



## REVISIÓN

# La citotoxicidad del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis lateral amiotrófica

J. Matías-Guiu<sup>a,\*</sup>, L. Galán<sup>a</sup>, R. García-Ramos<sup>a</sup>, J.A. Barcia<sup>b</sup> y A. Guerrero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurocirugía, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 21 de diciembre de 2009; aceptado el 21 de enero de 2010

Accesible en línea el 23 Junio 2010

### PALABRAS CLAVE

Esclerosis lateral amiotrófica;  
Líquido cefalorraquídeo;  
Citotoxicidad;  
Cultivos celulares

### Resumen

**Introducción:** La citotoxicidad del líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en cultivos celulares que incluyen neuronas puede plantearse como un mecanismo de difusión de la enfermedad, debido a la cercanía del LCR a la médula espinal.

**Desarrollo:** Los diferentes estudios de la literatura indican una mayor susceptibilidad del efecto citotóxico en las motoneuronas, frente a otro tipo de células neuronales y la inclusión de glía en los cultivos. La revisión de la composición del LCR en la esclerosis lateral amiotrófica no permite indicar mediante qué mecanismo se producen cambios preapoptóticos y apoptóticos con la adición del LCR a los cultivos, aunque podría estar relacionado con los receptores del glutamato, en mayor medida, aquellos que responden a AMPA/kainato, e intervenir en canales iónicos.

**Conclusiones:** La citotoxicidad del LCR es una singularidad de la esclerosis lateral amiotrófica que podría explicar aspectos evolutivos de la enfermedad. Para el mejor conocimiento de este mecanismo, es necesario que nuevos estudios incluyan una mayor identificación de los pacientes de quienes se obtienen las muestras, así como sus características, y diferenciar si son formas familiares o esporádicas.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Lateral amyotrophic sclerosis;  
Cerebrospinal fluid;

### Cerebrospinal fluid cytotoxicity in lateral amyotrophic sclerosis

#### Abstract

**Introduction:** The cytotoxicity of cerebrospinal fluid (CSF) in patients with lateral amyotrophic sclerosis in cell cultures that include neurons may be considered as a diffusion mechanism of the disease, due to the proximity of the CSF to the spinal column.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [inc.hcsc@salud.madrid.org](mailto:inc.hcsc@salud.madrid.org) (J. Matías-Guiu).

### Cytotoxicity; Cell cultures

*Development:* Various literature studies suggest that the motor neurons are more susceptible to cytotoxicity compared to other neuron cells, including glial, in cell cultures. The review of the composition of CSF in lateral amyotrophic sclerosis gives few clues on how this mechanism causes pre-apoptotic and apoptotic changes on the addition on CSF to the cultures, although it could be associated with the glutamate receptors, to a greater extent in those that respond to AMPA/kainate, and have a role in ion channels.

*Conclusions:* The cytotoxicity of CSF is a peculiarity of lateral amyotrophic sclerosis, which could explain some aspects of how the disease progresses. More studies are required in order to understand more about this mechanism, including better identification of patients from whom samples are obtained, as well as their characteristics, differentiating them into familial or sporadic.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La posibilidad de que los materiales biológicos procedentes de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), tanto en su forma familiar como esporádica, presenten algún tipo de elemento capaz de causar un efecto tóxico fue descrita ya por diferentes autores, que muestran mayor citotoxicidad con suero<sup>1-4</sup> o cambios bioquímicos o ultraestructurales en cultivos celulares<sup>5,6</sup>, aunque otros estudios posteriores no pudieron confirmar estos efectos<sup>7-11</sup>. También se ha propuesto la toxicidad del líquido cefalorraquídeo (LCR) en otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, donde se ha apuntado a que el LCR de estos pacientes pudiera inhibir el crecimiento de neuronas dopaminérgicas en cultivo<sup>12-16</sup>, aunque estos estudios no han sido reproducidos. Sin embargo, se ha descrito repetidamente el potencial efecto nocivo del LCR de pacientes con ELA (LCR-ELA) en distintos cultivos celulares<sup>17-32</sup>, aunque algún estudio no lo ha encontrado<sup>33</sup>. Así, Iwasaki et al<sup>34</sup>, en cultivo celular procedente del asta anterior de médula espinal en ratas embrionarias, no muestran diferencias en la supervivencia producida por LCR-ELA o en los controles y Gredal et al<sup>35</sup>, en un cultivo de neuronas corticales de ratón, tampoco observan diferencias en la respuesta al calcio o al cloruro potásico al LCR-ELA, lo que indica que no se modifica la homeostasis del calcio, que es uno de los mecanismos de la lesión de mecanismo excitotóxico.

Contrariamente a estos pocos estudios negativos, un número importante de experimentos confirman el efecto citotóxico del LCR-ELA en diversos cultivos celulares (tabla 1). Este efecto tóxico es mayor en cultivos de neuronas motrices que en las que no lo son<sup>28</sup> y cuando en el cultivo hay mayor porcentaje de glía<sup>28</sup> que aquellos que incluyen mayoritariamente neuronas<sup>29</sup>. El efecto deletéreo del LCR-ELA también puede estar mediado por microglía<sup>25</sup>, pero Anneser et al<sup>29</sup> han demostrado el efecto citotóxico en cultivos con un porcentaje muy bajo de estas células. La tabla 2 muestra los estudios que evidencian cambios ultraestructurales producidos por LCR-ELA en las células como incremento en la fosforilación de los neurofilamentos<sup>18,19,26</sup>, astrocitosis<sup>21,26,27</sup>, vacuolización<sup>28,31</sup>, signos preapoptóticos o apoptóticos<sup>25,29,30</sup> o signos de muerte celular<sup>28</sup>.

## Composición del LCR-ELA

El LCR contiene proteínas y fragmentos de proteínas descargadas por las células afectadas, que podrían servir de biomarcadores para las enfermedades neurodegenerativas<sup>36-41</sup>. En el caso de la ELA, con independencia de la búsqueda de un marcador biológico, tiene interés tratar de determinar cuál es el mecanismo que le confiere este carácter tóxico sobre los cultivos celulares<sup>42</sup>. El factor tóxico podría producir la degeneración neuronal de forma directa<sup>24</sup> o bien ser un mediador de propagación de la lesión. La posibilidad de que en el LCR se encuentre un elemento causal es poco probable, pero no descartable, dado que se trata de una enfermedad en que se considera que su presentación puede estar influida por factores ambientales<sup>43,44</sup>, y por ello, se ha tratado de buscar este factor, que algún autor lo ha denominado misterioso<sup>42</sup>.

Siempre se ha considerado el glutamato como el mejor candidato a justificar un efecto directo; por ello, diferentes estudios se han centrado en la investigación de aminoácidos neurotransmisores en LCR. Contrariamente, se ha encontrado que los valores de glutamato están disminuidos en los pacientes graves, los de aspartato son normales o elevados y los de glicina son variables; hay pacientes con valores altos y bajos, mientras que la concentración de GABA está elevada en pacientes con progresión moderada y avanzada<sup>45</sup>. En un estudio de 17 pacientes no se detectaron valores altos de glutamato, aspartato, glicina o beta-N-metilamino-L-alanina<sup>46</sup>. En otro estudio, los valores de glutamato, isoleucina, leucina, metionina y tirosina fueron normales, mientras que hubo un aumento de las concentraciones de serina, glutamina y alanina en pacientes de inicio espinal<sup>47</sup>. Los valores de quinurénico, un antagonista endógeno de los receptores de AA, aparecieron significativamente elevados en los pacientes, y eran más altos en enfermos avanzados<sup>48</sup>. Es por ello, que aunque se ha apuntado a una neurotoxicidad mediada por los receptores AMPA<sup>17,28</sup> o NMDA<sup>22</sup> del glutamato o a través de GTL1 astrocitario<sup>31</sup> para explicar el efecto tóxico del LCR-ELA, no parece fácil de justificar por la composición del propio LCR. Por otra parte, ni Tikka et al<sup>25</sup> ni Anneser et al<sup>29</sup> han conseguido probar que el glutamato influya en éste. También se han analizado otros neurotransmisores

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3076480>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3076480>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)