

# ELA-España infos

Nuestros protagonistas:



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA LA LEUCODISTROFIA  
[www.elaespana.com](http://www.elaespana.com)

## Sumario

### MEDICINA .....PÁG. 1

Terapia Génica de la Adrenoleucodistrofia: una primicia mundial y dos niños salvados.....Pág. 1

Actualidad científica .....Pág. 5

Primer ensayo terapéutico con células madre en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher .....Pág. 8

Ensayo de Terapia Génica para la MLD .....Pág. 9

Un fármaco para la epilepsia se demuestra efectivo contra una grave enfermedad neurodegenerativa .....Pág.10

### VIDA ASOCIATIVA .....PÁG. 12

Entrega de Premios de la Fundación Farmaindustria .....Pág. 12

Campaña 400 x 5 .....Pág. 12

III Jornada de Leucodistrofias...Pág. 13

Congreso Cuidados Paliativos....Pág. 14

Mercadillo en Segovia. ....Pág. 14

Campaña Solidaria en Sacedón (Guadalajara).....Pág. 15

Campaña Solidaria en Puente de Arzobispo (Toledo).....Pág, 15

Campaña Ponte tus Zapatillas en Cuenca.....Pág. 15

### UN ESPACIO PARA TÍ .....Pág. 16

### EDITORIAL



Estimados amigos,

Estoy orgulloso de poder reflejar en este número de ELA- España Infos los logros médicos conseguidos, así como las nuevas expectativas y esperanzas de tratamiento para las leucodistrofias.

Estos éxitos no deben más que alentarnos para seguir trabajando enérgicamente por el objetivo que todos compartimos: encontrar una cura para estas fatales enfermedades.

Este año está siendo duro y complicado para todos, por ello la Asociación Española Contra la Leucodistrofia necesita más que nunca la colaboración de todos para poder seguir adelante, para poder seguir ayudando a todas las nuevas familias que nos llaman buscando el aliento que a muchos nos hubiera gustado tener hace no muchos años.

Un abrazo,

Bienvenido Corral  
Presidente ELA - España

## TERAPIA GÉNICA DE LA ADRENOLEUCODISTROFIA:

### UNA PRIMICIA MUNDIAL Y DOS NIÑOS SALVADOS.

*Los resultados de la terapia génica para la adrenoleucodistrofia (ALD) llevada a cabo por la Dra. Nathalie Cartier y el profesor Patrick Aubourg, del hospital San Vicente de Paúl en París (Francia), acaba de ser publicado en la Prestigiosa revista Science. Dos niños fueron atendidos y su enfermedad ha sido detenida. Ellos están muy bien, algo inesperado para una enfermedad que puede destruir en pocos meses el cerebro de un niño previamente sano. También abre las perspectivas para el tratamiento otras enfermedades más frecuentes. Con 6 millones de euros invertidos, ELA es el mayor financiador de la investigación sobre ALD.*

### - TERAPIA GÉNICA EN LA ADRENOLEUCODISTROFIA: UNA PRIMICIA MUNDIAL.

La adrenoleucodistrofia (ALD) es la forma de leucodistrofia más frecuente. Representa casi el 30% de los casos de leucodistrofia identificados por la ELA.

Hasta ahora, el tratamiento para la ALD se basaba en el trasplante de médula ósea, un enfoque limitado por la escasez de donantes y el riesgo de complicaciones graves. En este nuevo enfoque, los médicos han elegido el camino del autotrasplante combinado con la terapia génica. Las células madre de la médula de los pacientes son extraídas y después corregidas en laboratorio antes de ser reimplantadas en los pacientes. Algunas de ellas, por un mecanismo natural, viajan al cerebro del paciente y desempeñan su corrección. Otra novedad: un vector medicamento derivado del virus del SIDA modificado e inactivado se utiliza para introducir el gen correcto en las células de la médula ósea. De hecho, el VIH es el único virus capaz de introducir un gen terapéutico en el núcleo de las células que no se dividen, como las células madre y las neuronas, con el fin de permitir un efecto a largo plazo del gen terapéutico.

### - TRATAMIENTO OTRAS ENFERMEDADES MÁS FRECUENTES.

Estos primeros resultados alentadores abren una esperanza muy importante para todos los pacientes afectados por ALD, incluso los que presentan la forma adulta llamada adrenomieloneuropatía (AMN). Son también muy importantes para todas las leucodistrofias para las cuáles el trasplante de médula ósea tiene una eficacia, y que son pues candidatas potenciales a una terapia génica por el mismo enfoque: es el caso en particular de la leucodistrofia metacromática y la leucodistrofia de Krabbe.

ELA está especialmente orgullosa de los resultados de este innovador enfoque que abre nuevas perspectivas de tratamiento para otras enfermedades más frecuentes (drepanocitosis, beta-talasemia y múltiples inmunodeficiencias, hemofilia, parkinson, cáncer ...) que podrían recibir un tratamiento similar de terapia génica con un vector de terapia génica derivado del VIH.

Para Nathalie Cartier y Patrick Aubourg, se trata ahora de extender la prueba en Francia reclutando a nuevos pacientes, en particular, entre los adultos, y lanzar una prueba similar en los Estados Unidos.

### - LA ASOCIACIÓN ELA PREPARA LAS ETAPAS SIGUIENTES.

- Extender el ensayo en Europa reclutando a nuevos pacientes, en particular adultos.
- Establecer una detección sistemática en el nacimiento.
- Proponer la terapia a todos los pacientes ALD.



## Terapia génica de las células madre hematopoyéticas con un vector lentiviral en la adrenoleucodistrofia vinculada al X.

Diseño: ensayo terapéutico

Sujetos de estudio: Dos niños con adrenoleucodistrofia ligada al X

Laboratorio: Prof. Dr. Patrick Aubourg y Cartier Nathalie, INSERM U-745, París, Francia.

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD) es una enfermedad grave desmielinizante del sistema nervioso central. Los niños entran en una fase de desmielinización cerebral activa entre 6 y 8 años. La mayoría muere antes de llegar a la adolescencia. La enfermedad es causada por un defecto de la proteína ALD, un transportador de tipo ABCD, ubicado en la membrana peroxisomal y codificada por el gen ABCD1. La proteína ALD está implicada en la degradación de los ácidos grasos de cadenas muy largas por los peroxisomas en las células de la mielina. La ausencia de esta proteína altera el mantenimiento de la mielina por estas células.

La progresión de la enfermedad puede ser detenida por un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas cuando se hace en una fase muy temprana de la enfermedad. Después de esta etapa, la desmielinización no se puede detener. Por desgracia, la médula ósea alogénica no se puede conseguir para un gran número de pacientes, dado el número limitado de donantes apropiados y el alto riesgo de mortalidad asociada.

Se ha iniciado un ensayo clínico de terapia génica en dos niños que sufren ALD, de edades de 7 y 7 años y medio, sin donantes de médula ósea compatible, pero con una desmielinización cerebral progresiva e insuficiencia suprarrenal. Antes de la terapia, no se pudo detectar la proteína en células de la piel ALD y los glóbulos blancos de estos pacientes.

Células CD34 + fueron cosechadas a partir de la sangre de estos niños y luego corregida genéticamente ex-vivo por el vector lentivirales CG1711 Hald derivados de la inactiva el VIH-1 y el gen que codifica para ABCD1 normal. Antes de utilizar las células corregidas, se llevaron a cabo extensas pruebas para evaluar la seguridad de los vectores lentivirus. Una vez que las pruebas fueron validadas, los niños recibieron un régimen completo de acondicionamiento

mieloablativo con ciclofosfamida y busulfán con el objetivo de destruir las células de la médula ósea del paciente. Las células corregidas (4,6 y 7,2 x 10<sup>6</sup> células por kilogramo para el paciente 1 y 2 respectivamente) se infunden a los pacientes. La reconstitución de médula ósea se produce en los días 13 a 15 después del trasplante.

Después de 24 a 30 meses de seguimiento de los pacientes, del 10 al 15% de las células mononucleares de sangre todavía expresan la proteína ALD. El gen normal ABCD1 es expresado por estas células cuatro a cinco veces más alto que el gen mutado. Por otra parte, de 20 a 24 meses después del trasplante, los ácidos grasos de cadena muy larga se redujeron en un 38% en el plasma de los pacientes. Desde el punto de vista neurológico, las lesiones cerebrales desmielinizantes en estos dos niños ha progresado hasta el mes 14 y 16 después del trasplante, pero se han mantenido estables desde entonces. Además, la lesión desmielinizante observada en la vía auditiva de un paciente se invirtió.

La detención de la desmielinización cerebral progresiva de estos dos niños tratados con la terapia génica representa una evolución clínica similar a la alcanzada con el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en ALD.

### LAS FAMILIAS DAN TESTIMONIO

Hoy en día, Ángel se encuentra bien.

Para Susana y José, los padres de Ángel, todo comenzó el día en que el hermano mayor de Ángel fue diagnosticado de adrenoleucodistrofia. Ángel tenía 4 años de edad. Los padres están desbordados. Sobre todo porque existe el riesgo de que Ángel lleve el mismo gen. Los resultados se publican. El niño tiene la misma enfermedad. Con sus dos hijos enfermos, Susi y José se ponen en contacto con la oficina de ELA en España. Lamentablemente, la enfermedad progresa rápidamente, muy rápidamente. La condición del hermano mayor se deteriora y la enfermedad se lo lleva 14 meses después.



Susi y José harán cualquier cosa por Ángel. Después de los consejos de ELA-España, se ponen en contacto el Dr. Patrick Aubourg. Los primeros exámenes se llevan a cabo. Todo va muy rápido y Ángel se convierte en un candidato para la terapia génica ALD. Los padres no lo dudan, su niño debe participar en este ensayo. Se quedan tres meses en París. Fue en enero de 2007. Hoy en día, Ángel se encuentra bien. El trasplante detuvo la enfermedad. Se mantienen algunos daños en el campo visual, sentido de la orientación y la memoria inmediata. Sus padres están contentos porque era evidente que la enfermedad habría progresado sin la terapia génica, como le ocurrió a su hermano.

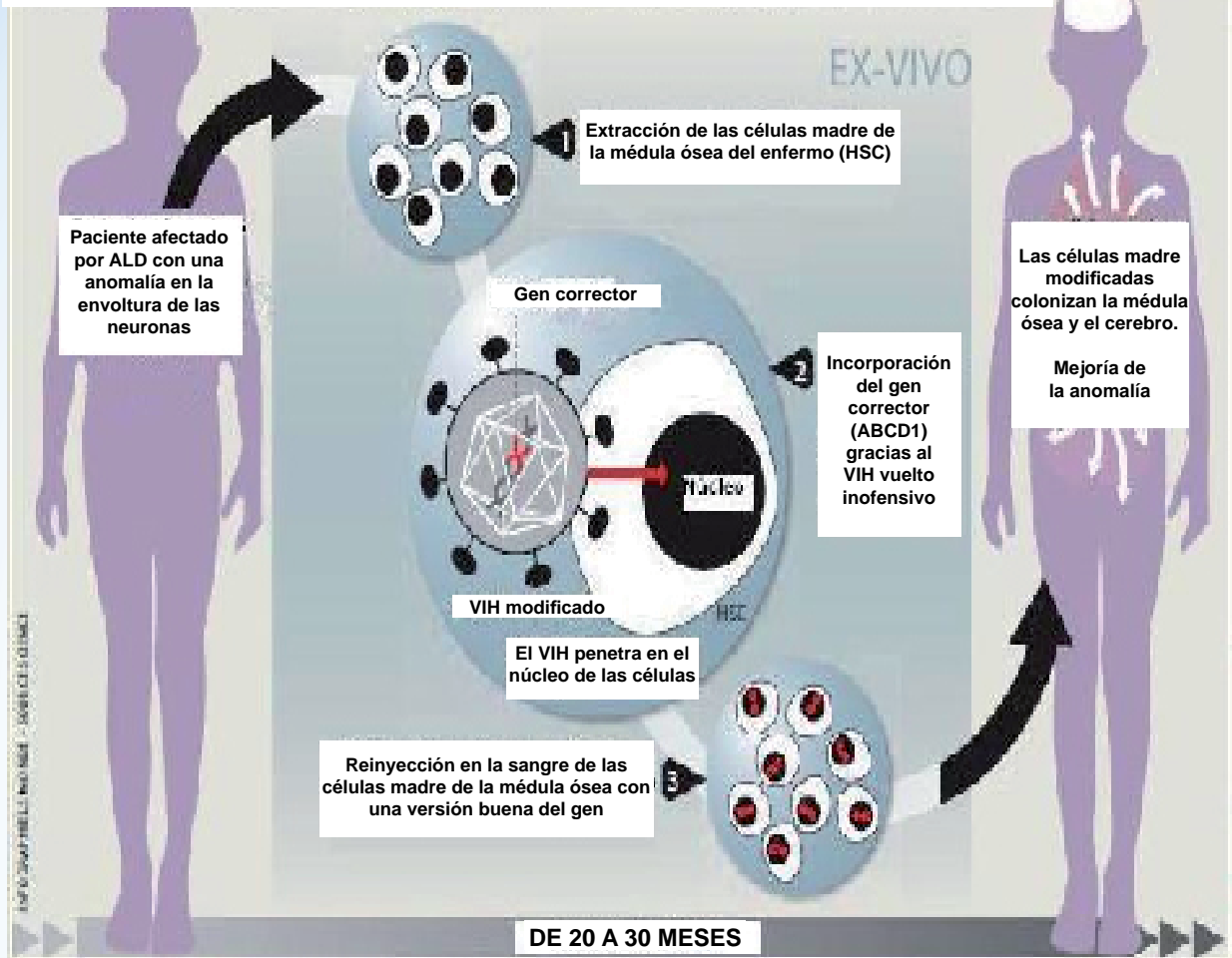
Andrés fue diagnosticado a tiempo.

“Antes éramos una familia normal”, dice el hermano mayor de Andrés, el niño más recientemente tratado por el Dr. Aubourg. La adrenoleucodistrofia se diagnostica por casualidad. El niño es admitido en el hospital a causa de una gastroenteritis importante. El análisis estándar muestra anomalías importantes. Al principio, los médicos creen que los resultados son erróneos y deciden hacer nuevas pruebas que conducen al diagnóstico final de la adrenoleucodistrofia.

Se reunieron con varios neurólogos, que explicaron que si la enfermedad progresaba, Andrés sólo tendría 2 años de vida, que empezaría a perder la visión, la audición y todas sus funciones vitales. Los padres están desbordados. Después de los consejos de su neurólogo, viajan a París para una cita con el Dr. Patrick Aubourg. Andrés será el tercer niño trasplantado. Estos son momentos muy difíciles entre los exámenes, el trasplante y los viajes entre España y Francia. La madre dice que ella “nunca lo vio enfermo porque se le diagnosticó a tiempo”. Los padres de Andrés se pueden tomar un respiro, aún tienen miedo, pero hasta ahora los exámenes son buenos.



## UN TRATAMIENTO PROMETEDOR PARA UNA ENFERMEDAD MORTAL Un gen corrector, transferido de las células madre del enfermo, llega al cerebro.



### EL PROFESOR AUBOURG ELEGIDO MÉDICO DEL AÑO.

El profesor Aubourg ha sido elegido médico del año por los lectores de Impact Médecine. La revista narra el viaje de este investigador especialista que trabaja con adrenoleucodistrofia desde el establecimiento de la asociación ELA en 1992.





## ACTUALIDAD CIENTÍFICA

### - La interleuquina 11 regula la desmielinización causada por enfermedades autoinmunes.

Tipo de estudio: Biología de la mielina.  
Modelo de estudio: Ratón EAE (modelo animal de la esclerosis múltiple).  
Laboratorio: Dr. Gareth R. John, Departamento de Neurología, Facultad de medicina Monte Sinaí, Nueva York (NY), Estados Unidos.

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que afecta a los jóvenes adultos. Se caracteriza por una infiltración de los glóbulos blancos en el SNC, una desmielinización, una pérdida de oligodendrocitos y axones (fibras nerviosas) así como una reacción en la astrogliá. Los tratamientos de la esclerosis múltiple consisten principalmente en modular la respuesta inmunitaria, sin embargo, las investigaciones actuales se concentran en nuevos enfoques concentrados en la protección del SNC y su reparación en combinación con un control de respuesta inmunitaria.

Los astrocitos son las células mayoritarias en las lesiones desmielinizantes, conocidas por controlar la ignición y la reparación del SNC. En respuesta a las citoquinas liberadas durante el proceso inflamatorio, los astrocitos expresan citoquinas de una familia llamada gp130 de la interleuquina 11 (IL-11). Estas últimas controlan la supervivencia y la diferenciación de las células neuronales e inmunes. El objetivo de este estudio es determinar el papel de IL-11 en la esclerosis múltiple utilizando ratones EAE transgénicos que no expresan el receptor para IL-11 (IL 11R) y no responden pues a IL-11, o ratones EAE tratados por IL-11. Las observaciones ponen de manifiesto que la ausencia de IL-11R conduce a una exacerbación de la enfermedad: ignición, desmielinización y neurodegeneración aumentadas. En cambio, un tratamiento por IL -11 reduce la severidad de los síntomas (mejora neurológica), la desmielinización y la ignición. Además, este tratamiento tiene un efecto escaso pero significativo sobre el número de oligodendrocitos. El IL-11 actúa reduciendo la muerte de los oligodendrocitos y estimulando su multiplicación mientras que reduce la proliferación de los glóbulos blancos y la producción de citoquinas proinflamatorias. El IL-11 ejerce pues a la vez un papel de protección de los oligodendrocitos y un papel antiinflamatorio.

La regulación por IL-11 representa un objetivo terapéutico en el tratamiento de las enfermedades desmielinizantes autoinmunes del SNC, como la esclerosis múltiple. La gradación de esta regulación podría permitir reducir e impedir el formación de nuevas lesiones reduciendo la respuesta inflamatoria, y reparar las lesiones pre-existentes gracias a su papel protector de oligodendrocitos.

Source : Gurfein Blake T., Zhang Yueting, Lopez Carolina B., Argaw Azeb Tadesse, Zameer Andleeb, Moran Thomas M., John Gareth R. *IL-11 regulates autoimmune demyelination. Journal of immunology, 2009, 183(7): 4229-40.*

### - El control de calidad para proteínas malformadas hace variar la respuesta de las células según el tipo de proteínas PLP1 transferidas en la enfermedad de Pelizaeus- Merzbacher.

Tipo de estudio: Fisiopatología  
Modelo de estudio: Células humanas HeLa  
Laboratorio: Dr. E. Swanton, Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad de Manchester, Manchester, el Reino Unido.

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher es debida a una mutación del gen PLP1 que codifica la proteína proteolípido 1 (PLP1), proteína principal de la mielina, conduciendo a una desmielinización del sistema nervioso central. Existe una gran variedad de mutaciones en el gen PLP1. Se establece que las mutaciones que codifican proteínas modificadas (para uno de los aminoácidos) conducen a unas formas clínicas más severas que las mutaciones que no conducen a la producción de proteína. Sin embargo, el grado de severidad de la enfermedad puede también variar según la modificación de proteínas. La modificación de un aminoácido en una proteína puede impedir su correcto repliegue en el retículo endoplásmico (RE) de la célula donde se retiene la proteína deformada, gracias a un sistema de control calidad. Las proteínas son entonces redirigidas aparte del RE y destruidas por la célula, acumulándose en el RE donde se vuelven tóxicas. En este último caso, la célula utiliza un mecanismo de defensa que mantiene un equilibrio entre la síntesis, el repliegue y la degradación de la proteína: la UPR por Respuesta a Proteínas mal plegadas. Si la célula no llega a restablecer el equilibrio, la activación prolongada del mecanismo UPR puede conducir a la muerte celular.

El objeto de este estudio es determinar si el grado de severidad de la enfermedad de

Pelizaeus-Merzbacher está vinculado a una variación del control calidad del RE según las distintas formas de proteína PLP1 transferida. Las observaciones ponen de manifiesto que las proteínas transferidas asociadas a una forma moderada por la enfermedad son rápidamente eliminadas del RE y no inducen respuesta UPR.

Parece que las proteínas transferidas asociadas a formas severas de la enfermedad resisten a la degradación, se acumulan en el RE e inducen una respuesta UPR. Parece que la velocidad a la cual las proteínas mutantes se eliminan del RE modulan la severidad de la enfermedad en función del nivel de activación de mecanismo UPR. Las estrategias que se destinan a facilitar la eliminación de las proteínas mutantes del RE representan una esperanza terapéutica no solamente para el enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher sino para otras enfermedades en cuáles de las mutaciones causan un mal repliegue de las proteínas en el RE.

*Source : Roboti Peristera, Swanton Eileithya, High Stephen. Differences in endoplasmicreticulum quality control determine the cellular response to disease-associated mutants of proteolipid protein. Journal of cell science, 2009, 122(21):3942-53.*

#### - Señalización celular por Notch1 y regulación de la maduración de las células precursoras de oligodendrocitos (CPOs) durante la remielinización.

Tipo de estudio: Remielinización.  
Modelo de estudio: Cultivo de astrocitos y oligodendrocitos humanos; ratones transgénicos en el que el gen que cifra para Notch1 se inactiva específicamente en los oligodendrocitos.  
Laboratorio: Dr. Gareth R. John, Departamento de Neurología, Facultad de Medicina del Monte Sinaí, Nueva York (NY), Estados Unidos.

Las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central como la esclerosis múltiple se asocia a un fallo de la conducción del impulso nervioso y una pérdida axonal. Al principio, un proceso de remielinización permite una recuperación funcional pero se vuelve a menudo deficiente a medida que la enfermedad progresa. La reparación de la mielina requiere la intervención del CPOs y es pues importante comprender los mecanismos que regulan el número, el reclutamiento y la maduración de estas células en las lesiones desmielinizadas. En el sistema nervioso central adulto, la respuesta del CPOs, a

raíz de una desmielinización, es controlado por varias vías de indicación, en particular, la vía Notch que limita la maduración del CPOs en oligodendrocitos productores de mielina y estimula su proliferación. No obstante, el papel de Notch1 en la remielinización de lesiones desmielinizadas quedan por dilucidar.

Para estudiar esta cuestión, se ha creado un modelo de ratón transgénico para el gen codificado para Notch1 inactivado en los oligodendrocitos. Cuando la vía de señalización Notch1 es activada en los astrocitos humanos, la maduración de CPOs es limitada. La inactivación de Notch1 en los ratones transgénicos conduce a una aceleración de la maduración de los oligodendrocitos en el desarrollo del sistema nervioso central. En ratones adultos desmielinizados experimentalmente, la inactivación de Notch1 permite una reparación acelerada de las lesiones desmielinizadas. La vía de indicación Notch1 se produce en la regulación del equilibrio entre la proliferación y la maduración del CPOs en el sistema nervioso central adulto. Permite la multiplicación de CPOs e inhibe su maduración en células productoras de mielina y la formación de mielina.

En los pacientes afectados por enfermedades desmielinizantes, la manipulación de la vía Notch1 podría permitir controlar el número de CPOs y su maduración, y así aumentar el potencial de remielinización.

*Source : Zhang Yueting, Argaw Azeb Tadesse, Gurfein Blake T., Zameer Andleeb, Snyder Brian J., Ge Changhui, Lu Q. Richard, Rowitch David H., Raine Cedric S., Brosnan Celia F., John Gareth R. Notch1 signaling plays a role in regulating precursor differentiation during CNS remyelination. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(45):19162-7.*

#### - Intercambios plasmáticos para tratar las crisis agudas de desmielinización del sistema nervioso central: Factores predictivos de mejora a 6 meses.

Tipo de estudio: Enfoque terapéutico.  
Temas de estudio: Pacientes afectados por desmielinización inflamatoria del sistema nervioso central (SNC).  
Laboratorio: Dr. A. Saiz, Servicio de Neurología, Hospital Clínico de Villarroel, Barcelona, España.

La plasmaféresis o intercambio plasmático, se utiliza para tratar el caso de las crisis agudas de esclerosis múltiple o de otros síndromes de desmielinización inflamato-



ria del SNC que no responden a las fuertes dosis de corticosteroides. Los factores predictivos de resultados a largo plazo relativos este tratamiento no se conocen. Los datos de 41 pacientes tratados por intercambio plasmático entre enero de 1995 y julio de 2007 han sido analizados. Estos enfermos estaban afectados por esclerosis múltiple (23), síndrome clínico aislado (2), enfermedad de Marburg (2), encefalomiелitis aguda difusa (7), enfermedad de Devic (4), neuritis óptica idiopática (2) y mielitis idiopática transversa (1).

El mecanismo de acción exacto del intercambio plasmático es desconocido pero se asocia a una mejora del estado clínico de los enfermos 6 meses después de una crisis aguda de desmielinización del SNC. Un tratamiento precoz por intercambio plasmático y una mejora de la salida del hospital son factores predictivos de mejora en 6 meses.

Source : Llufrí S., Castillo J., Blanco Y., Ramio-Torrenta L., Río J., Valles M., Lozano M., Estella M.D., Calabia J., Horga A., Graus F., Montalban X., Saiz Albert. *Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. Neurology, 2009, 73(12):949-53.*

#### - Cuantificación de modificaciones de mielina del sistema nervioso de vertebrados in vivo.

Tipo de estudio: Técnicas de imágenes médicas de la mielina.

Modelo de estudio: Rata con lesiones inducidas por lisolectina, modelo animal de desmielinización focal reversible.

Laboratorio: Dr. Yanming Wang y Pr Robert H. Miller, Servicio de las Ciencias Radiofarmacéuticas, Centro de Investigación en Imágenes, Departamento de Radiología, Universidad de Case Western Reserve, Cleveland, Ohio, EE.UU.

La mielinización es un proceso biológico fundamental en el desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados. La mielina aumenta la transmisión de los estímulos nerviosos a lo largo de los axones. Una mínima anomalía de mielina conduce a enfermedades neurodegenerativas adquiridas o hereditarias como las leucodistrofias. Actualmente, los estudios persiguen los tratamientos endógenos o exógenos de la desmielinización. Paralelamente a estos esfuerzos, aparece otro objetivo: detectar y cuantificar la mielinización in vivo. Esta es la razón por la que fue desarrollada una técnica de imágenes médica de mielina basada en la tomografía por emisión de

positrones o TEP. Las TEP son una técnica de imágenes cuantitativas muy utilizadas en los medios hospitalarios para la evaluación directa de los procesos biológicos a nivel molecular. Sin embargo, la falta de agente trazador para la mielina obstaculizó la utilización de las TEP para estudiar la mielinización en el sistema nervioso central. El Case Imaging Compound (CIC) es un nuevo trazador de la mielina capaz de cruzar la barrera hematoencefálica que se localiza preferentemente al nivel de las regiones mielinizadas del cerebro.

Después del marcaje del CIC al carbono 11, se realizaron TEP a distinto tiempo en la rata con lesiones inducidas por lisolectina. Los resultados ponen de manifiesto que existe una correlación entre la cantidad del agente trazador señalado y el nivel de desmielinización/remielinización. Estos estudios indican que, por primera vez, la CIC señalada al carbono 11 puede utilizarse como marcador de mielinización en imágenes médicas, permitiendo así el diagnóstico precoz, la clasificación y la evaluación de la eficacia de tratamientos que tienen por objetivo la reparación de la mielina.

Source : Wang Yanming, Wu Chunying, Caprariello Andrew V., Somoza Eduardo, Zhu Wenxia, Wang Changning, Miller Robert H. *In vivo quantification of myelin changes in the vertebrate nervous system. Journal of neuroscience, 2009, 29(46):14663-9.*

#### GLOSARIO:

- Astroglia reaccional: respuesta de los astrocitos a la ignición o a un traumatismo, proliferación e hipertrofia de los astrocitos.
- Barrera hematoencefálica: barrera que aísla parcialmente el sistema nervioso central de la circulación sanguínea para proteger las células nerviosas de influencias externas.
- Citoquina: proteína implicada en el desarrollo y la regulación del sistema inmunitario.
- Oligodendrocito: célula no nerviosa del sistema nervioso central que fabrica la mielina.
- Plasmaféresis o intercambio plasmático: técnica que permite separar el plasma de

un donante de sus glóbulos rojos e intercambiar este plasma con un sustituto. La plasmaféresis terapéutica, es utilizada para retirar anticuerpos, proteínas o toxinas de la circulación sanguínea del enfermo.

- **Retículo endoplásmico:** subcompartimento celular formado por una sola membrana envuelta sobre ella misma, representando el lugar principal para la síntesis y el montaje de proteínas membranas o proteínas secretadas por la célula.
- **Tomografía por emisión de positrón:** método de imágenes médicas que permiten medir en tres dimensiones la actividad metabólica de un órgano gracias a las emisiones producidas por los positrones resultantes de la desintegración de un producto radioactivo inyectado de antemano. (Fuente: Wikipedia).

#### PRIMER ENSAYO TERAPÉUTICO CON CÉLULAS MADRE EN LA ENFERMEDAD DE PELIZAEUS-MERZBACHER

Un ensayo clínico de fase I comienza en la Universidad de California en San Francisco (UCSF), Estados Unidos, patrocinado por la compañía de biotecnología StemCells, quién pondrá a prueba la seguridad y eficacia del Trasplante de células madre neurales en los niños con la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PMD).

En PMD, un gen defectuoso en el cromosoma X lleva a la insuficiencia de la mielinización de las fibras nerviosas en el cerebro, trastornos neurológicos y la muerte en las formas más graves de la enfermedad. En la actualidad, no existe un tratamiento eficaz para este tipo de leucodistrofia.

StemCells, Inc. La compañía de biotecnología que ha desarrollado el purificado de células madre neurales humanas en el centro de este ensayo clínico, completó un ensayo de Fase I en enero de 2009, en 6 pacientes con enfermedad de Batten, otra enfermedad rara, que fueron tratados de forma similar y notificaron los resultados positivos en términos de seguridad. El injerto y la supervivencia a largo plazo de las células en el cerebro también se han constatado.

El ensayo clínico para el PMD, que será dirigido por el profesor David Rowitch, jefe

de neonatología del Hospital de Niños de UCSF y miembro del Consejo Científico de la Fundación ELA, es el primer ensayo clínico con células madre neuronales diseñadas para tratar una enfermedad neurodegenerativa como resultado de una falta de mielina.

Cuatro pacientes de la forma connatal de PMD, la forma más severa de la enfermedad, serán inscritos en este estudio, que le permitirá:

1. Recibir injertos de células madre neurales por neurocirugía.
2. Recibir fármacos inmunosupresores durante nueve meses, para prevenir el rechazo de las células madre trasplantadas.
3. Ser objeto de seguimiento durante un año para evaluar la seguridad y tolerabilidad de las células injertadas, los efectos de la cirugía y la inmunosupresión, y para ver si los niños presentan signos clínicos de mejoría. Imágenes por resonancia magnética cerebral se llevará a cabo durante cuatro años más para evaluar cualquier problema asociado con las células.

El objetivo principal del ensayo de fase I, es probar la seguridad de las células trasplantadas. El objetivo secundario es determinar si las células ayudan a corregir la falta de mielina en los cerebros de los pacientes. Varias pruebas se utilizan en este estudio, incluyendo imágenes de resonancia magnética para monitorear la producción de mielina, los exámenes físicos que evaluarán a fondo la función neurológica y los informes de los padres.

Para ser elegible, los pacientes de los EE.UU. o los ciudadanos de Canadá que viven en América del Norte en exclusiva, deben cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Los niños con edades comprendidas entre seis meses a cinco años.
- Las pruebas genéticas confirman mutación genética PLP1.
- Reducción de la materia blanca del cerebro y del volumen en la RM.
- Confirmado el diagnóstico clínico del PMD connatal.
- Capacidad de la familia para cumplir con el seguimiento y las pruebas.
- Capacidad de la familia de comprender el estudio y dar su consentimiento para su hijo.

Los detalles completos de los criterios de inclusión y exclusión se pueden obtener del coordinador del estudio.



Todos los detalles de este ensayo clínico están disponibles en la web de la UCSF (<http://neonatology.ucsf.edu/nbri/pmd-trial/default.aspx>).

Para obtener más información sobre este estudio, comuníquese con el coordinador del estudio en California por teléfono al +1-800-793-3887 o envíarle un e-mail ([PMD@ucsfmedicalcenter.org](mailto:PMD@ucsfmedicalcenter.org)).

## ENSAYO DE TERAPIA GÉNICA PARA LA MLD

Próxima apertura de una experimentación clínica de la terapia génica para el tratamiento de la Leucodistrofia Metacromática (MLD) en el Instituto San Raffaele Telethon para la Terapia Génica (HSR-TIGET), en Milán.

El HSR-TIGET (<http://www.fondazione-sanraffaele.it>) fue fundado en 1995 entre los científicos del Instituto San Raffaele y la Fundación Telethon para la investigación y el tratamiento de enfermedades genéticas raras. El objetivo principal del Instituto es ser un centro de excelencia en todas las fases de la investigación, desde la básica hasta la clínica génica y la terapia celular, de la experimentación de nuevas estrategias terapéuticas en los modelos animales de la enfermedad sobre los ensayos clínicos en los pacientes. En particular, el notable esfuerzo se relaciona con el desarrollo de protocolos de terapia génica basada en el uso de células madre hematopoyéticas. El éxito terapéutico obtenido en el tratamiento de una forma grave de inmunodeficiencia congénita (ADA-SCID) representa hoy la demostración más convincente de la eficacia y seguridad de dicho enfoque.

La terapia génica se basa en el principio de que todas las enfermedades causadas por una alteración de un gen conocido se pueden curar mediante la inserción, a través de vectores virales, de una copia funcional del gen en las células enfermas del paciente. En el caso de la MLD, es problemático insertar el gen funcional en las células enfermas del sistema nervioso central y periférico por la inaccesibilidad de estos órganos. Sin embargo, es posible, mediante el uso adecuado de sistemas de transferencia génica, para corregir de una manera estable las células hematopoyéticas que se pueden transportar a continuación de la enzima funcional del sistema nervioso afectado. Para hacer realidad este objetivo, hemos elaborado una estrategia de terapia génica basada en el trasplante de células madre hematopoyéticas transducidas con un vector lentiviral

que contiene el gen humano normal de la arilsulfatasa A (ARSA), capaz de generar por su progenie diferenciada una fuente permanente de la enzima funcional para los tejidos afectados. Dicha estrategia, en muchos aspectos similares a los trasplantes de las células hematopoyéticas de donantes sanos, se establece como una alternativa de menor riesgo y más eficaz al trasplante alogénico, gracias al uso de autólogos, pacientes con células genéticamente corregida por medio de vectores lentivirales (que permiten una sobrefisiológica expresión de la enzima en las células hematopoyéticas).

La seguridad y la eficacia de este enfoque se han demostrado en los modelos pre-clínicos de la enfermedad, en los que se documentó la prevención y la corrección de los signos y síntomas de la patología después del tratamiento. A la luz de tales resultados, hemos implementado un protocolo clínico para la transferencia de tales estrategias terapéuticas para los pacientes MLD.

La experimentación clínica, ya aprobada por el Comité de Ética Institucional y la autorización definitiva de las autoridades italianas competentes, tiene como objetivo la evaluación de la eficacia y la seguridad del tratamiento en el estudio en una cohorte de 8 pacientes MLD.

El estudio es en un único centro, en abierto, no aleatorizado, en perspectiva, comparado con una población no-contemporánea de los controles de nuestros estudios clínicos de historia natural de la enfermedad. Como se esperaba de los criterios para la experimentación en pacientes pediátricos, el estudio es una fase I / II, por lo tanto frente a la evaluación no sólo de la seguridad, sino también de la eficacia del tratamiento. En base a tales indicaciones, se han definido los criterios de inclusión y los puntos finales del estudio. El reclutamiento de los pacientes es internacional.

El estudio incluirá a pacientes en edad pediátrica afectados de MLD, diagnosticados a través de los niveles de la actividad enzimática ARSA y / o al análisis genético, que cumplan las siguientes características:

- MLD Infantil tardía en fase pre-sintomática (en presencia de un caso índice en la familia);
- MLD Juvenil en fase pre-sintomática (en presencia de un caso índice en la familia) o en los primeros 6 meses desde la aparición de los síntomas.



El plan de tratamiento consta de cuatro fases:

- Transplante de médula ósea del paciente con el aislamiento de las células madre que se someterán a la transferencia del gen;
- La manipulación de las células y la transferencia del gen con el vector lentiviral;
- Acondicionamiento del paciente;
- Re-infusión de las células madre manipuladas.

Además de los puntos de seguridad final del tratamiento (relacionados con el régimen de acondicionamiento y al uso de los vectores lentivirales), vamos a evaluar como fin principal de eficacia los puntos de una mejora / estabilidad en los rendimientos motores 24 meses después del tratamiento, en comparación con las puntuaciones obtenidas en una cohorte de pacientes no tratados de edades similares, y un significativo aumento de la actividad ARSA en las células de los pacientes hematopoyéticos medidos 24 meses después del tratamiento, en comparación con los valores previos al tratamiento.

El seguimiento posterior al tratamiento se llevará a cabo en los tres años siguientes a la terapia génica, y se prevé un seguimiento adicional durante los 5 años siguientes al final del estudio.

Para más información:  
biffi.alessandra@hsr.it  
sessa.maria@hsr.it

#### UN FÁRMACO PARA LA EPILEPSIA SE DEMUESTRA EFECTIVO CONTRA UNA GRAVE ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA

Investigadores del IDIBELL demuestran que el ácido valproico es efectivo para tratar la adrenoleucodistrofia ligada al X, una enfermedad minoritaria que afecta a niños y adultos

Un grupo de investigadores del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) ha demostrado que el ácido valproico, un fármaco usado contra la epilepsia, es efectivo para tratar una enfermedad minoritaria neurodegenerativa: la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. El resultado de la investigación se ha publicado en la edición electrónica de la revista norteamericana Human Molecular Genetics. La adrenoleucodistrofia ligada al X es una enfermedad hereditaria que destruye la mielina (la sustancia blanca que

recubre los nervios) del sistema nervioso central o del periférico y produce alteraciones hormonales. La enfermedad es poco frecuente y afecta sólo a individuos de sexo masculino, aunque las mujeres portadoras también pueden manifestar algunos síntomas. Su incidencia es de un caso por cada 17.000 hombres. Es el tipo más frecuente de leucodistrofia y el principal desorden del peroxisoma (parte de la célula encargada de eliminar productos tóxicos).

La enfermedad se hizo famosa el año 1992 con la película 'El aceite de la vida' (Lorenzo's oil), protagonizada por Nick Nolte y Susan Sarandon.

#### Acumulación de ácidos grasos.

Los pacientes afectados por adrenoleucodistrofia ligada al X tienen una mutación genética que les impide degradar correctamente la grasa dentro de las células. Esto provoca la acumulación de ácidos grasos de cadena larga en sangre y en tejidos, especialmente en el cerebro y en la glándula suprarrenal, cosa que causa daños importantes.

La enfermedad se manifiesta en dos formas: una variante cerebral infantil fulminante que provoca la muerte en pocos años y una variante adulta (conocida con el nombre de adrenomieloneuropatía) que progresa más lentamente. La forma infantil está caracterizada por una desmielinización cerebral severa y neuroinflamación, mientras que la forma adulta presenta degeneración axonal (de los axones, la parte de las neuronas encargada de transmitir señales) sin neuroinflamación y afecta fundamentalmente la médula espinal. En los dos casos el origen de la enfermedad es el mismo, y se desconoce por qué se manifiesta de forma diferente según las personas.

La adrenoleucodistrofia ligada al X está provocada por una mutación en un gen llamado ABCD1, implicado en el transporte de ácidos grasos de cadena larga dentro de los peroxisomas de las células. En condiciones normales, el peroxisoma acorta los ácidos grasos de cadena larga y los prepara para que la célula los pueda metabolizar correctamente. La mutación del gen ABCD1 impide este proceso, de forma que los ácidos grasos de cadena larga se acumulan en los tejidos y en la sangre y provocan daños en las células nerviosas.

El único tratamiento que existe actualmente es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (médula ósea) de un donante compatible, aunque sólo funciona en



un número limitado de pacientes. La mayoría de afectados, especialmente quienes sufren la forma cerebral severa con adrenomieloneuropatía, no tienen cura.

### *Esperanza*

La investigación realizada por los investigadores del IDIBELL abre la esperanza al desarrollo de tratamientos contra la enfermedad. El estudio ha demostrado que el ácido valproico activa el gen ABCD2 (funcionalmente similar a ABCD1) y consigue corregir la oxidación y reducir los niveles de ácidos grasos de cadena larga. Los investigadores han probado la efectividad del fármaco en un ensayo clínico realizado con cinco pacientes.

La coordinadora del estudio, Aurora Pujol, jefe del grupo de Enfermedades Neuro-metabólicas del IDIBELL, e investigadora ICREA y CIBERER, destaca que "el ácido valproico es un tratamiento prometedor contra la adrenoleucodistrofia ligada al X, aunque todavía serán necesarios más estudios antes de su aplicación clínica habitual".

Además del IDIBELL, en el estudio publicado en Human Molecular Genetics han participado varios centros de investigación europeos (Center for Molecular Medicine de Colonia, Alemania; Institute of Neuropathology de Erlangen, Alemania; Instituto de Investigación Biomédica de Lleida; Universidad de Ghent, Bélgica; INSERM de París, y Emma's Children's Hospital de Amsterdam).

### *Quiénes somos*

El Instituto de investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) es un centro de investigación creado el año 2004 participado por el Hospital Universitario de Bellvitge, el Instituto Catalán de Oncología, la Universidad de Barcelona, y el Instituto de Diagnóstico por la Imagen. El IDIBELL está integrado en el parque científico de salud de l'Hospitalet de Llobregat, Biopol'H.

11 de marzo de 2010

### Referencia del artículo

Fourcade S\*, Ruiz M\*, Guilera C\*, Hahnen E, Brichta L, Naudi A, Portero-Otín M, Dacremont G, Cartier N, Wanders R, Kemp S, Mandel JL, Wirth B, Pamplona R, Aubourg P, Pujol A\*. Valproic acid induces antioxidant effects in X- linked Adrenoleukodystrophy. Hum Mol Genet. 2010 Feb 23. [Epub ahead of print].

\*Investigadores IDIBELL

### ENTREGA DE PREMIOS DE LA FUNDACIÓN FARMAINDUSTRIA.

La Fundación Farmaindustria ha celebrado su V entrega de los Premios a las Mejores Iniciativas de Servicio al Paciente. Con estos galardones se quiere rendir homenaje a este colectivo, a los pacientes, a sus familias y a todos aquellos que dedican su esfuerzo a contribuir a mejorar su calidad de vida de un modo u otro.

Por segundo año, la Asociación Española Contra la Leucodistrofia ha sido finalista de estos premios, este año en la categoría "Compromiso con la Investigación".



### CAMPAÑA 400 x 5

Con la Campaña 400 x 5, lanzada el pasado mes de noviembre, la Asociación Española Contra la Leucodistrofia premia a los socios que más socios nuevos han captado en las fechas comprendidas entre el 1 de diciembre de 2009 y el 20 de abril de 2010.

Estos son los ganadores!!!:

**PRIMER PREMIO:**  
Elena Rolanía Huertas. 47 socios.  
Alojamiento para 2 personas en Balneario o casa rural durante un fin de semana.

**SEGUNDO PREMIO:**  
Ana María González. 22 socios.  
Camiseta oficial del Real Madrid firmada por los jugadores.

**TERCER PREMIO:**  
Raquel Sevilla González. 21 socios.  
Cheque - Regalo de El Corte Inglés.

Con la colaboración de todos hemos conseguido alcanzar un total de 137 socios nuevos.

GRACIAS!!

¿Por qué 400x5?

Porque con una simple multiplicación obtendremos...

2000 voces que se unan para transmitir nuestra realidad

2000 razones que justifiquen cada subvención

2000 patrocinadores del proyecto mielina

2000 solicitudes de ayuda a la investigación

2000 firmas en favor de nuestras reivindicaciones

...porque nuestro capital social es nuestra mejor inversión

...y porque todas las ayudas son pocas para luchar contra las leucodistrofias



### III JORNADAS DE LEUCODISTROFIAS.

ELA-España ha organizado por segundo año consecutivo un programa de atención a pacientes con leucodistrofias y descanso a cuidadores principales, en instalaciones residenciales especializadas en la atención de enfermedades poco comunes.

Las personas afectadas (niños y adultos), han podido disfrutar de una semana de alojamiento y atención individualizada (atención sanitaria, atención psicológica, fisioterapia, hidroterapia, terapia ocupacional, apoyo escolar) en apartamentos totalmente adecuados a las necesidades de los pacientes (habitaciones con oxígenos, camas articuladas, grúas, baños adaptados, dietas individualizadas...).

Los familiares / acompañantes dispusieron de tiempo de ocio y descanso que pudieron alternar con actividades optativas de apoyo y atención propias del Centro (consultas con el médico rehabilitador, psicólogo, logopeda...).

Este programa se ha desarrollado en el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (Burgos), lugar que se configura como un centro avanzado en la promoción, desarrollo y difusión de conocimientos, experiencias innovadoras y métodos de atención a personas con enfermedades raras, y como centro de alta especialización en servicio de apoyo a familias y cuidadores y en servicios de prevención, promoción de la autonomía personal y participación social de las personas con dichas enfermedades.

De manera paralela ha tenido lugar los días 6 y 7 de mayo la III Jornada Nacional de Leucodistrofias.



ELA España, desarrolla estas Jornadas con el fin de acercar la información más relevante y los nuevos avances en investigación sobre leucodistrofias a las familias y afectados. Teniendo en cuenta las demandas sobre la necesidad de contar con un espacio participativo en el que poder plantear a los profesionales todas vuestras preguntas, en el presente año se ha elaborado un programa con mayor tiempo de coloquio, en el esperamos hayáis podido resolver vuestras inquietudes.

El programa desarrollado ha contado con la participación de los siguientes profesionales de referencia:

*Dra. Concha Sierra.* Neuropediatra Complejo Hospitalario de Jaén.

-Proceso y evolución en las leucodistrofias, "Dónde estamos y qué queremos conseguir"

-Deglución y gastrostomía.

*Dr. Enrique García Vena.* Neumólogo Complejo Hospitalario de Jaén.

-Procesos infecciosos – Prevención.

*Dr. Yerko Ivanovic Barbeito.* Médico Rehabilitador del CREER.

-Prevención y posibles tratamientos: Columna desviada, espasticidad, luxaciones de cadera...

*Dra. Aurora Pujol.* IDIBELL

-Terapia génica en ALD.

-Avances en investigación en AMN.

*Dr. James Garbern.* Department of Neurology and Center for Molecular Medicine and Genetics, Detroit Medical Center, Wayne State University School of Medicine.

-Ensayo clínico en PMD.

-Proceso evolutivo en adultos y portadoras.



## VIII CONGRESO DE CUIDADOS PALIATIVOS.

El pasado día 7 de mayo de 2010 la Asociación Española Contra la Leucodistrofia tuvo el honor de participar en el "VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos", que se celebró en el Palacio de Congresos de A Coruña.

ELA-España participó como Ponente en la actividad Mesa Redonda "Estándares de la Calidad Asistencial en Niños", con la conferencia titulada: "La visión del paciente: La Asociación Española Contra la Leucodistrofia".

Podemos presumir de haber compartido Mesa Redonda con:

- Elena Cata del Palacio (Hospital Univ. Niño Jesús. Madrid). Responsable.
- Ricardo Martino Alba (Hospital Univ. Niño Jesús. Madrid). Moderador.
- Jesús Lorenzo Payeras Grau (Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues, Barcelona). La unidad de Cuidados Paliativos pediátricos, una cuestión de calidad asistencial.
- Encarnación García Romera (Hospital Univ. Niño Jesús. Madrid). Aspectos organizativos desde la ética de calidad en los cuidados.
- Carolina del Rincón Fernández (Hospital Univ. Niño Jesús. Madrid). Atención psicológica del niño al final de la vida.

Gracias a este Congreso, pudimos acercar a los 1400 profesionales socio-sanitarios asistentes la realidad que nos rodea.

"Muchas familias muestran su frustración por la diferencia de trato entre pacientes, en función de las enfermedades que padecen. Las Unidades de Cuidados Paliativos deben integrarse en los cuidados del paciente oncológico y no oncológico, independientemente de que reciba una terapia o tratamiento dirigido a frenar la enfermedad o a mitigar los síntomas de la misma. Surgen necesidades diferentes en momentos diferentes y cada síntoma influye en el sufrimiento general".

Por ello, insistimos en recordar que "la atención debe incluir a toda la familia desde el primer ingreso, cuando el duelo asociado a la conciencia de la gravedad de la enfermedad aparece por primera vez, durante el ingreso y durante el duelo tras la muerte del niño" (Levetown et al. 2004).

## MERCADILLO EN SEGOVIA.

De nuevo, tenemos que agradecer a la familia Lucía- González su constante colaboración con la Asociación Española Contra la Leucodistrofia. Esta vez, han organizado un Mercadillo Solidario en la Cámara de Comercio de Segovia.

Gracias a la aportación de comercios, empresas y particulares, la sala de exposiciones de la Cámara se llenó de puestos para recaudar fondos en beneficio de la Asociación Española Contra la Leucodistrofia.



En la Inauguración del Mercadillo pudimos contar con la presencia de David Belenquer como Padrino de la Asociación.





### CAMPAÑA SOLIDARIA EN SACEDÓN (GUADALAJARA).

150 niños del C.P. La Isabela, de la localidad de Sacedón (Guadalajara) han participado de la campaña "Ponte tus Zapatillas y vence a la Enfermedad".

Esta campaña se completó con un mercadillo solidario en la plaza del pueblo, en el que se pusieron a la venta artículos de primera mano cedidos por empresas textiles y editoriales, así como artesanía y productos gastronómicos típicos de la zona, elaborados por la Asociación de Mujeres de Sacedón.



### Campaña Ponte tus Zapatillas en Cuenca.

250 niños del C.P. Fray Luis de León (Cuenca) han participado de la campaña "Ponte tus Zapatillas y vence a la Enfermedad".

David Belenguer, como Padrino de la Asociación, y Juan Ávila, Presidente de la Diputación Provincial de Cuenca, fueron los encargados de desarrollar el Dictado y dar el pistoletazo de salida a la carrera.



### CAMPAÑA SOLIDARIA EN PUENTE DEL ARZOBISPO (TOLEDO)

El C.P. Pedro Tenorio, de la localidad de Puente de Arzobispo (Toledo), desarrolló un Proyecto de Agrupación Intercentros de nombre "Juntos Podemos", que consistió en el desarrollo de una carrera y un rastrillo solidario en beneficio de la Asociación Española Contra la Leucodistrofia.





Nuestro hijo José Carlos tiene Adrenoleucodistrofia. Hasta los 5 años había sido un niño con los típicos catarrros, varicela y poco más. En septiembre de 2007 empezó a tener episodios de vómitos y diarreas que lo deshidrataban enseguida, y siempre estaba cansado, ojeroso y con la piel más morena que el resto de la familia. Después de 5 ingresos le diagnosticaron la enfermedad de Addison. Sus glándulas suprarrenales no funcionaban y necesitaba corticoides de por vida. En cuanto comenzó el tratamiento la mejoría fue instantánea. Volvía a tener la vitalidad de antes, engordo y perdió ese moreno de piel. Ojalá todo hubiera quedado en esto, pero los niños con Addison tienen unas probabilidades muy altas de padecer ALD. Carlos no tenía ningún síntoma neurológico así que nada nos hacía imaginar lo que vendría después. Los médicos le mandaron una cromatografía de ácidos grasos y salieron demasiado altos. Al buscar en internet Addison y ácidos grasos lo único que encontramos eran referencias al ALD. En ningún momento pensamos que unos vómitos pudieran derivar en esto, y los médicos no nos aclaraban mucho, es más, les molestaba que consultáramos en internet y les hiciéramos preguntas tan directas. Mandaron los resultados a Barcelona y allí confirmaron el diagnóstico. Carlos tenía ALD. El día que íbamos a buscar los resultados de Barcelona llevamos toda la información que encontramos sobre esta enfermedad. Aceite de Lorenzo, trasplante de médula, terapia génica...

Mientras uno de los médicos nos pedía calma, la que iba a ser su sustituta se nos ríe en la cara. Que había que esperar, que esa terapia génica no salía en ninguna revista médica, que había tiempo... Tiempo era lo que no teníamos. En ese momento empezamos a ver la falta de humanidad, de profesionalidad y de empatía de la mayoría de los médicos que trataron a Carlos. Pidieron una resonancia cerebral y Carlos comenzó a tomar aceite de Lorenzo y se le incluyó en el REDMO para la búsqueda de donante ya que en la familia ninguno éramos compatible.

En febrero de 2008, para los resultados de la resonancia, conocimos al neurólogo de Carlos. Habíamos oído hablar de él a través de la asociación y pensamos que estábamos en buenas manos. Pasamos a su consulta con los médicos de Metabolismo y en menos de dos minutos nos dijo que ya había daño cerebral (el proceso de desmielinización ya había empezado), que enviarían el historial al doctor Aubourg en París, y que pasáramos ya a la consulta de Metabolismo que él tenía que empezar su consulta. Fue tan tremendo el golpe que nos llevamos que no reaccionamos ante semejante falta de tacto. Lo que nos importó era que el historial iba a París, que era lo que nosotros queríamos. Días antes nos habíamos puesto en contacto con esta asociación y con padres en nuestra situación, y conseguimos más información en una hora que en todas las visitas médicas pasadas. Y por supuesto cariño, comprensión, resolución de dudas... Gracias Gema por el apoyo de esos días. En marzo el neurólogo nos comentó que el Dr. Aubourg quería otra

resonancia pasados 3 meses para comparar y ver como avanzaba la ALD y decidir que hacer. Todo esto sin Carlos en la consulta. El neurólogo nunca considero necesario conocer a su paciente. Tontos de nosotros confiamos ciegamente en que se le haría la terapia génica y nos estábamos preparando para ello. Si hubiéramos sabido entonces toda la información que los médicos españoles se guardaban, nuestro hijo hubiera contado con más de 4 meses de tiempo, que estamos seguros hubieran sido importantísimos para el trasplante de médula que hicimos después. A más tiempo, más daño cerebral y más secuelas. Nunca olvidaremos que ellos siempre nos decían que había tiempo, que había tiempo... Confiamos en que sabían lo que hacían y seguimos con las pruebas médicas esperando que pasaran los tres meses para repetir la resonancia. Y empezaron los problemas. No nos daban fecha para la prueba, pasaban los días y los médicos seguían con la monserga de que había tiempo y que ellos no podían hacer nada para que nos dieran fecha, que era cosa interna del hospital. Nosotros ya estábamos demasiado angustiados, se iban a cumplir los tres meses y la resonancia sin hacer. En agosto sólo se hacían las urgentes y nos plantábamos en septiembre, 5 meses después. Acabamos suplicándole al subdirector del hospital, llorándole, y en tres días la resonancia estaba hecha. Ninguno de los médicos de Carlos hizo nada por solucionar esto, y tiempo después comprendimos que ya daban por perdido a Carlos y para que se iban a molestar. ¿Pueden imaginar lo que es suplicar una prueba, sabiendo que de ella depende la vida de tu hijo y a nadie parece importarles? Se pudo mandar la resonancia a París, y el 18 de julio de 2008, nos llamó el neurólogo a casa. El Dr. Aubourg no consideraba apto a Carlos para la terapia génica, que el ALD avanzaba muy rápido y no se podía hacer nada. Que le diéramos calidad de vida mientras se pudiera. Cuando le dijimos que íbamos a su consulta inmediatamente, nos dijo que más de lo que nos había dicho por teléfono no nos iba a decir, que lo teníamos para lo que necesitáramos, ¡JA!, pero que no hacía falta que fuéramos. Esto dice todo sobre la calidad humana de este "señor" como médico y como persona. Entre las dos consultas y la llamada serían 10 minutos lo que nos dedico, y ya no hemos vuelto a saber de él. Carlos iba a morir y su escasísimo trabajo había terminado.

Escribimos al Dr. Aubourg pidiéndole que revisara de nuevo las resonancias, que seguro que se podría hacer algo. Su respuesta fue clara. En marzo ya le dijo al neurólogo de Carlos que no se podía hacer nada, y que hacer pasar a Carlos por un trasplante suponía acelerar el ALD y meterlo de golpe en la fase final de la enfermedad. En marzo ya sabían esto y nos lo ocultaron, según la doctora de Metabolismo para no hacernos sufrir. Estuvimos 4 meses esperanzados con la terapia génica, tiempo que podríamos haber dedicado a organizar antes el trasplante de EEUU. Jamás perdonaremos esto ni otras



muchas negligencias, que solucionaron con "es su palabra contra la nuestra".

Afortunadamente los padres contamos con internet y asociaciones donde realmente te informan. Supimos del Dr. Orchard y el Dr. Charnas y nos pusimos en contacto con ellos. Su amabilidad y profesionalidad nos sorprendió después del trato recibido. Conseguimos una cita con el Dr. Charnas en Lisboa, aprovechando que venía a unas conferencias. Necesitábamos copias de las resonancias para llevárselas y fue otra odisea conseguirlas. La contestación de la Dra. de Metabolismo fue que ya había perdido mucho tiempo en mandar el historial a París y que no iba a perder más tiempo ahora. ¿Cómo pueden tratar a los padres así? Tuvimos que oír que nunca les habíamos demostrado confianza. No les gustó que pidiéramos lo de París, pero cuando nombramos a los médicos americanos fue como soltar una bomba. Qué nos iban a engañar, a sacar el dinero, que no se podía hacer nada... Fuimos a Lisboa el 1 de septiembre y allí el Dr. Charnas, viendo las resonancias y a Carlos, (algo que nunca considero necesario el neurólogo español), nos dijo que estábamos a tiempo de un trasplante de médula, que mientras no hubiera manifestaciones físicas en el niño se estaba a tiempo. Un médico encantador que nos atendió en su hotel amablemente, sin cobrarnos nada y que nos devolvió la esperanza. Sabiendo que a partir de entonces médicos competentes se iban a ocupar de Carlos decidimos no ir a ninguna consulta más en Zaragoza, sólo a las analíticas rutinarias, y a las consultas de los endocrinos, los únicos que nos han tratado con profesionalidad y comprensión.

A finales de septiembre nos llegó el presupuesto para el trasplante en Minnesota y la certeza de contar con dos cordones compatibles. Necesitábamos un millón de dólares, adelantando el 80% antes de ir. El Dr. Orchard fue claro, no hacía falta que fuéramos allí. Se podía hacer el trasplante en España con su protocolo y estando en contacto con el equipo de trasplante español. No hubo manera. Aquí sólo se haría con un donante 100% compatible, algo que después de 4 meses en el REDMO no teníamos. Y además, después de hablar a través de la asociación con distintos médicos, nadie se iba a arriesgar. No nos quedo otra opción que salir a la calle y hacer pública nuestra situación y pedir la colaboración ciudadana para recaudar el dinero necesario.

El 2 de octubre de 2008 mandamos un correo explicando todo. En dos días nos llamaron de los periódicos, tv y radios. Los teléfonos no paraban de sonar y la gente empezó a ingresar dinero. El primer empujón fue de WURTH con 200.000€, una cantidad enorme que nos hizo comprender que podríamos lograrlo. Familiares, amigos y desconocidos empezaron a organizar festivales, teatros en colegios, partidos benéficos, reparto de huchas por comercios, carteles por todo Zaragoza gracias a UNIPOST... Fue impresionante. Conseguimos acudir al programa de Ana Rosa Quintana y en 4 semanas conseguimos el dinero necesario. Jamás podremos olvidar como nos ayudó todo el mundo, MIL GRACIAS A TODOS. La cita más "heavy" que tuvimos esos días fue

con los responsables de Sanidad del Gobierno de Aragón. Recibimos una contestación del Presidente del país diciendo que ellos no podían hacer nada y que nos remitían a los responsables de Sanidad de nuestra comunidad. Y estos responsables nos llamaron para aclararnos que no podían costear el tratamiento porque en España se estaba esperando a que apareciera un donante 100% para hacerlo. O sea, que había tratamiento y nos íbamos fuera de España porque queríamos. Todo muy legal y claro. Al menos tomaron nota del penoso trato médico recibido.

El 6 de noviembre salíamos hacia Minnesota dejando en casa a nuestra hija Silvia, sin saber cuanto tardaríamos en volver. Estuvimos allí 6 meses y Carlos fue sometido a un doble alotrasplante de médula. El primero no injerto y eso nos hundió, ya que salió bastante bien de la quimio, sin secuelas evidentes del ALD. Con la segunda quimio perdió visión periférica, audición y fuerza en la parte derecha del cuerpo. Hubo días en que lo veíamos tan mal que dudábamos de si habíamos hecho lo correcto. El segundo trasplante injerto al 100% y empezamos a notar mejorías en Carlos. Esto, unido al maravilloso trato recibido por todo el personal médico y enfermería, nos hizo comprender que habíamos hecho bien, que Carlos iba a vivir en las mejores condiciones posibles. Su recuperación después de las dos quimios fue asombrosa. Poco a poco, con la ayuda de los fisioterapeutas su pierna fue mejorando, lo que animo mucho a Carlos. Lo que peor llevo Carlos esos días es darse cuenta de que no podía seguir haciendo sus deberes, por la vista y su mano. Ahí se dio cuenta de lo que había cambiado. Se portó siempre como un valiente. Cuando estuvo lo suficientemente recuperado, los médicos nos dejaron volver a casa, con la certeza de que la enfermedad se había detenido, no avanzaba. En Minnesota dejamos un montón de amigos que estuvieron siempre con nosotros, familias de españoles que se preocuparon de que no nos faltará nunca nada y que psicológicamente fueron nuestra tabla de salvación. Gracias a todos ellos por hacer que nuestra estancia fuera lo menos dura posible. Volvimos a casa el 8 de mayo de 2009, con Carlos bastante mejor de lo que los médicos europeos auguraban, fue el comienzo de nuestra nueva vida. Desde mayo la recuperación de Carlos ha sido increíble. Carlos ha mejorado día a día. Vuelve a correr, está aprendiendo el lenguaje de signos, entendiendo casi todo lo que le dices si le vocalizas bien y despacio, y juega de nuevo con más niños.

Las Navidades pasadas volvimos a Minnesota para una revisión, todas las pruebas salieron bien y el ALD sigue parado e incluso con mejorías en las zonas dañadas.

Superar todo esto nos está costando mucho, y lo que más nos ayuda es ver reír a Carlos con su hermana; ver como se adaptado a su nueva situación con valentía.

Desde Zaragoza nuestro eterno agradecimiento a todo el mundo que nos apoyó, que nos ayudó a que Carlos siguiera con nosotros, y ojala más niños con ALD tengan la suerte que tuvimos nosotros en EEUU y puedan continuar con su vida. Gracias a todos, José, Eva, Silvia y José Carlos."



**ELA**  
Asociación Europea Contra la  
Leucodistrofia - España

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA  
LA LEUCODISTROFIA  
(ELA-ESPAÑA)

C.C. EL CERRO.  
C/MANUEL AZAÑA S/N  
28822 COSLADA (MADRID)  
91 297 75 49 / 91 298 69 69  
leuco@asoleuco.org /  
elaespana.aso@gmail.com  
www.elaespana.com