

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA MISMA

María Flores Gómez¹, Germán Domínguez Vías^{1,2} ✉

¹Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada (Campus de Ceuta, España).

²Área de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz (España)

✉ Autor de correspondencia: germandv@go.ugr.es



INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la enfermedad neurodegenerativa más letal conocida hasta ahora. La enfermedad se caracteriza por la degeneración y la muerte de las motoneuronas (MNs) de la médula espinal, el tronco del encéfalo y la corteza motora. Tiene un curso generalmente lento, aunque esto depende de la zona del sistema nervioso en la que se inicie la afectación degenerativa. Actualmente hay descritas diferentes alteraciones que se engloban dentro del término ELA: ELA1 a ELA8, ELA con demencia frontotemporal (ELA-DFT) y ELA-DFT acoplado con la enfermedad de Parkinson (ELA-DFTP). La mayor parte de las investigaciones sobre la patobiología de la ELA se ha llevado a cabo en el estudio de la ELA1, mediante el estudio de la mutación génica de la superóxido dismutasa Cu/Zn (SOD1) asociada a esta enfermedad, ya que esta mutación producen las mismas alteraciones que ocurren en la ELA esporádica. La mutación del gen SOD1 fue el primer mecanismo patogénico propuesto por la pérdida o disminución de su actividad detoxificadora. Esos cambios llevan asociados la progresiva muerte de las MNS, reducción de la densidad sináptica durante el desarrollo del sistema nervioso y en el cerebro adulto, y un deterioro de sus funciones neuromotoras.

OBJETIVOS

- 1) Determinar la superficie o tamaño de cobertura sináptica reducida en un modelo murino de ELA con sintomatología avanzada de la patología.
- 2) Buscar indicios de resistencia a la muerte entre MNs inferiores y superiores.
- 3) Mostrar cambios entre sistemas medial y lateral.

MATERIAL Y METODO

Modelos experimentales

El ratón transgénico SOD1^{G93A}: un modelo de ELA

En algunos ratones transgénicos la sobreexpresión de la enzima SOD1 humana mutada, desarrolla un fenotipo y unas características patológicas similares a la ELA en humanos. Las investigaciones realizadas en ratones modelo de la SOD1 mutada están dando numerosas pistas acerca de la causa de la muerte de las MNs en la ELA. El modelo más empleado de ELA familiar es el ratón transgénico SOD1^{G93A} (Figura 1).

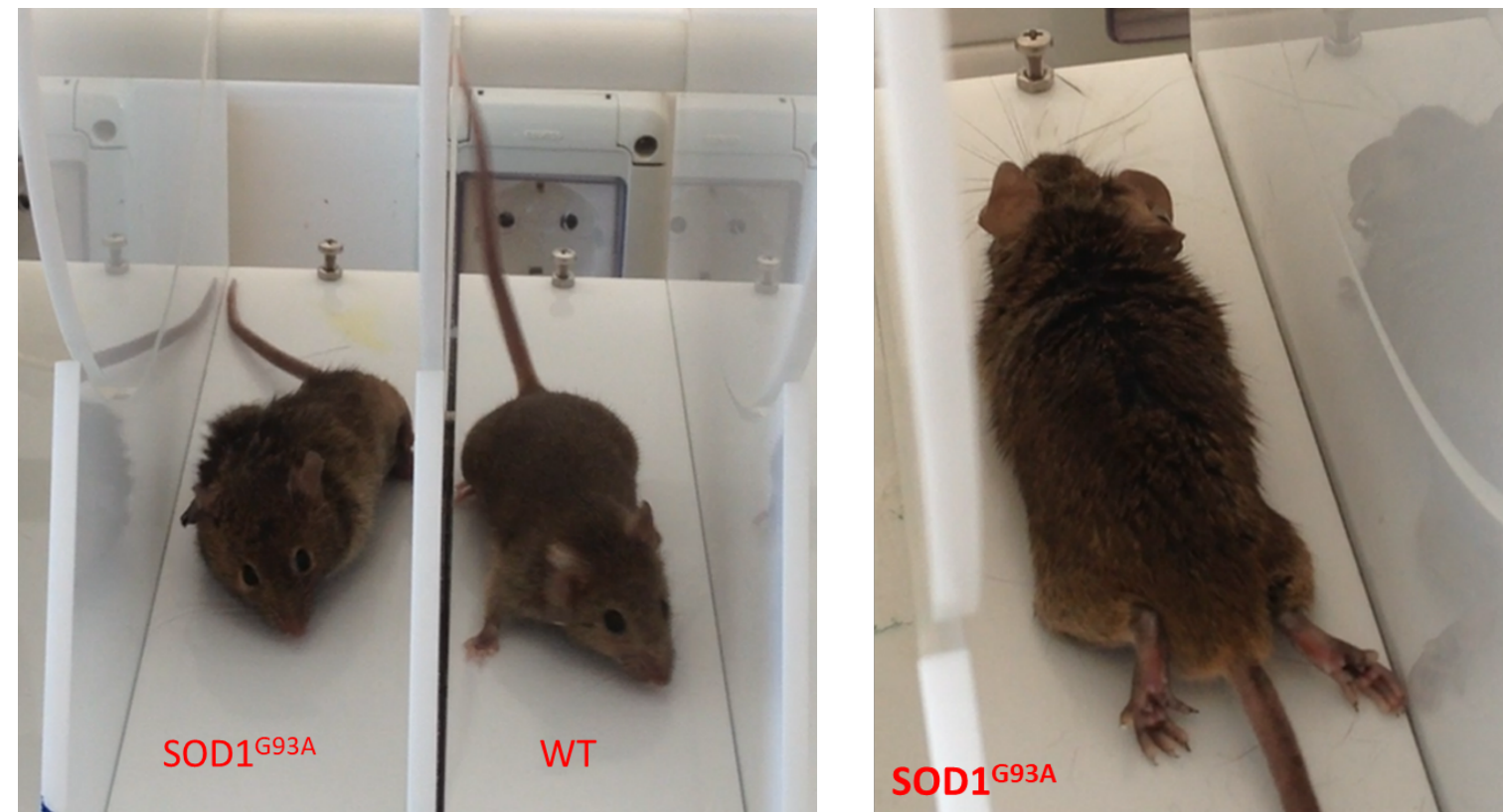


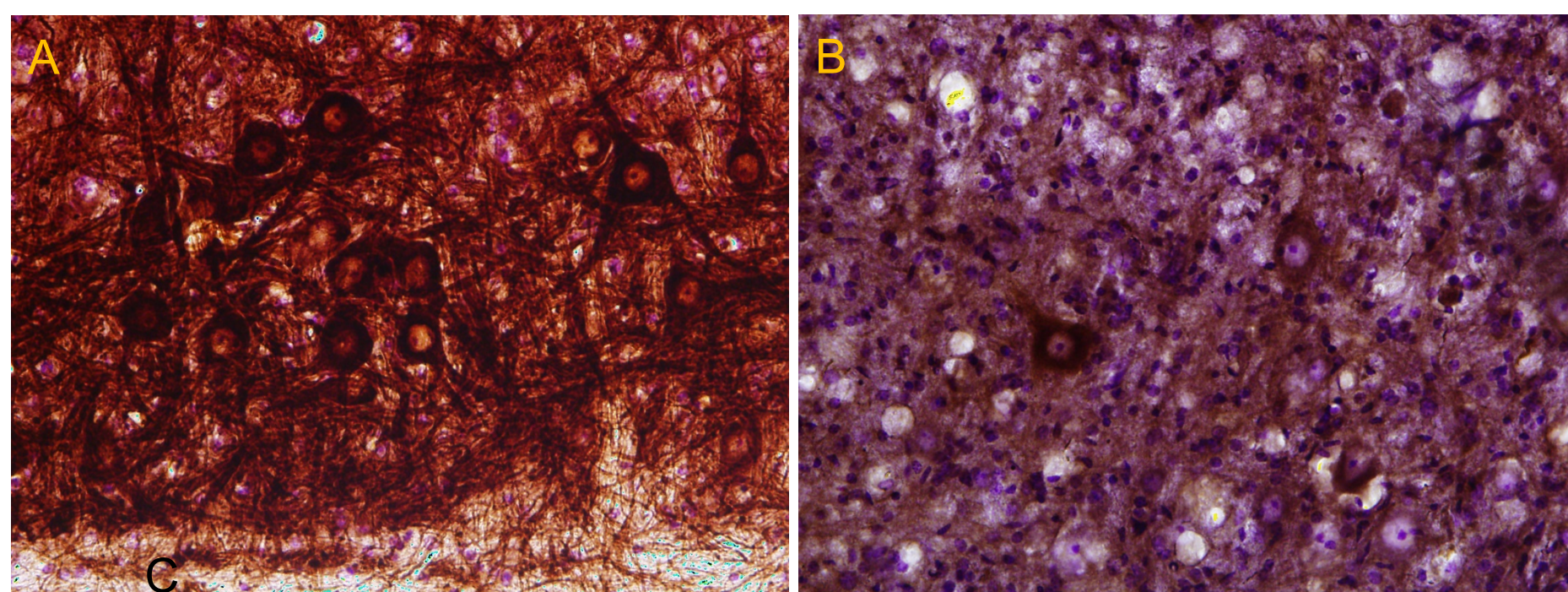
Figura 1. Claras diferencias morfológicas entre ratones SOD1^{G93A} y su WT (sano). Aparición de "joroba" (lordosis lumbar) y atrofia de patas traseras en SOD1^{G93A}.

Esta sintomatología va acompañada de una degeneración de las neuronas motoras que conducen a la muerte del animal en torno a los 140 días de edad. La rápida evolución de la enfermedad en estos animales los convierte en un modelo óptimo para el estudio en el laboratorio de los mecanismos involucrados en la progresión de la ELA, así como para testar posible tratamientos terapéuticos antes de ser aplicados en estudios clínicos.

RESULTADOS

Reducción de MNEs y de su cobertura sináptica en SOD1^{G93A}

La diferencia hallada en las muestras de ambos grupos era "estadísticamente significativa", encontrándose una mayor muerte de MNs espinales (MNEs) en el modelo de ELA (Figura 2, A-C).



También se evidenciaban de forma significativa la reducción de la cobertura sináptica entre ambos grupos (independientemente de las unidades de medidas que se utilicen) (Figura 2, D-E).

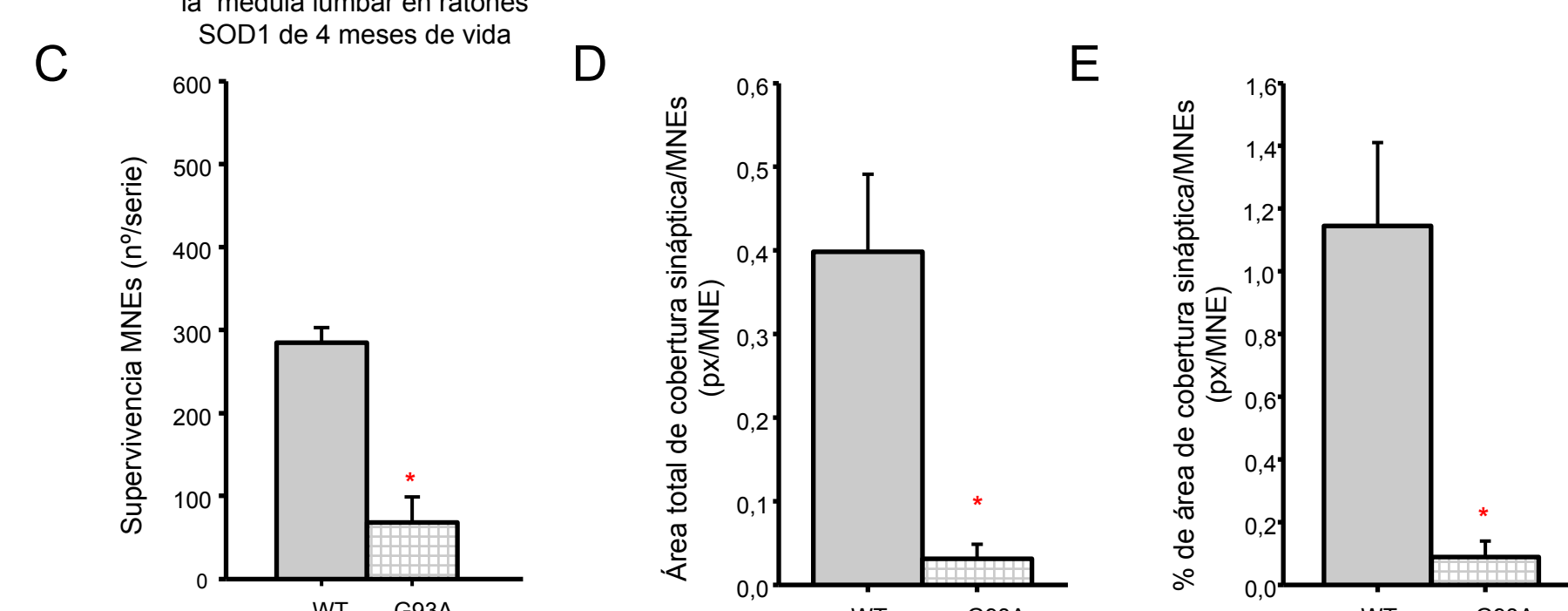


Figura 2. A-C. Diferencias en la población de MNEs en el segmento lumbar. (A) Microfotografía (objetivo 20X) de sección lumbar en modelo sano (WT). (B) Microfotografía (objetivo 20X) de sección lumbar en modelo de ELA (G93A). *p < 0,001. (C) El modelo de ELA (G93A) (B) presentaba una reducción significativa de MNEs con respecto a su control (WT) (A). D-E. Reducción significativa del área total sináptica por cada MN, en unidades relativas (D) o porcentuales (E). *p < 0,05, T-test.

Existe reducción de MNEs y de la cobertura sináptica tanto en Sistema Medial como Lateral

En el modelo de ELA (G93A) se observa que la reducción de la cobertura sináptica va ligada a la reducción de MNEs en las dos bandas o sistemas simétricas de MNs: lateral y medial (Figura 3, A-B).

En condiciones fisiológicas (WT), el sistema medial presenta un mayor número de MNEs frente al sistema lateral. Sin embargo, la ELA manifiesta una reducción en ambos sistemas, siendo incluso mucho mayor la reducción dentro del propio sistema medial.

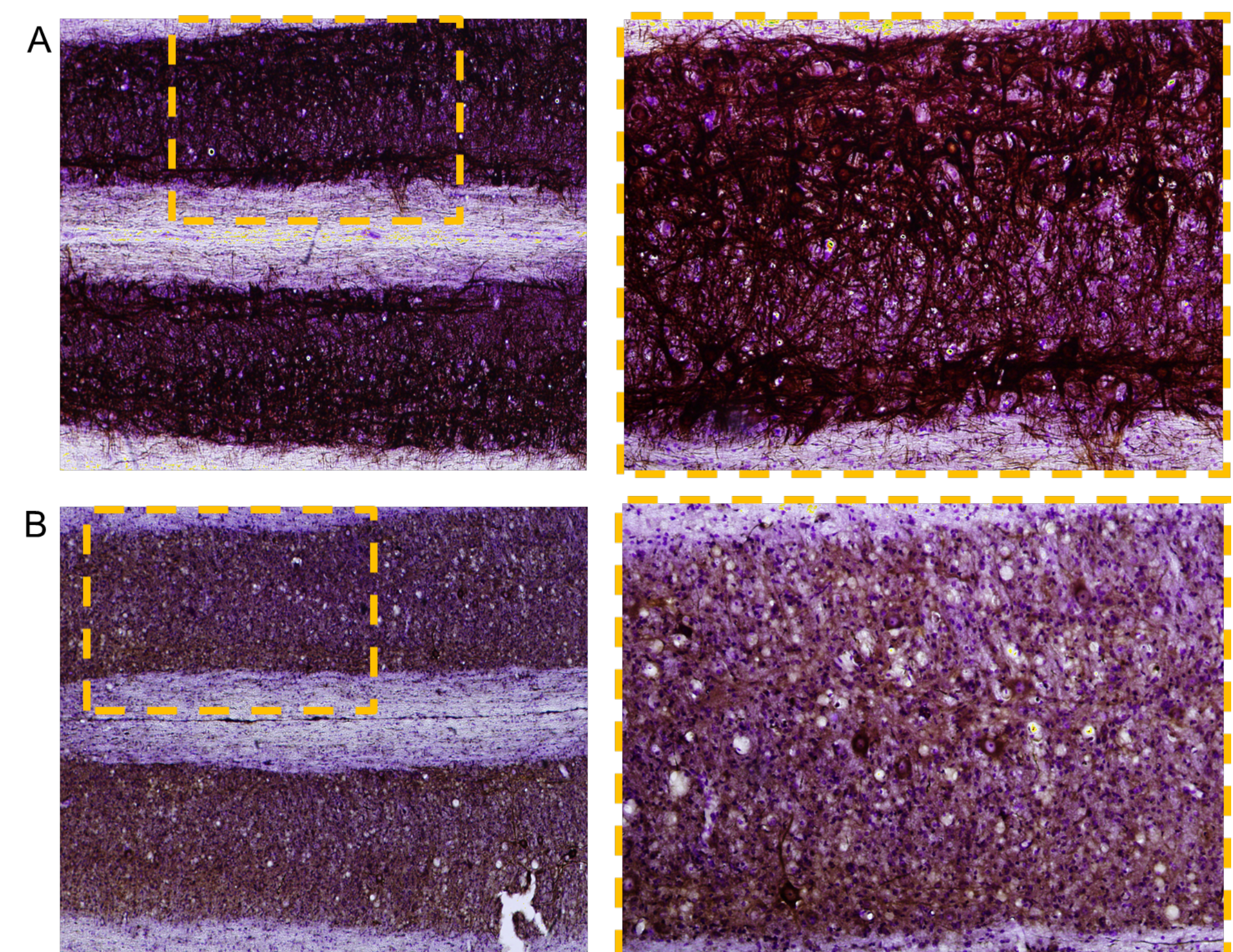


Figura 3. Diferencias en la población de MNEs de los sistemas lateral y medial del segmento lumbar. (A) Microfotografía (objetivo 4 y 10X) de sección lumbar en modelo sano (WT). (B) Microfotografía (objetivo 4 y 10X) de sección lumbar en modelo de ELA (G93A).

MNs superiores de los núcleos abducens e hipogloso son resistentes a la muerte

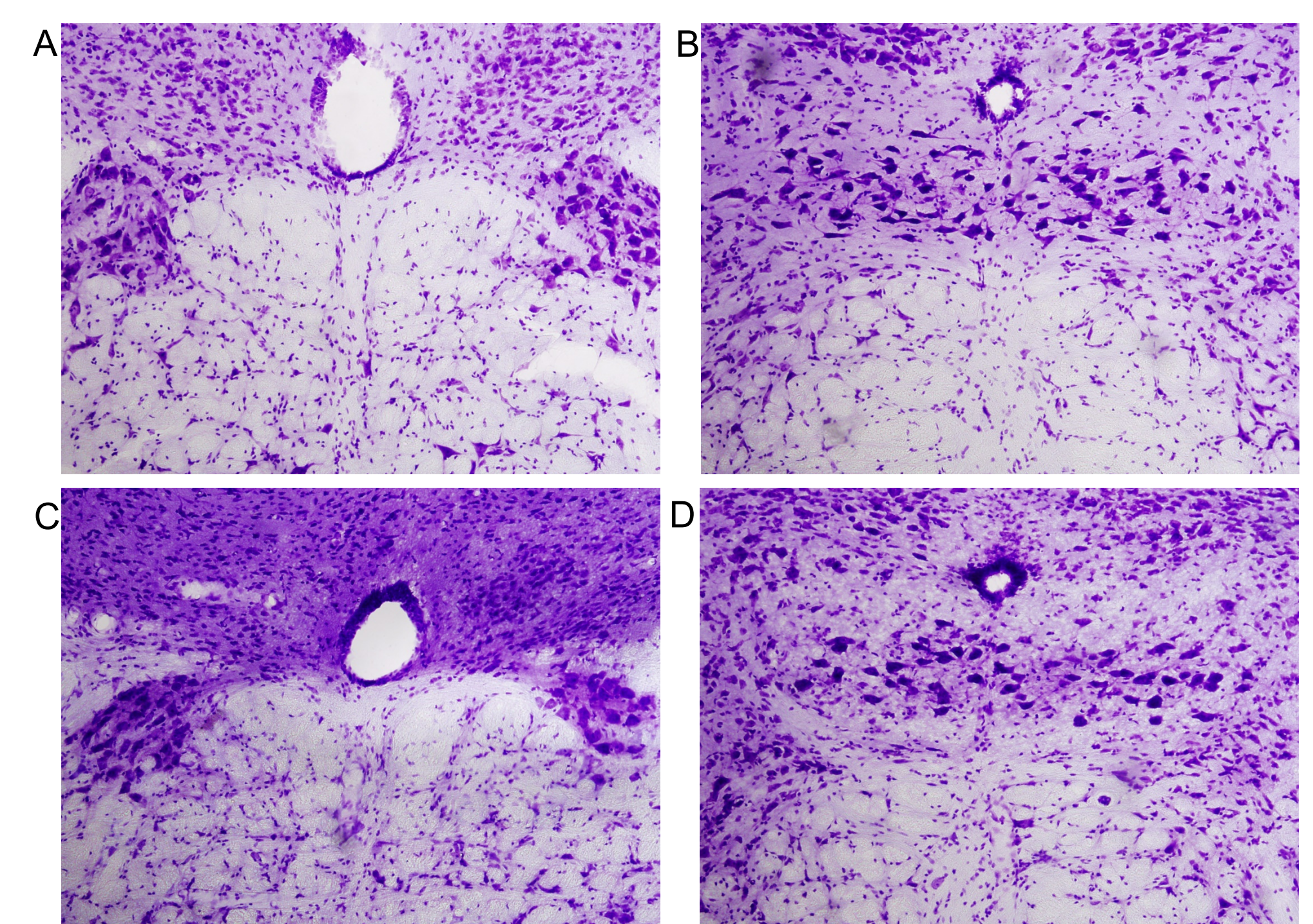
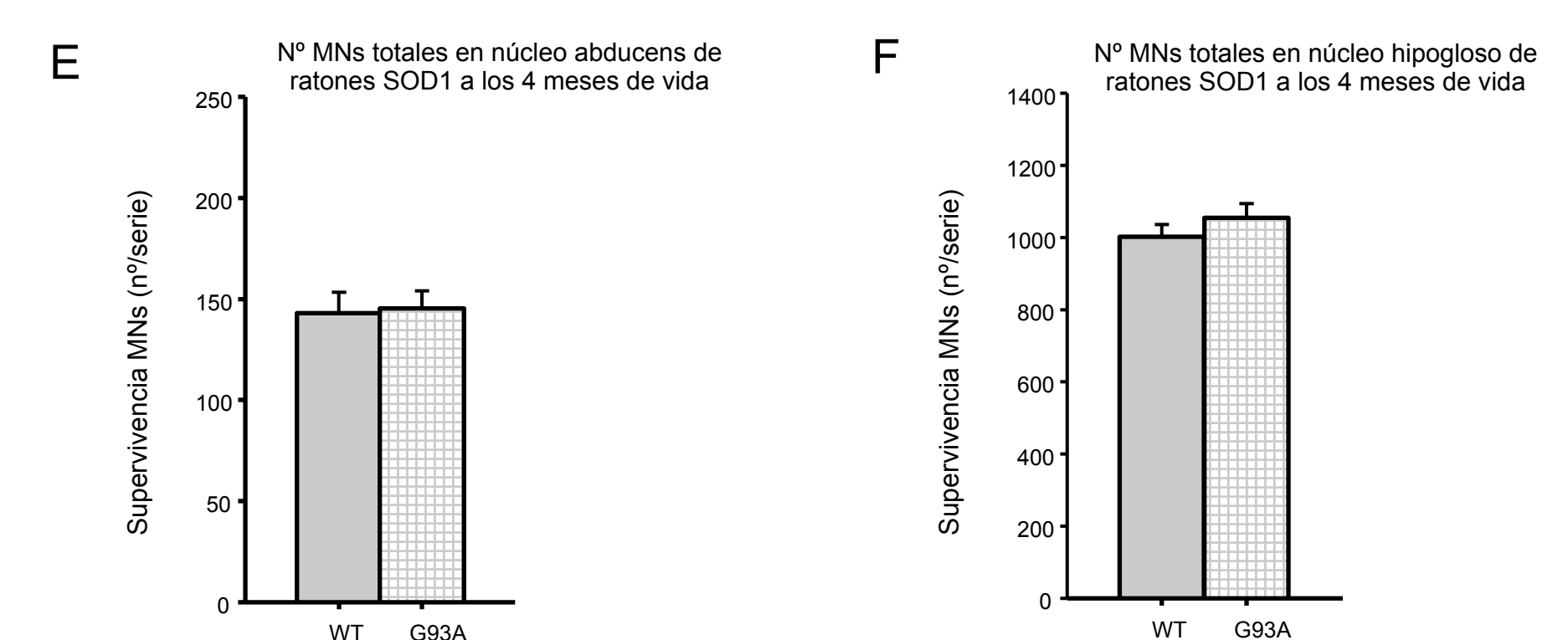


Figura 4. No existen diferencias en la población de MNs superiores de los núcleos abducens (A, C y E) e hipogloso (B, D y F). (A y C) Microfotografías (objetivo 10X) de corte coronal de tronco de encéfalo en modelo sano (WT). (B y D) Microfotografías (objetivo 10X) de corte coronal de tronco de encéfalo en modelo de ELA (G93A).



DISCUSIÓN-CONCLUSIÓN

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa considerada "rara", siendo la enfermedad de la MN más común. A pesar de conocerse la implicación de la MN en la enfermedad, no es suficiente con conocer su distribución poblacional y sus grados de resistencia ante la muerte. Para un mayor avance en el conocimiento de la enfermedad sería necesario conocer aquellos mecanismos moleculares que la sensibilizan a la muerte por hiperexcitotoxicidad e hiperexcitabilidad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer al laboratorio del Dr. Bernardo Moreno-López (grupo GRUDENERE de la Universidad de Cádiz), por la posibilidad de realizar este estudio dentro de su grupo y bajo su financiación: MICINN (SAF2008-01415), CICE (PAI05-CTS-0844; PAI07-CTS-02606) y Fundación Mútua Madrileña.

Organizan



Financian

