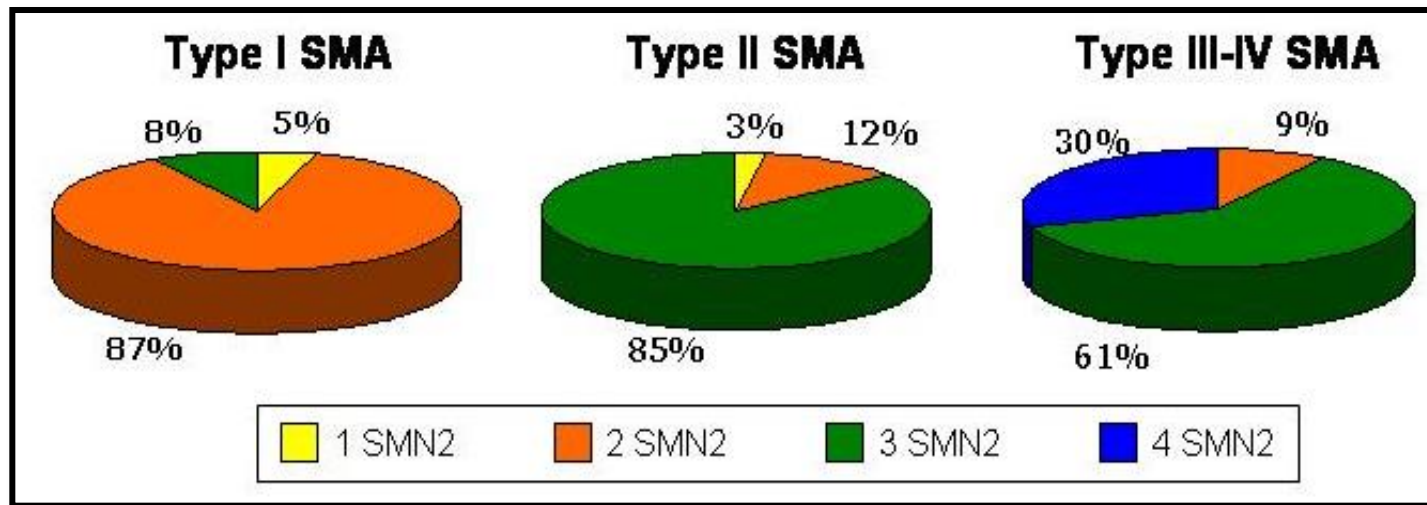


- Existe una correlación inversa entre el número de copias SMN2 y la gravedad de la enfermedad, aunque no es absoluta.

Bernal et al., en preparación

Clasificación : fenotipo y nº de copias SMN2

	1 SMN2	2 SMN2	3 SMN2	4 SMN2	
Type I SMA	12	220	19	0	251
Type II SMA	4	18	132	0	154
Type III-IV SMA	0	10	69	34	113
	16	248	220	34	518



- Existe una correlación inversa entre el número de copias SMN2 y la gravedad de la enfermedad, aunque no es absoluta.

Bernal et al., en preparación



Discordancias fenotípicas

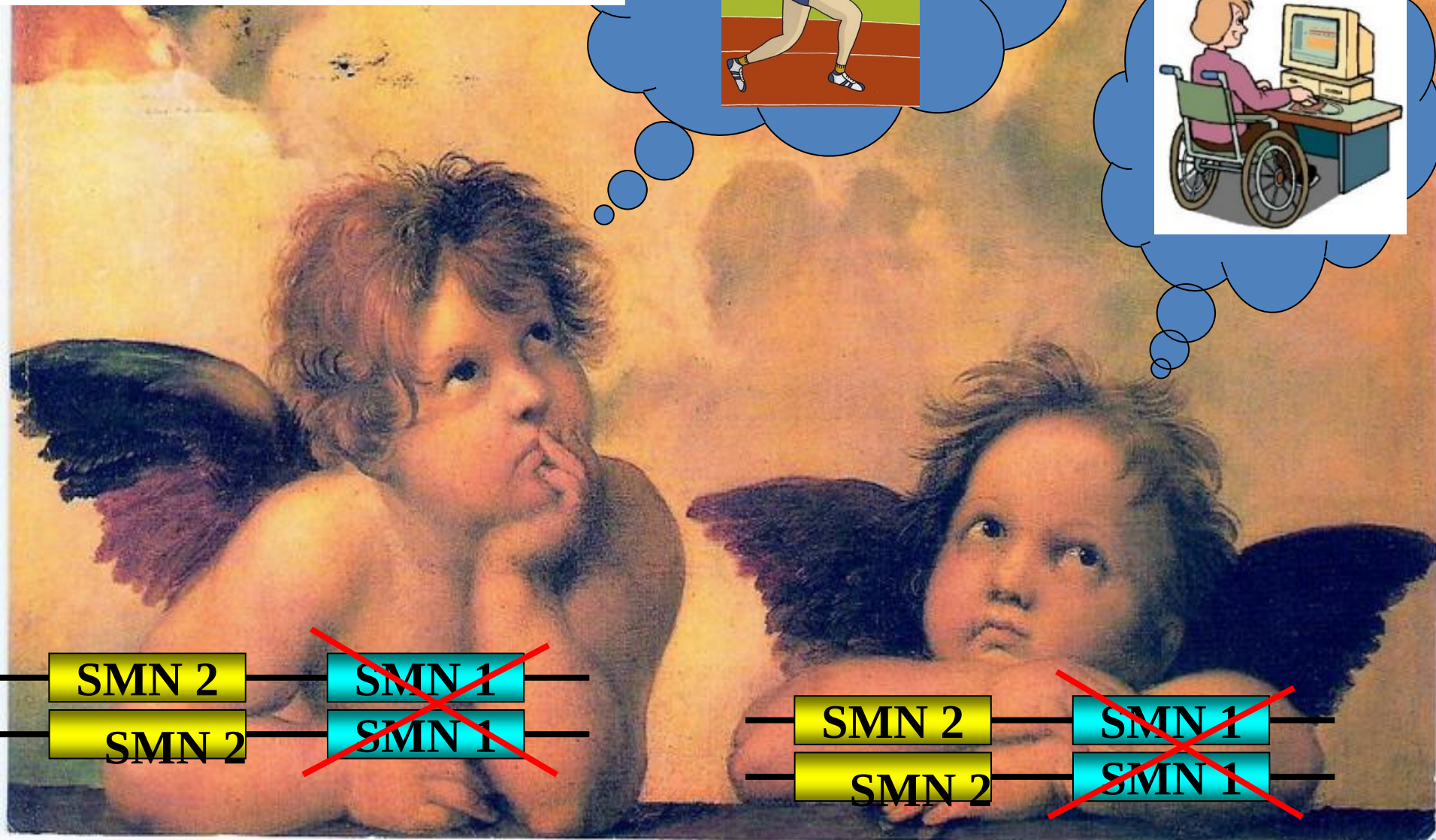
***Pacientes graves (tipo I) con 3 copias
de SMN2***

***Pacientes moderados-leves (tipo II-III)
con 2 copias de SMN2***

***Hermanos haploidenticos pero con
evolución diferente***

I. Cuscó
M. J. Barceló
R. Rojas-García
I. Illa
J. Gámez
C. Cervera
A. Pou
G. Izquierdo
M. Baiget
E. F. Tizzano

**SMN2 copy number predicts acute
or chronic spinal muscular atrophy
but does not account for intrafamilial
variability in siblings**



SMN 2

~~SMN 1~~

SMN 2

~~SMN 1~~

SMN 2

~~SMN 1~~

SMN 2

~~SMN 1~~

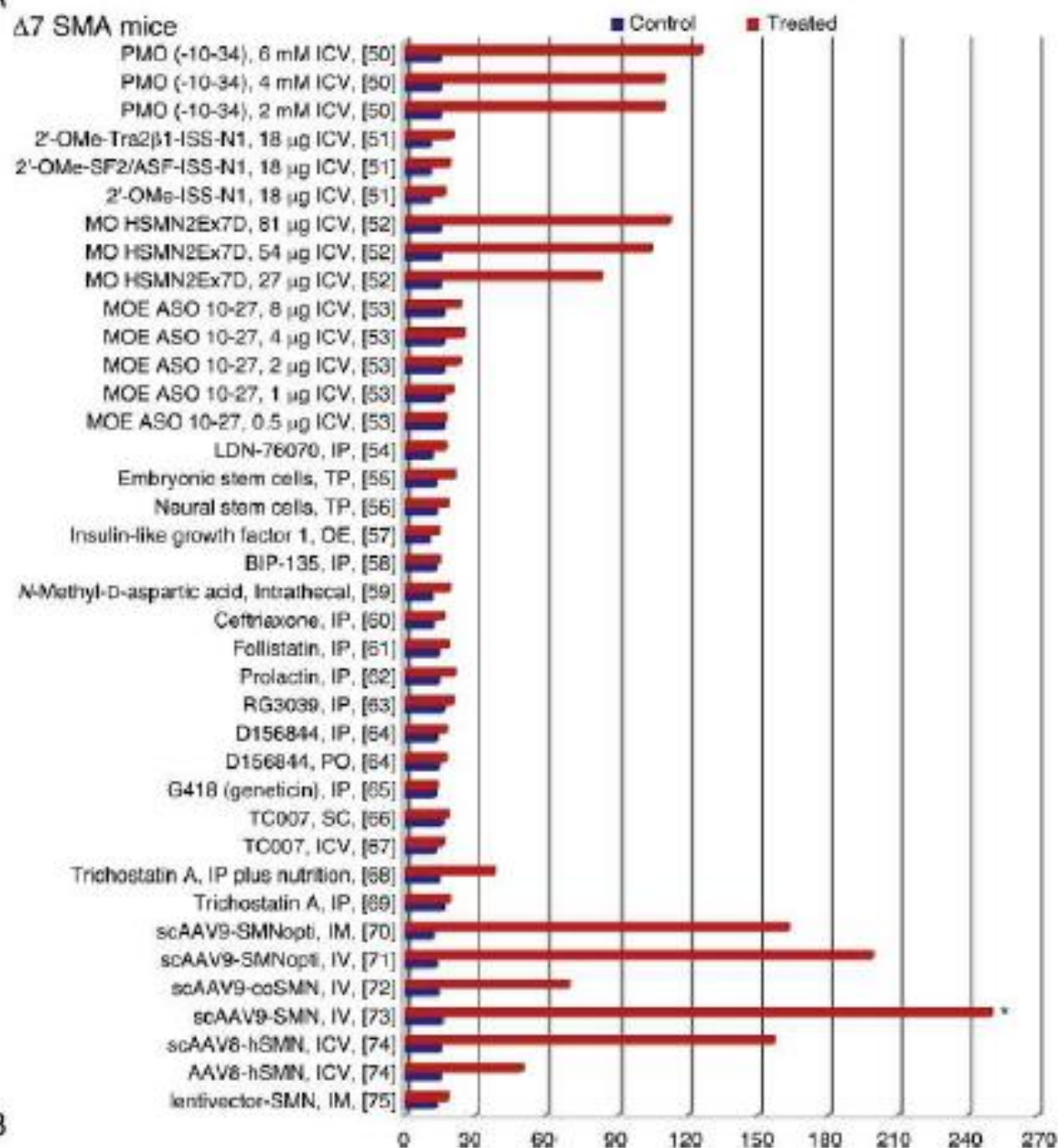
Características de la AME

- Es una enfermedad de dos genes, la mutación en el SMN1 la determina y el número de copias de SMN2 modifica el fenotipo.
- La disminución de la proteína SMN en neuronas motoras parece la causa inicial de la enfermedad.
- La presencia y estudio del gen SMN2 puede servir de herramienta terapéutica.

P6 WT and *Smn*^{-/-};SMN2

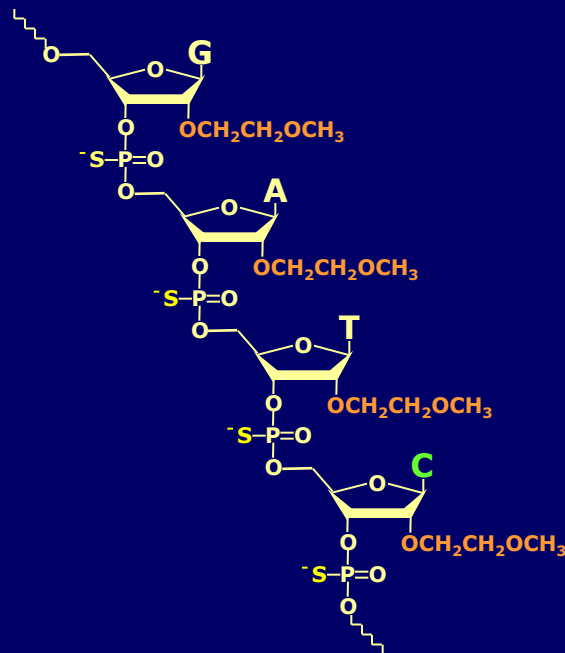
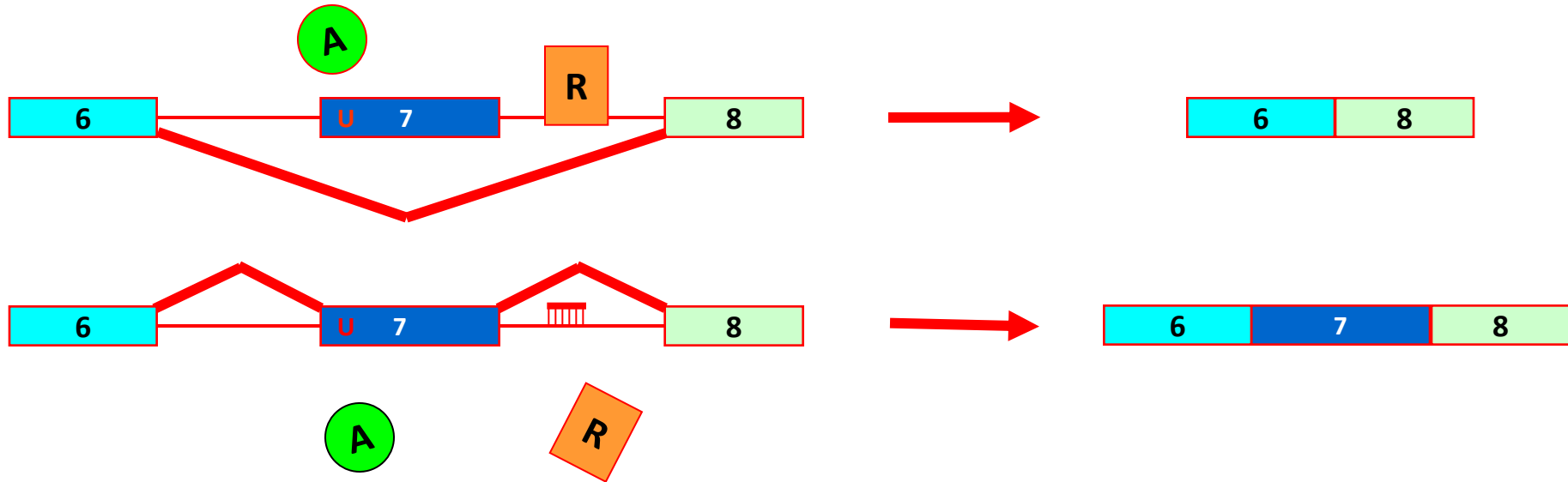


A

 $\Delta 7$ SMA mice

B

Método para aumentar la inclusión del exon 7



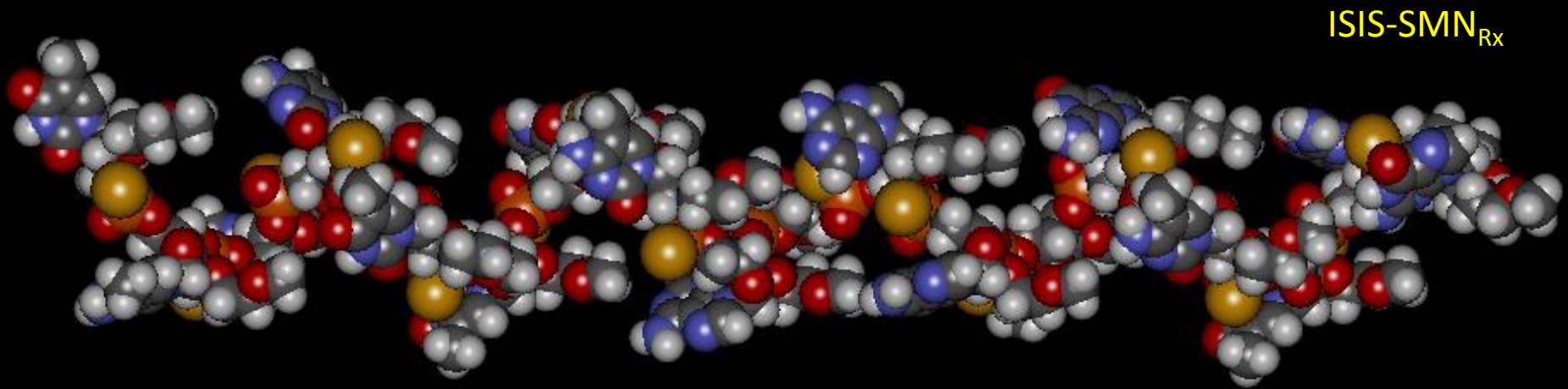
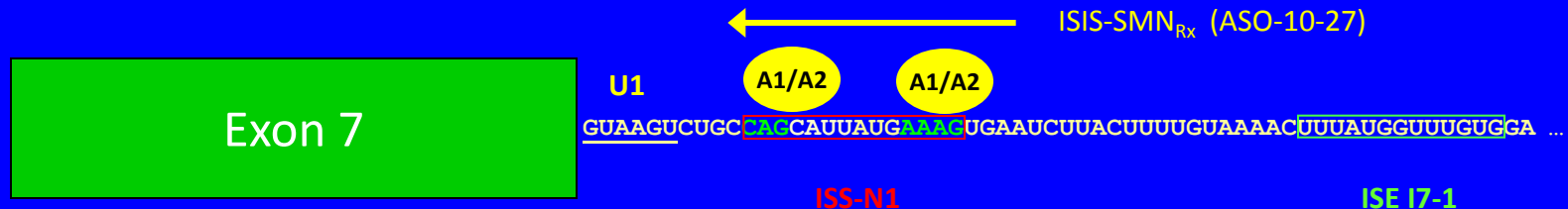
2'-O-(2-methoxyethyl) ribose

phosphorothioate

5-methyl cytosine



ISIS-SMN_{Rx}: nuevo fármaco en investigación



18mer; MW 7127

Hua et al (2007) *PLoS Biol* 5: e73

Hua et al (2008) *Am J Hum Genet* 82: 834

Hua et al (2010) *Genes Dev* 24: 1634

Passini et al (2011) *Science Transl Med* 3: 72ra18

Hua et al (2011) *Nature* 478: 123

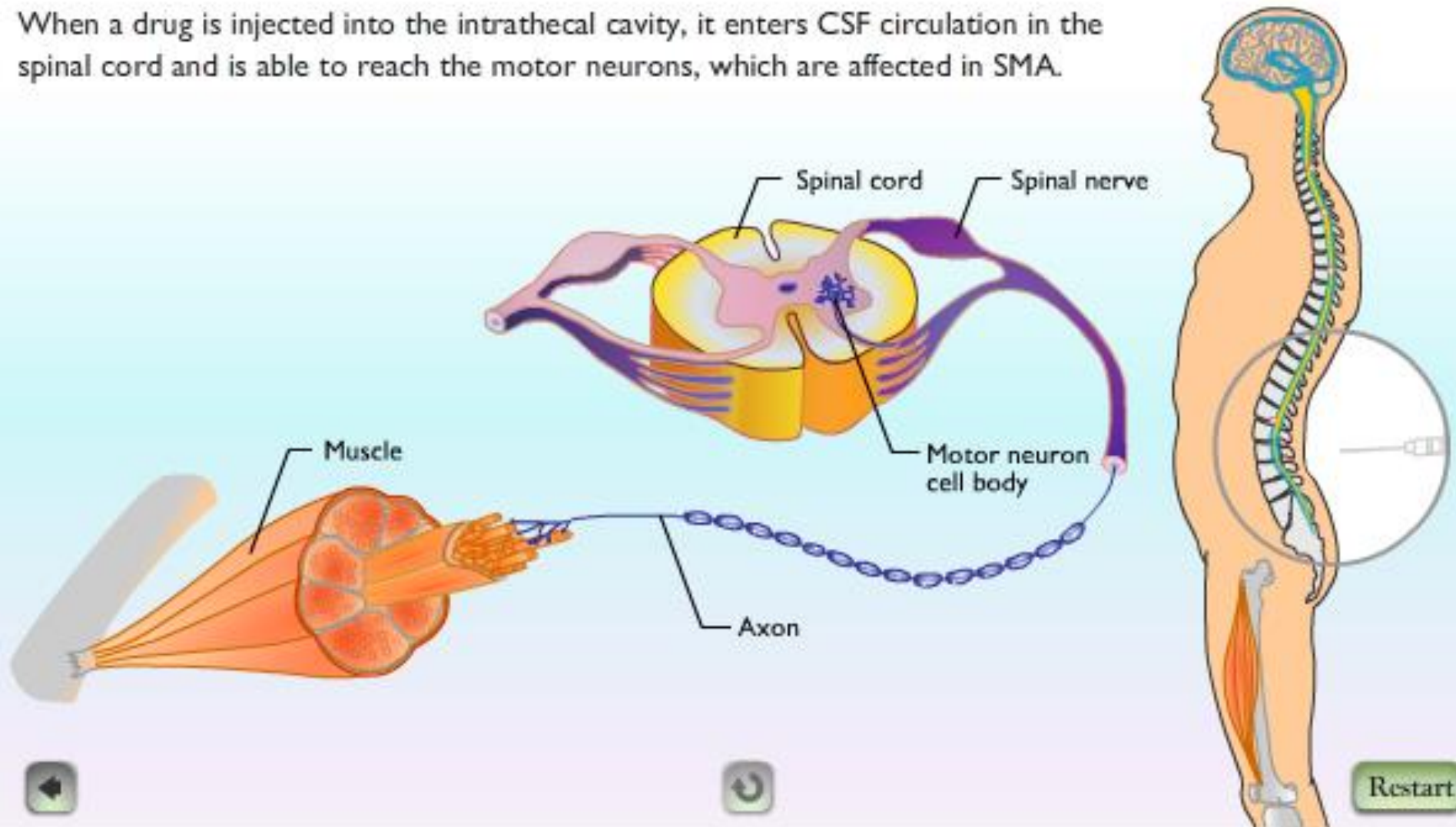
Dr. A. Krainer

A nine-day-old untreated SMA mouse (left) and a nine-month-old SMA mouse given Isis's antisense therapy (right).



Intrathecal drug delivery

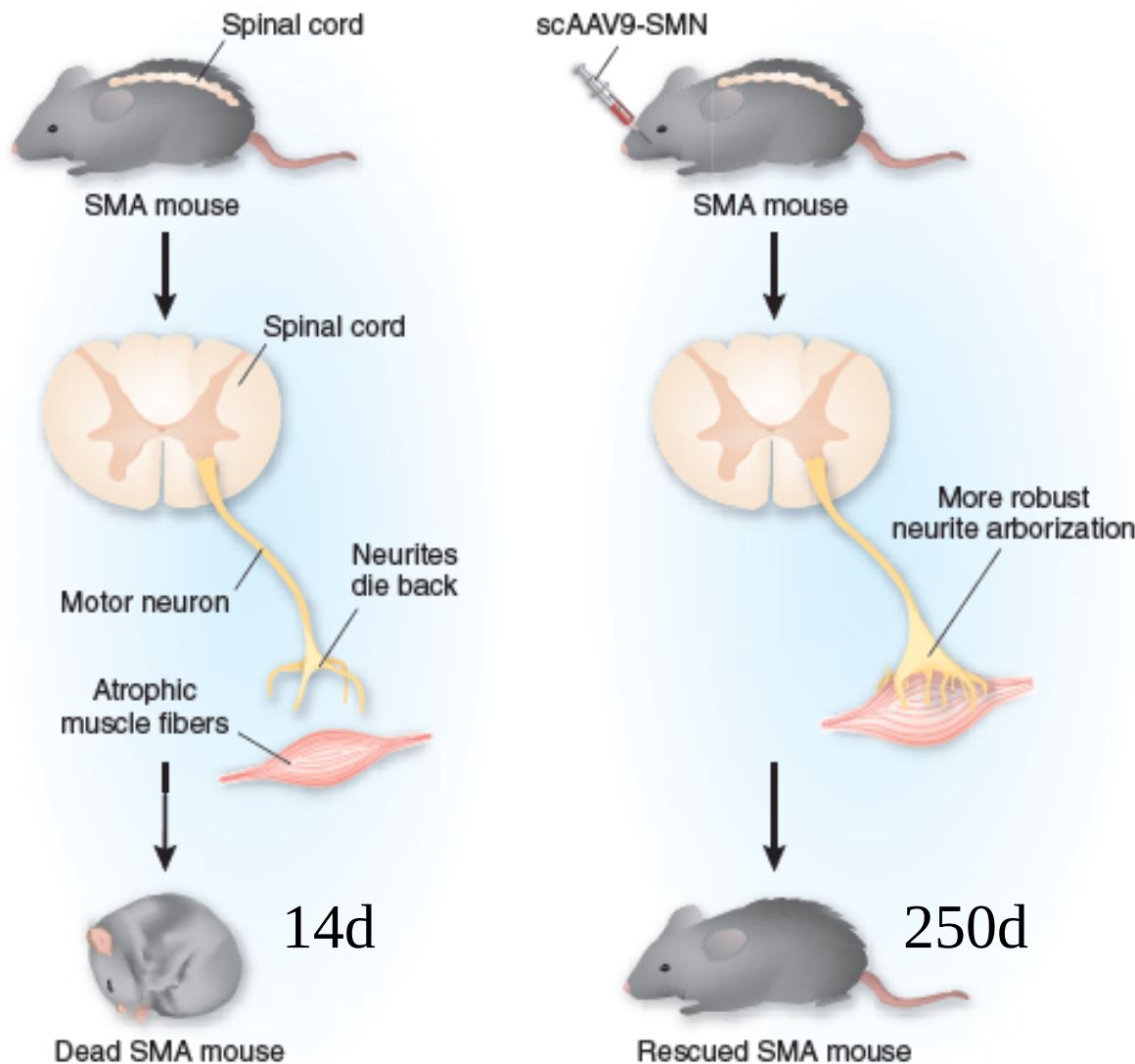
When a drug is injected into the intrathecal cavity, it enters CSF circulation in the spinal cord and is able to reach the motor neurons, which are affected in SMA.





Transferir copias normales del gen SMN1 a la médula espinal (terapia génica).

- AAV9 que pasa la barrera hematoencefálica
- Aumenta la supervivencia cuando se administra muy precozmente al ratón SMA.
- Se está estudiando en primates y hay un protocolo para aprobación de la FDA



Gene therapy of SMA mice with scAAV9-SMN

Foust et al.,
Nature
Biotechnology,
2010

Figure 1 Gene therapy for mice with spinal muscular atrophy (SMA). SMA mice (null for the murine SMN gene and homozygous for variants of human SMN transgenes) are born with a normal motor neuron complement. However, the motor neurons undergo rapid attrition, likely a result of synaptic failure and denervation with attendant muscular atrophy. The mice become wasted and succumb at two weeks of age (left), analogous to an untreated mild human type I SMA. Injection of scAAV9-SMN into the facial vein of day-old SMA pups results in SMN expression in ~40% of motor neurons, normalization of synaptic electrophysiology and an extension of life span to >250 days, albeit at half the size of unaffected mice (right).

Knowledge on SMA in the last 150 years



Genetic diagnosis

1990-1999



Gene cloned in 1995!

Clinical diagnosis

1950-80



Disease description

1850-1890



Translational research

2000 →

Protocols of treatments

???

SMARD



- AME predominantemente distal con importante compromiso respiratorio
- Aparece después de los 6 meses generalmente
- Parálisis diafragmática
- Mutaciones en homocigosis del gen IGHMBP2 11q13-q21



Congenital lethal motor neuron disease with a novel defect in ribosome biogenesis.

[Butterfield RJ¹](#), [Stevenson TJ](#), [Xing L](#), [Newcomb TM](#), [Nelson B](#), [Zeng W](#), [Li X](#), [Lu HM](#), [Lu H](#), [Farwell Gonzalez KD](#), [Wei JP](#), [Chao EC](#), [Prior TW](#), [Snyder PJ](#), [Bonkowsky JL](#), [Swoboda KJ](#).

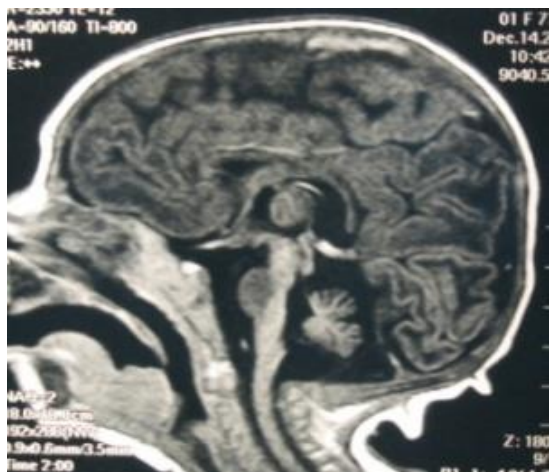
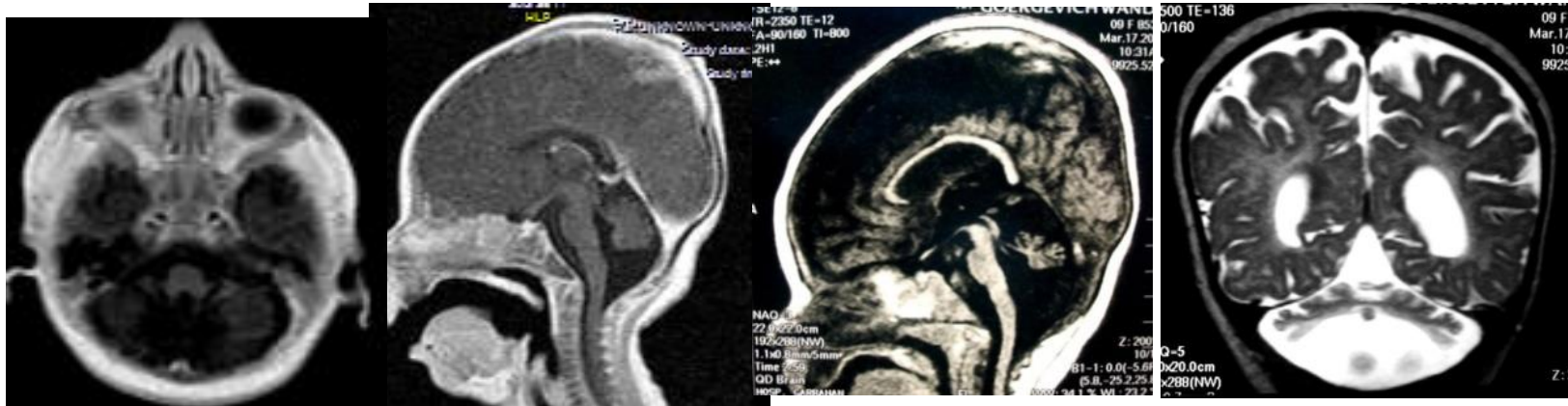
We report a patient with a SMARD phenotype due to a mutation in **LAS1L**, a gene important in coordinating processing of the 45S prerRNA and maturation of the large 60S ribosomal subunit.

Similarly, the IGHMB2 gene associated with SMARD type 1 has been suggested to have an important role in ribosomal biogenesis from its role in processing the 45S prerRNA.

We propose that disruption of ribosomal maturation may be a common pathogenic mechanism linking SMARD phenotypes caused by both IGHMBP2 and LAS1L.

AME OLIVOPONTOCEREBELOSA

- AME predominantemente proximal con importante deterioro cognitivo.
- Puede aparecer en período neonatal
- La RM es fundamental para el diagnóstico
- Heterogénea causada por mutaciones en diversos genes: VRK1, TSEN54, RARS2, EXOSC3, ATP7A.



EXOSC3 mutations in isolated cerebellar hypoplasia and spinal anterior horn involvement

Roberta Biancheri · Denise Cassandrini · Francesca Pinto · Rosanna Trovato ·
Maja Di Rocco · Marisol Mirabelli-Badenier · Marina Pedemonte ·
Chiara Panicucci · Holger Trucks · Thomas Sander · Federico Zara ·
Andrea Rossi · Pasquale Striano · Carlo Minetti · Filippo Maria Santorelli

Received: 17 January 2013 / Revised: 5 March 2013 / Accepted: 14 March 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Table 1 Clinical, neuroimaging, and genetic data of patients

Patient ID/ gender	Developmental delay at onset in the first 6 months	Neurological examination	Maximal function achievement	MRI cerebellar hypoplasia	MRI brainstem	Outcome (age at last observation)	Mutations
1/M	+	Strabismus, microcephaly, diffuse muscle hypotonia, Babinski sign	Supported walking (2 years)	Yes	Normal	Alive (14 years)	<i>EXOSC3</i> [c.395A > C/ p.D132A]/[c.395A > C/ p.D132A]
2/M	+	Strabismus, microcephaly, axial muscle hypotonia, limbs hypertonus, Babinski sign	Unsupported sitting (2 years)	Yes	Normal	Alive (7 years)	<i>EXOSC3</i> [c.395A > C/ p.D132A]/[c.395A > C/ p.D132A]
3/M	+	Microcephaly, diffuse muscle hypotonia, limbs hypertonus, Babinski sign	Supported sitting (2 years)	Yes	Normal	Death (5 years)	<i>EXOSC3</i> [c.395A > C/ p.D132A]/[c.395A > C/ p.D132A]
4/M	+	Strabismus, microcephaly, axial muscle hypotonia, limbs hypertonus, Babinski sign	Partial head control (13 months)*	Yes	Normal	Death (14 years)	<i>EXOSC3</i> [c.395A > C/ p.D132A]/[c.395A > C/ p.D132A]

* Further clinical evaluations are not available

Fazio Londe /Brown Vialetto

(Paralisis bulbar de la infancia)

- Los síntomas aparecen entre 1 y 12 años de edad y pueden ser debilidad facial, disfagia estridor disartria, y parálisis de los músculos oculares (oftalmoplejía). Sordera. Parálisis bulbar
- Mutaciones gen transportador Riboflavina *SLC52A3* (FL) *SLC52A1 (GPR172B)(BV)* (Posibilidad de suplemento de Riboflavina)
- Niveles de Riboflavina plasma puede ser útil.
- La mayoría de los pacientes muere de complicaciones respiratorias.

Enfermedad de Kennedy

- AME proximal con compromiso bulbar
- Aparece generalmente en la adolescencia y en varones (1 en 30.000)
- Ginecomastia
- Expansión patológica CAG (11-34) en el exón 1 del receptor de andrógenos.

ELA

- Trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta la 1ª y 2ª motoneurona.
- Prevalencia 4-6 por 100.000.
- La mayoría de los casos son esporádicos (SALS).
- Edad media de presentación 55 años. Los casos familiares (FALS) menos frecuentes (10% aprox) se presentan antes (40-45 años)

ELA

- Debilidad asimétrica de miembros con signos de daño corticoespinal.
- Comienza con caída del pie, debilidad de los músculos intrínsecos de la mano . Fasciculaciones
- Puede comenzar con síntomas bulbares : disfagia, disartria, atrofia de lengua.
- Torpeza. Emaciación y debilidad.
- El hallazgo del gen C9ORF72 en el locus 9p21 ha sido un avance importante en el diagnóstico.
- Al momento hay 15 subtipos de ELA familiar (ALS1-ALS15), que comparten genes con los casos esporádicos.

Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments

Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease
23 February 2012

Ashley J Pratt¹
Elizabeth D Getzoff¹
J Jefferson P Perry^{1,2}

Table 1 Common genes involved in ALS

Gene	Locus	Protein	Found in cellular inclusions	ALS subtype	Other
Autosomal dominant FALS genes also implicated in SALS					
<i>SOD1</i>	21q22.1	Cu,Zn superoxide dismutase (SOD)	+	ALS1	Can be recessive in FALS
<i>FUS</i>	16p11.2	Fused in sarcoma (FUS)	+	ALS6	Can be recessive in FALS
<i>ANG</i>	14q11.1	Angiogenin (ANG)		ALS9	Autosomal Dominant or Haploinsufficient
<i>TARDBP</i>	1p36.22	TAR DNA Binding Protein-43 (TDP-43)	+	ALS10	
<i>OPTN</i>	10p13	Optineurin	+	ALS12	Can be recessive in FALS
<i>C9ORF72</i>	9p21	C9ORF72	?	'ALS-FTD'	Newly characterized
Autosomal dominant FALS genes					
<i>ALS3</i>	18q21	ALS3		ALS3	
<i>SETX</i>	9q34.13	Senataxin		ALS4	Can cause juvenile onset
<i>ALS7</i>	20p13	ALS7		ALS7	
<i>VAPB</i>	20q13.33	VAMP-associated protein B	+	ALS8	Can cause juvenile onset
<i>FIG4</i>	6q21	Phosphoinositide 5-phosphatase		ALS11	
<i>VCP</i>	9p13.3	Valosin-containing protein		ALS14	
Autosomal recessive FALS genes					
<i>ALS2</i>	2q33.1	Alsin		ALS2	Can cause juvenile onset
<i>SPG11</i>	15q15.1	Spatacsin		ALS5	Can cause juvenile onset
X-linked dominant FALS gene					
<i>UBQLN2</i>	Xp11.2	Ubiquilin-2	+	ALS15	Can cause juvenile onset
Other genes					
<i>ATXN2</i>	12q24.1	Ataxin-2		ALS13	Increases ALS susceptibility

Note: Gene products discussed in the main text, as well as additional FALS and susceptibility genes and relevant characteristics are noted.

Abbreviations: FALS, familial amyotrophic lateral sclerosis; SALS, sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

AME PROXIMAL

- AME infantil y juvenil (AME I-III)(AD, AR)
 - Variantes: - AME plus hipoplasia pontocerebelosa - PCH1 (AR)
 - AME plus Artrogriposis y fractura de huesos (AR)
 - AME con Epilepsia Mioclónica (AR)
- AME del adulto -tipo IV- (AR, AD, esporádico)
- AME con fenotipo de disfunción mitocondrial (AR)
- AME proximal inicio en el adulto (AD).

AME DISTAL

- AME distal ligada al X (Xq12-q13)
- HMN 2 A (12q24.3 AD)
- HMN 2 B (7q11.23 AD/AR)
- HMN 2 C (5q11.2 AD)
- HMN 4 o DSMA 4 (1p36 AR)
- HMN 5 A (7p15 AD)
- HMN 5 B (11q13 AD)
- HMN 7 B (2p13 AD)
- AME segmentaria juvenil o AME tipo Hirayama o Amioatrofia Monomélica Benigna (Esporádico / AD)
- AME Escapuloperoneal -tipo Stark Kaeser (12q23.2 AD)
- AME distal con déficit de Dinactina.
- AME distal con Distress Respiratorio -SMARD1-(11q13.2-q13.4)
- HMN 7 o AME distal con parálisis de cuerdas vocales. Inicio en el adulto (2q14 AD)

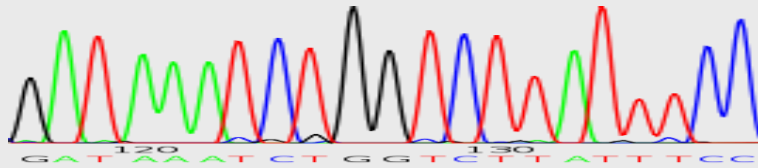
PARALISIS BULBAR

- Espectro Síndrome Fazio Londe / Brown Vialetto Van Laere (Parálisis Bulbar progresiva con o sin sordera).
- Neuropatía Espinobulbar tipo Kennedy (Ligado al X)

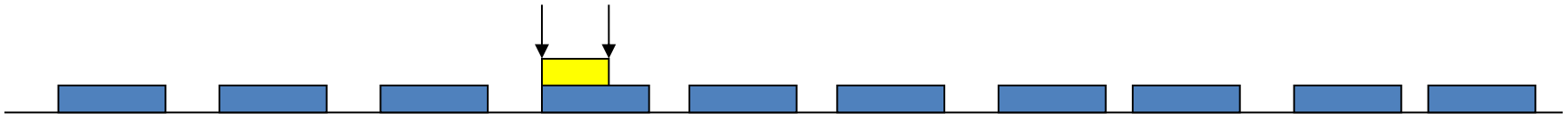
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO GENOTÍPICO

DISCRIMINACIÓN ALÉLICA DE “PEQUEÑA ESCALA”: para mutaciones conocidas o genes pequeños en pacientes con diagnóstico clínico.

I. Secuenciación clásica (Sanger)



1 cap.	20 kb-> 1 muestra/ 7 días lab
8 cap.	
24 cap.	20 kb ->1 muestra/ 1 día



Secuenciación Masiva: discriminación alélica a gran escala

- Permite el estudio de todo el genoma o regiones muy extensas (por ejemplo exomas) en un corto período de tiempo.
- Es útil para identificar nuevos genes, mutaciones intrónicas, moléculas representadas en bajo número o para secuenciar a la vez un número de genes establecidos.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO GENOTÍPICO

DISCRIMINACIÓN ALÉLICA DE "MEDIA-GRAN ESCALA": para genes completos o grupos de genes en pacientes para diagnóstico clínico

II. Sistemas de rendimiento medio ("Bench") – Aplicación diagnóstica

The GS Junior System



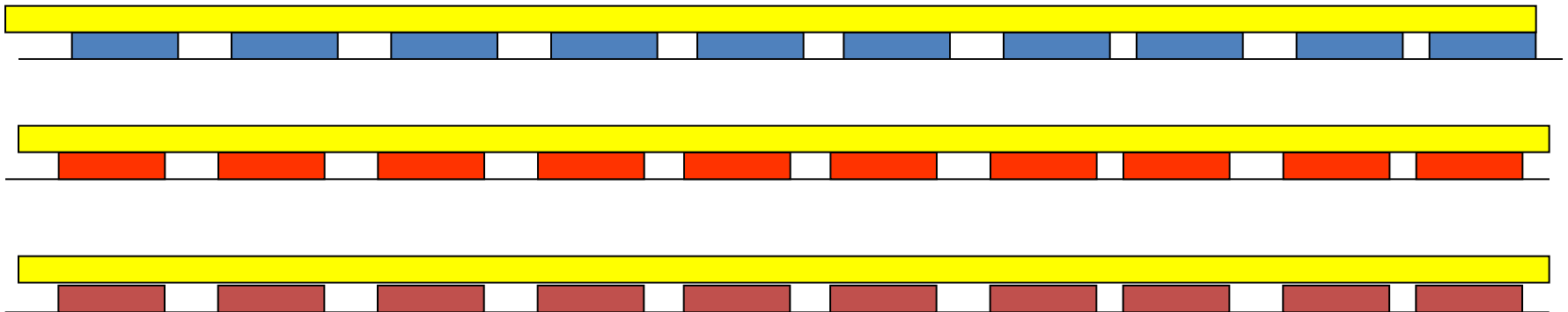
MiSeq



Ion Torrent

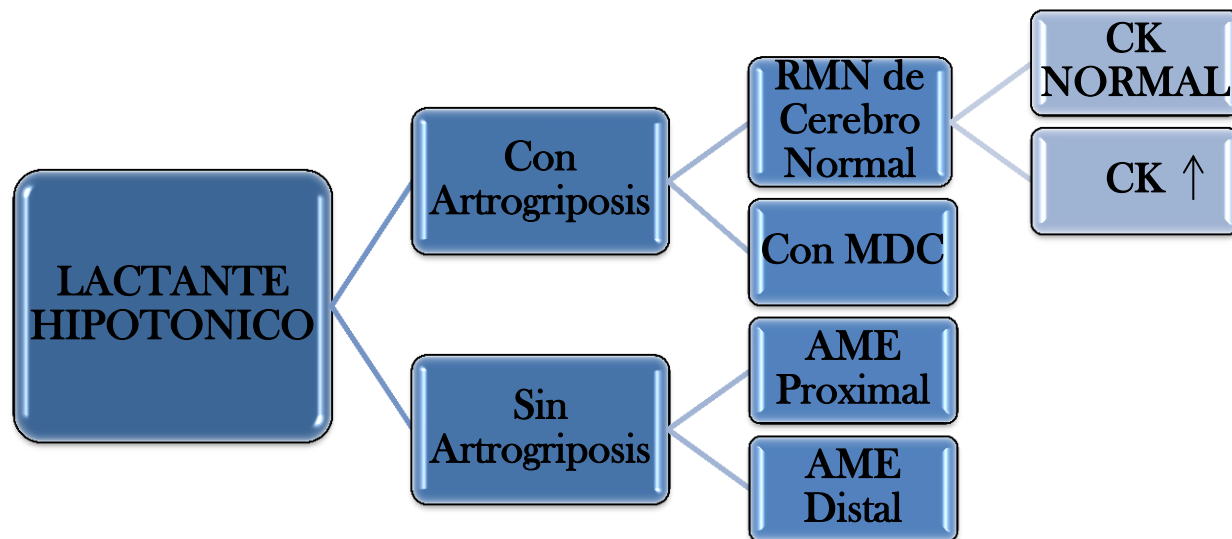


1000 MB (1G) 500X en un día

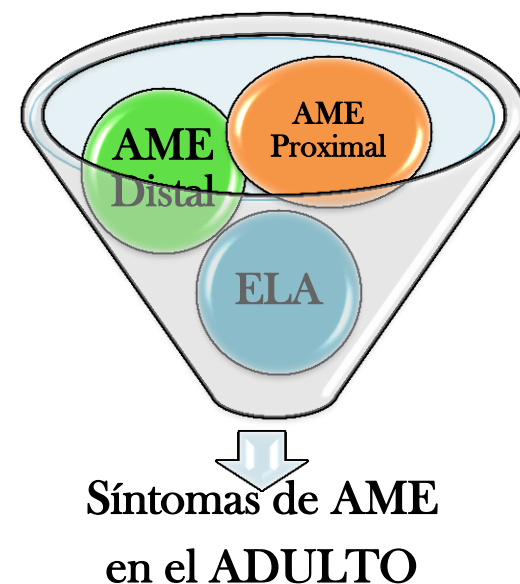


NGS: Construcción de los paneles

niños



ADULTOS



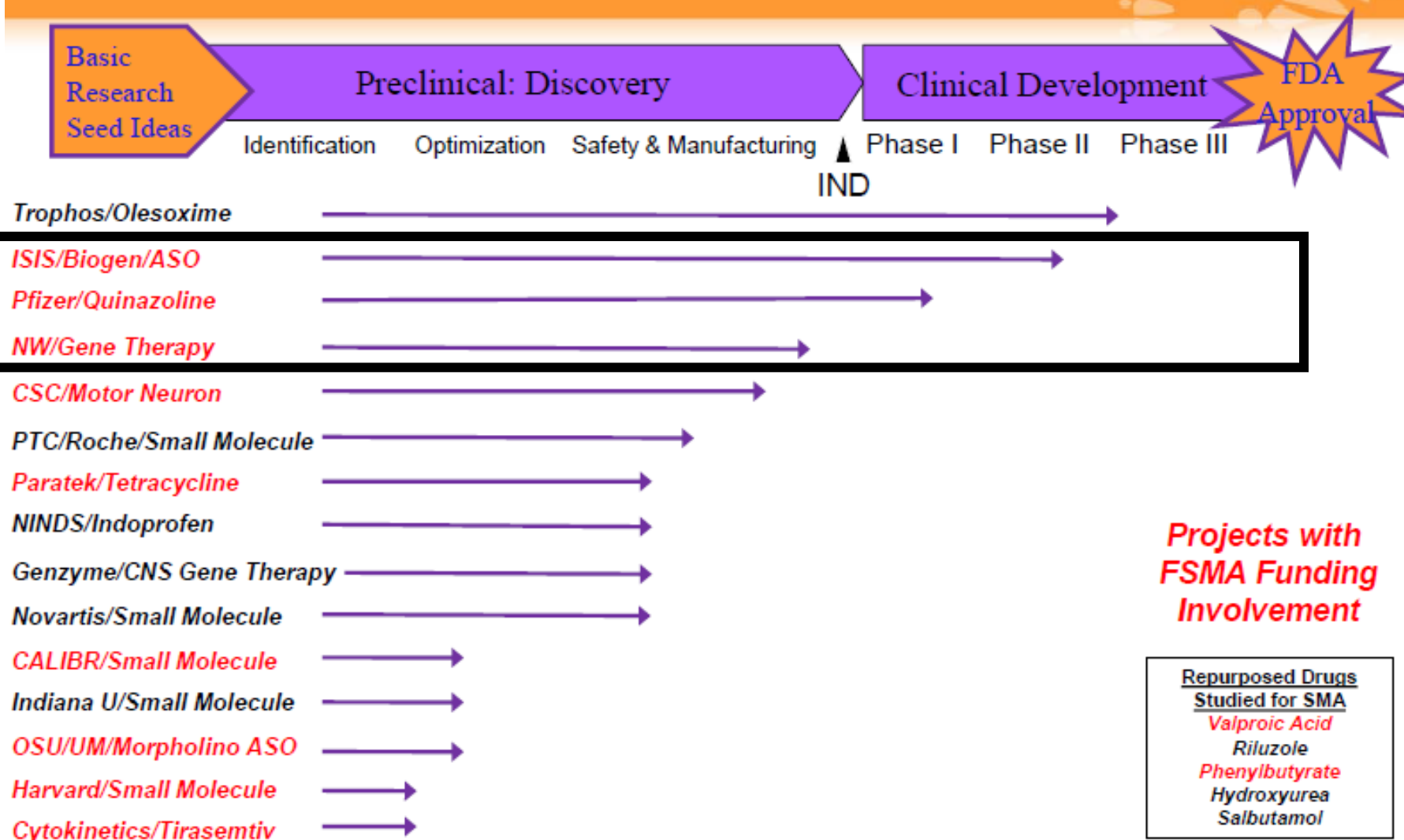
- ✓ **Panel 1: AME NO 5q (Proximal y Distal)**
- ✓ **Panel 2: Artrogriposis (Con RMN normal y CK normal)**
- ✓ **Panel 3: Artrogriposis con MDC**
- ✓ **Panel 4: ELA**



**MUCHAS
GRACIAS!!**

etizzano@vhebron.net

SMA Drug Pipeline - 2013



ASO = Antisense Oligonucleotide
 NW = Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio
 CSC = California Stem Cell - On Clinical Hold
 NINDS = National Institute of Neurological Disorders and Stroke
 CNS = Central Nervous System
 OSU / UM = Ohio State University / University of Missouri



El gen determinante SMN1

***Las mutaciones en el gen SMN1
(deleciones, puntuales) están
presentes en los afectados de la
enfermedad***

SMA in Spain

Data compiled from 4 Centers

- 745 unrelated patients with mutations in SMN1
 - 377 males (50.6%)
 - 368 females (49.4%)
- 367 type I (49.2%) 165 males 202 females
- 225 type II (30.2%) 123 males 102 females
- 153 type III (20.5%) 89 males 64 females

(Alias et al., 2009)

($p < 0.008$)

SMA in Spain n=837

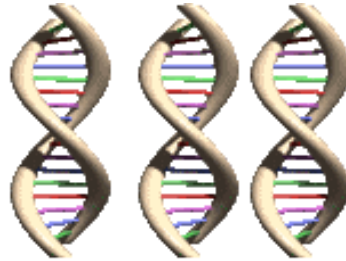
- 753 (90%) homozygous absence SMN1exon 7 and 8
- 37 (5%) homozygous absence SMN1exon 7 only (hybrid genes)
- 16 (1.9%) c.399_402delAGAG mutation in exon 3
 - 13 One SMN1 copy / 2 consanguineous / 1 combined with c.724-1G>C splicin mutation
- 17 (2.0%) One SMN1 copy + mutations in SMN1 exons
- 9 (1.1%) One SMN1 copy + unknown mutation
- *A total of 63 different point mutations have been described in 130 unrelated patients all over the world*
- *28 missense, 21 frameshift, 9 splice-site, 5 non-sense*

(Revision 2012 of Alias et al., 2009 data)

Conclusiones correlación genotipo fenotipo

- Todos pacientes tienen ausencia o mutaciones en el gen SMN1
- Todos los pacientes tienen al menos una copia del gen SMN2
- No se ha descrito ausencia total de ambos genes
- El número de copias del gen SMN2 puede definir con una alta probabilidad el tipo de AME aunque no es absoluto cuando hay dos o tres copias
- En los hermanos con fenotipo diferente, el número de copias de SMN2 es igual

Terapia basada en el RNA



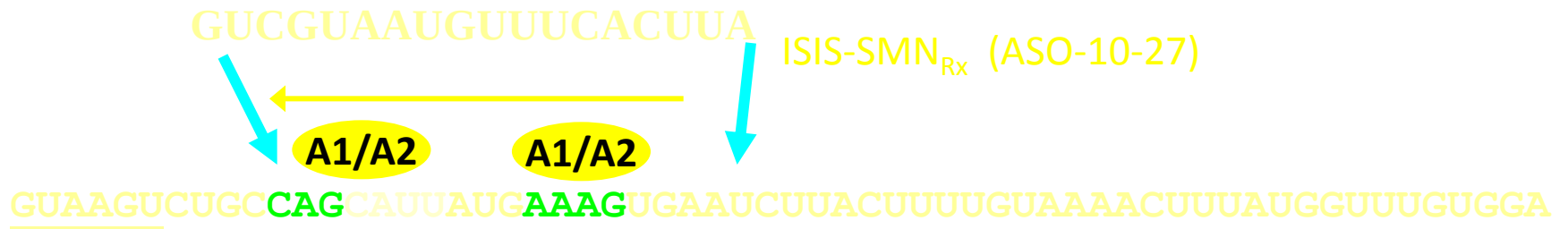
Incrementar RNA

Disminuir RNA

Incluir uno o mas exones

Saltar uno o más exones

Terapia antisentido o antisense



Lactante Hipotónico

Artrogriposis

RMN normal

CK normal

Sin debilidad facial

- ✓ Neuropatía Charcot Marie Tooth Tipo 1B.
- ✓ Artrogriposis Distal Tipo I
- ✓ Sme. Freeman-Sheldon o AD tipo 2B
- ✓ Sme. Sheldon Hall.
- ✓ ACM con déficit nesprin-I

Con debilidad facial

- ✓ AME ligada al X (UBE1).
- ✓ Miopatía Miotubular.
- ✓ Miastenias Congénitas.

CK ↑

- ✓ Miopatía Nemalínica.
- ✓ DMC con déficit de Merosina.
- ✓ Sme. Espina Rígida.
- ✓ Sme. Ullrich.
- ✓ Miopatía de Bethlem.

RMN patológica

- ✓ DMC Fukuyama.
- ✓ Sme. Walker-Warburg.
- ✓ Enf. Musculo Ojo Cerebro.
- ✓ PCH -1
- ✓ OPCA

Dos pacientes de 9 meses (**caso1**) y 5 meses (**caso2**) de sexo femenino, ingresadas por diagnóstico de lactantes hipotónicos con sospecha de atrofia espinal tipo 1.

Ambas hijas de padres consanguineos de familias no relacionadas entre sí, de origen del Este europeo.

Fenotipo : hipotonía global, cuadriparesia flácida de inicio neonatal, hipotrofia generalizada a predominio proximal, fasciculaciones linguales, falta de seguimiento visual, escasa respuesta a estímulos, succión y deglución débil, nistagmus horizontal. Caída progresiva del percentilo de perímetro cefálico.

Estudios Complementarios:

Estudios metabólicos (incluidos medio interno, función hepática, enzimas musculares, ácido láctico, aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos urinarios, isoelectrofoco de transferrina, perfil tiroideo)

NORMALES

Estudio genético exones 7 y 8 para el gen **SMN1**: Sin delección

EMG/NCP: Compromiso de **motoneurona inferior**

Biopsia muscular: Compatible con compromiso de **motoneurona inferior**.

RM cerebrales (seguimiento): Se observa desde el inicio **atrofia ponto-cerebelosa** que se hace **progresiva** asociando **atrofia cortical**.

Evolución: Ambas presentaron como complicaciones neumonía por aspiración e insuficiencia renal aguda a los 2 meses de edad que requirieron diálisis peritoneal.

Una de las pacientes falleció a los 7 meses producto de complicación respiratoria y la otra vive actualmente con 18 meses con asistencia ventilatoria invasiva.

Trastorno de Motoneurona superior e inferior



- ELA: trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta la 1ª y 2ª motoneurona.
- Prevalencia 4-6 por 100.000.
- La mayoría de los casos son esporádico (SALS).
- Edad media de presentación 56 años. Los casos familiares (FALS) menos frecuentes (10% aprox) se presentan antes (46 años)

Síntomas de presentación

Debilidad asimétrica de miembros con signos de daño corticoespinal.

Comienza con caída del pie, debilidad de los músculos intrínsecos de la mano . Fasciculaciones

Puede comenzar con síntomas bulbares : disfagia, disartria, atrofia de lengua.

Torpeza. Emaciación y debilidad.

Músculos extra oculares y esfínter no se afectan

- ❖ La ELA no es una condición monogénica
- ❖ El hallazgo del gen C9ORF72 en el locus 9p21 ha sido un avance importante en el diagnóstico.
- ❖ Al momento hay 15 subtipos de ELA familiar (ALS1-ALS15), que comparten genes con los casos esporádicos.

Manifestaciones más comunes



Fenotipo Clínico



Trastornos de Motoneurona Inferior

- Grupo de enfermedades clínica y genéticamente heterogéneas .
- Degeneración y pérdida de células del asta anterior de la médula espinal, y en algunos casos incluye los núcleos de pares craneales.

AME TIPICA por alteración del gen SMN1

AME no 5q

