

MECANISMOS PATOGENICOS IMPLICADOS EN LA VULNERABILIDAD SELECTIVA DE MOTONEURONAS EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.

Josep E. Esquerda Colell, Universitat de Lleida, Facultat de Medicina, Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Unitat de Neurobiologia Cel.lular, Montserrat Roig 2, 25008 Lleida.

La esclerosis lateral amiotrónica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa devastadora y enigmática que afecta selectivamente a las neuronas de la vía motora voluntaria situadas en la corteza cerebral, el tronco del encéfalo y el asta anterior de la médula espinal. Se manifiesta inicialmente por una parálisis focal que se extiende de forma imparable hasta causar la muerte, generalmente, en pocos años desde la aparición de los primeros síntomas y por fracaso respiratorio. En la inmensa mayoría de casos (90%) la ELA se presenta de forma esporádica siendo, solo un 10% de ellos, de carácter familiar. En aproximadamente un 20% de estos últimos la enfermedad está vinculada a mutaciones variadas del gen que codifica para la Cu-Zn superóxido dismutasa (SOD-1) que se heredan de forma autosómica dominante. Los animales transgénicos que sobre-expresan la SOD-1 humana mutante desarrollan una enfermedad neuromuscular semejante a la ELA que constituye el principal modelo experimental de la enfermedad actualmente disponible. En los últimos años, el trabajo con estos animales ha aportado un progreso muy destacable en el conocimiento de los mecanismos patogénicos implicados en ELA y ha facilitado la realización de ensayos con presumibles agentes terapéuticos. Además del defecto genético en la SOD 1 (ALS1), más recientemente se han identificado nuevos genes implicados en otras formas de ELA familiar como son: ALS2 que codifica para alsina, una proteína que contiene dominios con homología Rab/rho-GEFs y probablemente implicada en el tráfico intracelular de vesículas; ALS4 que codifica para senataxina con presumible implicación en el procesamiento de mRNAs; ALS8 que codifica para VAMPB (*vesicle-associated membrane protein B*), proteína reguladora del transporte vesicular y también, mutaciones en el gen que codifica para la dinactina que es un componente del complejo dyneina importante en el mecanismo de transporte axonal retrógrado. También existen perfiles genéticos no directamente asociados a la enfermedad pero que modifican bien sea su fenotipo o la susceptibilidad a padecerla como son aquellos que están asociados a una reducción en la expresión del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) o de angiogenina (ANG) factores ambos promotores de la angiogénesis.

A pesar de estos y otros notables descubrimientos, los mecanismos que subyacen a la degeneración y pérdida selectiva de las motoneuronas son básicamente desconocidos y, desgraciadamente, los neurólogos carecen de tratamiento alguno para controlarla. Por ejemplo, se ignora el mecanismo por el cual la SOD-1 mutada desencadena la enfermedad aunque se sabe que, sorprendentemente, no basta con su expresión en neuronas ya que es necesario también que la mutación se exprese en células no neuronales para que la enfermedad se desarrolle completamente.

En relación a la forma esporádica de ELA –la más común– estado actual de nuestro conocimiento es todavía peor si lo comparamos con la forma familiar. No obstante, es posible que existan factores comunes que contribuyen al daño de las motoneuronas en ambas formas. Entre ellos, cabe destacar como particularmente relevantes a la excitotoxicidad mediada por glutamato, la respuesta neuroinflamatoria con activación microglial, y los fenómenos autoinmunitarios cada uno de los cuales será discutido durante la presentación.