

## *Análisis del polimorfismo CD24<sup>v</sup> asociado a la progresión clínica de la esclerosis múltiple en un grupo de pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE*

Dircio Delgado Vidal,\* Plascencia-Álvarez Noel,† Chima Galán MC,‡  
Quiñones Aguilar S,§ González Gómez RI,|| Núñez Orozco L¶

### RESUMEN

**Introducción:** La esclerosis múltiple (EM) es la más frecuente de las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central en la que se ha reportado la asociación del polimorfismo CD24<sup>v</sup> con una progresión más rápida de la enfermedad. **Objetivo:**

1. Identificar la presencia del polimorfismo CD24<sup>v</sup> (en uno o ambos alelos) en los pacientes con esclerosis múltiple y en los controles. 2. Obtener las frecuencias alélicas del polimorfismo CD24<sup>v</sup> en los pacientes con esclerosis múltiple y en los controles.

3. Correlacionar los diferentes genotipos de CD24<sup>v</sup> con la evolución clínica de los pacientes con esclerosis múltiple. **Material y métodos:**

Se realizó un estudio transversal, abierto, con un total de 100 sujetos entre 18 y 65 años de edad: 50 con diagnóstico de esclerosis múltiple y 50 controles sanos. La determinación del polimorfismo CD24<sup>v</sup> se realizó por medio de PCR de punto final y fragmentos restrictivos de longitud polimórfica (RFLPs). Se compararon los resultados usando la prueba de Ji cuadrada.

**Resultados:** Se encontró la presencia del polimorfismo CD24<sup>v</sup> en 4% en alelos homocigotos. No hubo una correlación con la progresión de la enfermedad. **Conclusión:** Se requiere una muestra más grande de sujetos con EM para descartar o comprobar la asociación del polimorfismo CD24<sup>v</sup> con la progresión de la esclerosis múltiple en pacientes mexicanos.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, asociación, polimorfismo CD24<sup>v</sup>.

**CD24<sup>v</sup> polymorphism associated with clinical progression of multiple sclerosis in a patient group Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE**

### ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is the most frequent demyelinating disease of central nervous system, in which previous reports found an association between the polymorphisms of CD24 and the progression of the disease. **Objectives:** To identify the polymorphism of CD24 in MS patients and their controls; to get the allelic frequency of CD24<sup>v</sup> polymorphism in patients with MS and controls; to associate the different CD24<sup>v</sup> genotypes with the clinical evolution of patients with MS. **Material and methods:** Transversal, opened study, with 50 subjects and 50 controls between 18 and 65 years old. We use PCR and restriction fragment long polymorphism (RFLPs) techniques for CD24<sup>v</sup> polymorphism determination. We compared the results using the Chi square test. **Results:** We found the CD24<sup>v</sup> polymorphism in 4% of homocystotic alleles. We did not find any association between the presence of the polymorphism and the progression of MS. **Conclusion:** It is necessary a bigger sample of subjects with MS to confirm or not the presence of CD24 protein mutation in Mexican people with MS.

**Keys works:** Multiple sclerosis, association, polymorphism, CD24<sup>v</sup>.

### INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es un padecimiento crónico y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC).<sup>1</sup> Las tasas de prevalencia de la EM varían de una zona geográfica a otra; en los países con una población caucásica se calcula la prevalencia más alta, de 64.7 por 100,000 habitantes.<sup>2</sup> En México se ha estimado una prevalencia de 13 a 20 por 100,000 habitantes.<sup>3</sup> La edad de inicio varía en los 20 y 50 años y es más frecuente en mujeres con una relación 2:14. Las manifestaciones clínicas de la EM son variadas en su forma de presentación,

duración y severidad; los datos más frecuentes son déficit motor, sensitivo y cerebeloso, afección de nervios craneales, alteraciones autonómicas y psiquiátricas.<sup>4,5</sup> El diagnóstico clínico es difícil; sin embargo, existen pruebas que ayudan al diagnóstico definitivo, como el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR), potenciales evocados y resonancia magnética (RM) aplicando con todos ellos los criterios de McDonald:<sup>6-11</sup> (Tabla 1).

Clínicamente, la EM puede clasificarse en cuatro presentaciones:

1. Recurrente-remitente (85%).
2. Primariamente progresiva (10%).
3. Secundariamente progresiva.
4. Progresiva recurrente.<sup>1</sup>

La evolución de la enfermedad orienta hacia el pronóstico, pero, en general, se considera que es malo a lar-

\* R3 de Neurología. CMN 20 de Noviembre.

† Médico Especialista en Neurología Adultos. CMN 20 de Noviembre.

‡ Médico Genetista Adscrito al Servicio Médico de Genómica. CMN 20 de Noviembre.

§ Médico Especialista en Neurología. CMN 20 de Noviembre.

|| Residente del Servicio de Neurología. CMN 20 de Noviembre.

¶ Jefa del Servicio de Neurología. CMN 20 de Noviembre.

Tabla 1  
Criterios de McDonald

Presentación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico de EM.
<i>Dos o más brotes, evidencia objetiva de 2 o más lesiones</i>	<i>Ninguno</i>
<i>Dos o más brotes, evidencia objetiva de una lesión</i>	<i>Con diseminación en espacio</i> a) Demostrado por RM o b) > 2 lesiones en RM compatibles con EM y LCR (+), o c) Esperar un nuevo brote en un sitio diferente.
<i>Un brote, evidencia objetiva de 2 o más lesiones</i>	<i>Diseminación en tiempo</i> a) Demostración por RM, o b) Esperar un segundo brote,
<i>Un brote, evidencia objetiva de una lesión (síndrome clínicamente aislado)</i>	<i>Diseminación en espacio</i> a) Demostrado por RM, o b) 2 o más lesiones en la RM compatible con EM y LCR (+) y
<i>EDSS 05 A 9.5</i>	<i>Diseminación en tiempo</i> a) Demostrado por RM, o b) Esperar un segundo brote
<i>EDSS progresiva:</i> Un año de enfermedad progresiva	<i>Dos de los siguientes tres:</i> a) RM alterada: <ul style="list-style-type: none"><li>• 9 lesiones en T2, o</li><li>• &gt;lesiones en T2 + PEV (+)</li></ul> b) RM de ME (+): lesiones en T2 focales c) LCR8(+): <ul style="list-style-type: none"><li>• BOC IgG por isolectroenfoque, o</li><li>• Índice de IgG elevado, o Ambos.</li></ul>

**ME:** Médula espinal. **PEV:** Potenciales evocados visuales. **BOC:** Bandas oligoclonales. **IgG:** Inmunoglobulina G.

go plazo con gran discapacidad durante su evolución, y se evalúa con la escala de Kurtzke (Expanded Disability Status Scale, EDSS)<sup>12</sup> (Tabla 2).

La sobrevida de los pacientes es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad y la mayor mortalidad se ubica entre los 55 y 64 años.<sup>2</sup> Actualmente, el tratamiento de la EM está basado en suprimir y modificar la respuesta autoinmune.<sup>13</sup> La EM se caracteriza por la aparición de lesiones focales desmielinizantes en la sustancia blanca, con tendencia a coalescer, suelen ser múltiples y estar distribuidas por todo el SNC, con disposición perivenular, pero pueden aparecer también en la sustancia gris.<sup>1</sup> En las lesiones agudas de la EM se detectan células T colaboradoras (CD4) y una expresión anómala de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en macrófagos y astrocitos. Existe además activación de las células B, que dan lugar al hallazgo característico de las bandas oligoclonales en el LCR. En individuos predispuestos, las células T autorreactivas son activadas por un factor sistémico o local (p. ej. infección viral), pasando selectivamente la barrera hematoencefálica que al ser expuestas a su autoantígeno, inician una reacción inflamatoria. La etiología de la EM no se conoce, pero se piensa que intervienen muchos factores, con un fuerte componente genético de acuerdo con estudios

poblacionales que han estimado un riesgo incrementado para el desarrollo de la enfermedad, pues el riesgo en un familiar de primer grado se considera de 10 a 15 veces mayor que el de la población general y el índice de concordancia en gemelos monocigotos es de 30%.<sup>14</sup> Por otra parte, se han invocado como factores causales-precipitantes a varios agentes infecciosos relacionados con infecciones virales exantemáticas y respiratorias,<sup>15</sup> como los virus de la familia de los herpes virus.<sup>16</sup> Se cree que la susceptibilidad a esta enfermedad desmielinizante depende de un control poligénico y se ha demostrado una asociación definitiva y significativa a los antígenos de histocompatibilidad de clase II, como son HLA-DR y HLA-DQW.<sup>17</sup> Recientemente se ha reportado que la CD24, una proteína glicosilfosfatidilinositol (GPI)<sup>18</sup> se expresa en células T activadas, células B, macrófagos, células dendríticas y células presentadoras de antígenos en el SNC, cuyos anticuerpos se han usado para estudiar la diferenciación de los linfocitos T y B en el tejido nervioso.<sup>19</sup> Al parecer, la expresión de CD24 en las células T es necesaria para su proliferación y homeostasis,<sup>20</sup> coestimula la expansión clonal de las células T,<sup>21</sup> interactúa con CD171, suprime el sobrecrecimiento neuronal,<sup>22</sup> y modula la unión de VLA-4 con VCAM-1 o fibronectina,<sup>23</sup> necesaria para la migración de las células T al SNC. La

**Tabla 2**  
**Expanded Disability Status Scale**

• <i>Examen neurológico normal.</i>	0
• <i>No hay discapacidad, signos mínimos al examen.</i>	1
• <i>Mínima discapacidad.</i>	2
• <i>Mínima discapacidad completamente ambulatorio.</i>	3
• <i>Completamente ambulatorio sin ayuda por lo menos durante 12 horas al día, a pesar de discapacidad relativamente severa. Puede caminar sin ayuda 500 metros.</i>	4
• <i>Completamente ambulatorio sin ayuda la mayor parte del día, capaz de laborar un día completo, puede presentar algunas limitaciones o requerir asistencia mínima en algunas actividades. Discapacidad relativamente severa. Puede caminar sin ayuda 300 m.</i>	4.5
• <i>Puede deambular sin ayuda 200 metros. La discapacidad interfiere con las actividades diarias.</i>	5.0
• <i>Puede deambular 100 metros. Las discapacidades limita las actividades de la vida diaria.</i>	5.5
• <i>Requiere apoyo unilateral constante(bastón o muletas) para caminar 100 metros con o sin descanso.</i>	6.0
• <i>Requiere apoyo unilateral constante(bastón o muletas) para caminar 20 metros sin descanso.</i>	6.5
• <i>Incapaz de caminar más de 5 metros aun con ayuda. Puede transportarse en silla de ruedas y permanecer activo durante 12 horas.</i>	7.0
• <i>Incapaz de avanzar unos pasos. En silla de ruedas, aunque puede movilizarse por sí mismo puede requerir un silla motorizada para las actividades del día.</i>	7.5
• <i>Se encuentra en cama, en silla o silla de ruedas, pero puede permanecer fuera de cama gran parte del día, mantiene la capacidad de autocuidado, puede utilizar bien los brazos.</i>	8.0
• <i>Se encuentra en cama la mayor parte del día, mantiene alguna capacidad de cuidado personal.</i>	8.5
• <i>Limitado a estar en cama, puede comunicarse y comer.</i>	9.0
• <i>Incapaz de comunicarse efectivamente o comer/deglutir.</i>	9.5
• <i>Muerte por EM.</i>	10.0

proteína CD24 está codificada por un gen localizado en 6q21. Zhou encontró que el polimorfismo de nucleótido sencillo (SNP) CD24<sup>v</sup>, se asocia con mayor susceptibilidad y con una progresión más rápida de la EM en pacientes estadounidenses.<sup>24,25</sup> Si el polimorfismo de CD24<sup>v</sup> en el gen CD24 se encuentran asociado con la disfunción neurológica y la evolución clínica de los pacientes mexicanos con EM, los resultados de la investigación podrán ser utilizados para implementar medidas diagnósticas y de tratamiento con el propósito de mejorar la condición clínica y la calidad de vida de los pacientes con EM.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto con pacientes de la Consulta Externa del Servicio de Neurología y pacientes sanos que acudan a donación al banco de sangre del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. En el grupo de estudio se incluyeron mujeres y hombres de 18 a 65 años de edad con el diagnóstico de esclerosis múltiple, de acuerdo con los criterios de McDonald. El grupo control estuvo formado por individuos no relacionados, sanos, mujeres y hombres, nacidos en la República Mexicana,

con padres y abuelos nacidos en México. Se excluyeron a quienes contaban con antecedentes de enfermedad autoinmune y/o neurológica.

Previo consentimiento informado, a los pacientes seleccionados se les tomó una muestra de 3 mL de sangre periférica, para la extracción de DNA de acuerdo al siguiente procedimiento:

### Primera fase:

1. Transferir 500 µL de sangre total en un microtubo de 1.5 mL, adicionar 500 µL de solución de lisis y mezclar en vortex.  
Incubar durante 30 min a 4 °C.
2. Centrifugar a 14,000 RPM por 2 min y decantar el sobrenadante.
3. Lavar con 1 mL de solución de lisis y resuspender el botón.
4. Centrifugar nuevamente a 14,000 RPM por 2 min y decantar el sobrenadante.
5. Adicionar 1 mL de solución salina y resuspender.
6. Centrifugar otra vez a 14,000 RPM por 2 min y decantar el sobrenadante.

Tabla 3  
Secuencia de oligonucleótidos para la amplificación de CD24

Oligonucleótidos	Dirección	Secuencia
Sentido	5' - 3'	TTG TTG CCA CTT GGC ATT TTT GAG GC
Antisentido	3' - 5'	GGA TTG GGT TTA GAA GAT GGG GAA A

Tabla 4  
Condiciones del PCR

Condición	Tiempo	Temperatura (°C)
Precalentamiento	5 min	94
Desnaturalización	60s	94
Alineamiento	60s	50
Elongación	60s	72
35 ciclos		
Extensión final	5 min	72

7. Resuspender el botón en 570  $\mu$ L de NaCl 5.0 mM y agregar 40  $\mu$ L de SDS al 10%.
8. Agitar por 5 min, añadir 200  $\mu$ L de NaCl saturado y mezclar.
9. Centrifugar a 14,000 RPM por 10 min.
10. Recuperar la fase líquida.
11. Adicionar 600  $\mu$ L de cloroformo-alcohol isoamílico 49:1 y agitar por 2 min.
12. Centrifugar a 14,000 RPM por 6 min.
13. Transferir la fase superior a un frasco con 5 mL de etanol absoluto frío (-20 °C).
14. Almacenar toda la noche (o 2 h) a -20 °C.

#### Segunda fase:

1. Con la micropipeta tomar cuidadosamente el DNA, transferirlo a un microtubo de 0.5  $\mu$ L que contiene 400  $\mu$ L de etanol al 70% y centrifugar a 14,000 RPM por 6 min.
  2. Decantar el etanol y secar el DNA a temperatura ambiente.
- Resuspender el botón con 100  $\mu$ L de agua o TE (10:1).

El fragmento de DNA que contiene el polimorfismo CD24<sup>v</sup> (el cambio de una timina por citosina en la posición 226, de la región codificante del exón 2) se amplificó por PCR. Los oligonucleótidos y condiciones de la reacción se muestran en las tablas 3 y 4.

Los productos de PCR se colocarán en un gel de agarosa al 2% teñido con BrEt (bromuro de etidio) a una concentración menor de 5  $\mu$ g/ $\mu$ L y se separarán en base al desplazamiento del DNA cargado negativamente en un campo eléctrico. El tamaño del fragmento es-

perado es de 453 pares de bases y podrá observarse en un transiluminador de luz ultravioleta.

El cambio de T por C produce un sitio de corte para la enzima de restricción *Bst*XI en el nucleótido 215, lo que permite diferenciar dos alelos (normal y polimórfico) mediante el análisis de fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP's). Para lo cual se colocará el producto de PCR y la enzima de restricción *Bst*XI en un microtubo, para su incubación a 50° durante 16 horas. Los productos digeridos se separarán en un gel de agarosa al 2.5%. El alelo polimórfico C226 estará cortado en dos fragmentos (de 317 y 136 pares de bases), mientras el alelo T226 (normal) será resistente al corte. La combinación de los dos tipos de productos indica la heterocigocidad en el sujeto estudiado, mientras que la presencia del polimorfismo en ambos alelos indica homocigocidad.

Para comparar los resultados se utilizó la prueba de Ji cuadrada usando el programa SPSS.

## RESULTADOS

De los 100 pacientes que se incluyeron, 50 en el grupo de estudio y 50 en el grupo control, sólo en dos pacientes con diagnóstico de EM se encontró el genotipo TT (timina-timina) en la posición 226 del gen CD24<sup>v</sup> (polimorfismo CD24<sup>v</sup> en estado homocigoto) y en 46% se encontró el polimorfismo en estado heterocigoto, genotipo CT. Comparado con el 0 y 40% de los genotipos homocigoto mutante y heterocigoto, respectivamente, en el grupo control (Tabla 5 y Figura 1).

No se encontró diferencia significativa entre las proporciones genotípicas del polimorfismo CD24<sup>v</sup> entre los grupos de estudio ( $\chi^2 = 0.36720$  con  $p < 0.05$ ).

Tampoco se encontró diferencia entre las proporciones del polimorfismo CD24<sup>v</sup> entre los dos grupos. En el grupo de pacientes 73% presentó el alelo silvestre y 27% el polimorfismo, mientras que en el grupo testigo se encontró 80% y 20%, respectivamente. El valor de Ji-cuadrada es de 1.36281  $p < 0.05$  sin significancia estadística (Tabla 6 y Figura 2).

Con respecto a la progresión del padecimiento, encontramos 17 pacientes con un genotipo homocigoto silvestre, 17 heterocigotos y dos homocigotos mutantes, con un puntaje de 0 a 4.5 en la EDSS. Con una evaluación de 5 a

**Tabla 5**  
Proporciones genotípicas de CD24<sup>v</sup> en pacientes y controles

Genotipo	Pacientes con EM	Controles
Homocigoto silvestre	25 (50%)	30 (60%)
Heterocigoto	23 (46%)	20 (40%)
Homocigoto Mutante	2 (4%)	0

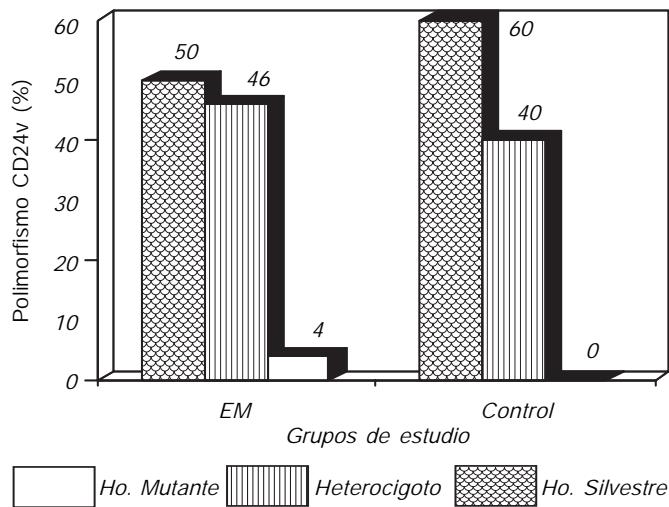


Figura 1. Porcentajes del polimorfismo CD24v.

**Tabla 6**  
Proporción alélica de los grupos

Alelos	Pacientes con EM(%)	Controles (%)
Silvestre.	73	80
Mutante	27	20

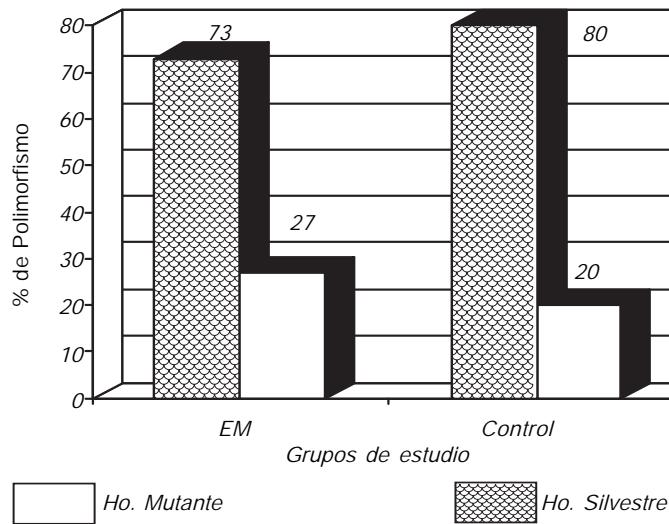


Figura 2. Porcentaje de presentación del polimorfismo.

**Tabla 7**  
Proporciones genotípicas de acuerdo al EDSS.  
Relación del genotipo con la EDSS

Genotipo	EDSS 0 a 4.5	EDSS 5 a 9.5
Homocigoto silvestre CC	17	8
Heterocigoto CT	17	6
Homocigoto mutante TT	2	0

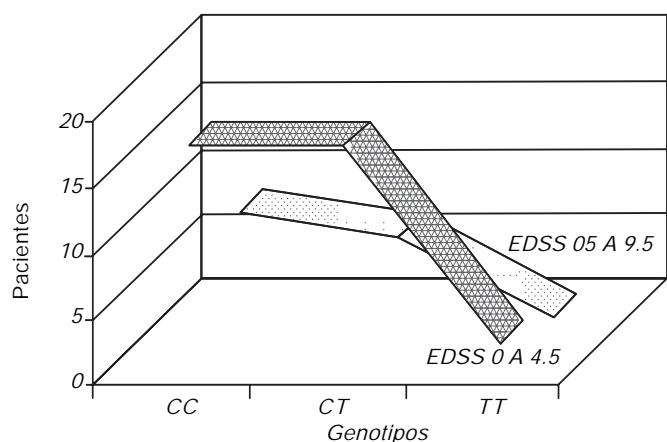


Figura 3. Relación del polimorfismo con EDSS.

9.5 de la misma escala, ocho homocigotos silvestre, seis heterocigotos y cero homocigotos mutantes. No encontramos asociación entre la proporción genotípica y progresión del padecimiento ( $p < 0.05$ ) (Tabla 7 y Figura 3).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que 4% de los pacientes con EM presentaron el polimorfismo CD24<sup>v</sup> en estado homocigoto y 46% heterocigotos, mientras que el grupo control no mostró diferencia en la presentación del polimorfismo. En la literatura internacional se ha reportado la presencia del polimorfismo en 50% de los pacientes con EM que tienen cinco años de progresión y un EDSS de 6 o más.<sup>19</sup> Nuestros resultados son preliminares y es necesario incrementar el número de sujetos para determinar la verdadera frecuencia del polimorfismo en los pacientes mexicanos con esclerosis múltiple y si está asociada o no con un mayor riesgo de discapacidad.

El estudio de variantes genéticas asociadas con la predisposición, evolución y pronóstico de enfermedades complejas como la esclerosis múltiple, ha mostrado resultados diversos entre grupos poblacionales, que resultan de utilidad para la población que se determine genéticamente susceptible.

## CONCLUSIÓN

1. En esta muestra no se encontró una relación entre la mutación de la proteína CD24 en pacientes con EM y el grado de discapacidad.
2. Es necesario incrementar el número de sujetos con la finalidad de confirmar o descartar esta relación.

## REFERENCIAS

1. Montalvan J, et al. Enfermedades desmielinizantes. 14a. Ed. En: Farreras R (ed.). Medicina Interna. Edit. Harcourt, 2002. cap 12. p. 845-853.
2. Kurtzke JK. Epidemiology of multiple sclerosis. In: Koetsier (ed.), Demyelinating Diseases. Ed. J.C.; 1995, p. 259.
3. Corona T, Rodríguez JL. Multiple sclerosis in Mexico: epidemiology and clinical findings in the Nacional Institute of Neurology and Neurosurgery. Mexico. Neurology 1996; 11: 170-3.
4. Porras BM, Núñez OL, Plascencia N, Quiñones S. Esclerosis múltiple. Rev Mex Neuroci 2007; 8(1): 58-66.
5. García-Pedroza F. Neuroepidemiología de la Esclerosis múltiple. En: Núñez Orozco L (Ed). El manejo integral de la esclerosis múltiple, 1<sup>a</sup>. Ed, México. Edit. Prado. 2003. p. 7-18.
6. Wang L, et al. A Dinucleotide Deletion in CD24 confers protection against autoimmune diseases. Plos Genetics 2007; 4(3): 508-17.
7. Poser Cm, Paty dw, Scheimberg I, McDonald WI, Davis Fa, Ebers Gc, et al. New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227-31.
8. Investigación para la salud. 8a. Ed. En: Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. México: Ed. Porrúa; 1994, p. 40-3.
9. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. World Medical Association declaration of Helsinki 1999; 42(6): 635-97.
10. Declaración internacional sobre los datos genéticos humanos. Octubre 2003. <http://www.unesco.org>.
11. Polman, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Revisions to the McDonald Criteria. Annals of Neurology 2005; 58: 840-6.
12. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in Multiple Sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-52.
13. Rizvi Sa, Ngius Ma. Current approved options for treating patients with Multiple Sclerosis. Neurology 2004; 63(Suppl. 6): S8-S14.
14. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of Multiple Sclerosis. Nature 1999; 399(6738): a40-7.
15. Johnson RT. Viral aspects of multiple sclerosis. In: Demyelinating diseases. Edit. J.C. Koitser; 1995, p. 319-21.
16. Martin C, et al. Seven human herpes viruses by Polymerase Chain Reaction in CSF and blood from patients with Multiple Sclerosis and optic neuritis. Acta Neurol Scand 1997; 95: 280-3.
17. Kelly Ma, Jacobs Kh, Penny Ma, Mijovic Ch, Nighingales Barnett Ah, Francis Da. An investigation of HLA-encoded genetic susceptibility to Multiple Sclerosis in subjects of Asian Indian and Afro-Caribbean ethnic origin. Tissue antigens 1995; 45: 197.
18. Springer T. Monoclonal xenogeneic antibodies to murine cell surface antigens. Eur J Immunol 1978; 8: 539-51.
19. Rougon G, et al. The murine heat-stable antigen: a differentiation expressed in both the hematolymphoid and neural cell lineages. Eur J Immunol 1991; 21: 1397-402.
20. Liu Y, Zheng P. CD24: a Genetic Checkpoint in T Cell Homeostasis and Autoimmune Diseases. Trends in Immunology 2007; 7(28): 315-20.
21. Bai XF, et al. CD24 Controls Expansion and Persistence of Autoreactive T cells in the Central Nervous System during experimental autoimmune encephalomyelitis. J Exp Med 2004; 200: 447-58.
22. Kleene, R, et al. The neural recognition molecule I1 is a sialic acid-binding lectin for CD24, which induces promotion and inhibition of neurite outgrowth. J Biol Chem 2001; 276: 21656-63.
23. Hahne M, et al. The heat-stable antigen can alter very late antigen 4-mediated adhesion. J Exp Med 1994; 179: 1391-5.
24. Zhou Q, et al. Regulation of the stability of the heat-stable antigen MRA by interplay between two novel cis-elements in the 3'untranslated region. Mol Cell Biol 1998; 18: 815-26.
25. Zhou Q, et al. CD24 is a genetic modifier for risk and progression of Multiple Sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 25(100): 15041-6.
26. Hafler D. Multiple sclerosis. The Journal of Clinical Investigation 2004; 6(113): 788-95.



**Correspondencia:** Dr. Dircio Delgado Vidal  
Av. Félix Cuevas No. 540 Esq. Coyoacán,  
Col. Del Valle  
Deleg. Benito Juárez, C.P. 03229