
ACTUALIZACIÓN DE LOS AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA.**Autores:**

Yanay Montano Peguero¹, Maylín Wong Guerra¹, Luis Arturo Fonseca Fonseca¹, Jeney Ramírez Sanchez¹, Yanier Nuñez Figueredo^{1*}

1 Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Ave 26, No. 1605 Boyeros y Puentes Grandes, CP 10600, La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: Yanier Nuñez-Figueredo e-mail: yaniernf@infomed.sld.cu

Resumen

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa, donde se produce la muerte de las neuronas motoras (NM) superiores e inferiores. Constituye la más frecuente de las enfermedades que involucran la degeneración de estas neuronas en adultos. En la presente revisión se muestran los principales avances en la investigación de la ELA. Aproximadamente el 90 % de los pacientes padecen ELA esporádica y el restante 10 % familiar. Es probable que la ELA se deba a la interacción entre varios mecanismos patológicos, tales como: el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la excitotoxicidad mediada por glutamato, el estrés del retículo endoplasmático, la neuroinflamación, la alteración del transporte axonal en las NM y las mutaciones en genes tales como: SOD, TDP43, C9ORF72, FUS. La ruta fisiopatológica exacta que causa la degeneración de las NM en la ELA aún es desconocida. Sin embargo se han realizado considerables avances en los ensayos clínicos basados en las evidencias preclínicas obtenidas; hasta el momento sin resultados satisfactorios. Por lo cual esta enfermedad carece de medicamentos eficaces para su tratamiento.

Palabras claves: esclerosis lateral amiotrófica, neuronas motoras, neurodegeneración

UPDATE ON ADVANCES IN THE INVESTIGATION OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS.**Abstract**

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease, where the death of upper and lower motor neurons (NM) occurs. It is the most frequent of the diseases that involve the degeneration of these neurons in adults. In the present review we show the main advances in ELA research. Approximately 90% of patients suffer sporadic ALS and the remaining 10% family. It is likely that ALS is due to the interaction between several pathological mechanisms, such as: oxidative stress, mitochondrial dysfunction, glutamate-mediated excitotoxicity, endoplasmic reticulum stress, neuroinflammation, alteration of axonal transport in NMs and mutations in genes such as: SOD, TDP43, C9ORF72, FUS. The exact pathophysiologic pathway that causes the degeneration of NMs in ALS is still unknown. However, considerable progress has been made in clinical trials based on the

preclinical evidence obtained; so far without satisfactory results. Therefore, this disease lacks effective medications for its treatment.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, motor neurons, neurodegeneration

Introducción

La ELA fue descrita por primera vez en 1869 por el médico francés Jean Martin Charcot. En su honor se le conoce en Francia como Enfermedad de Charcot. También se le refiere como enfermedad de Lou Gehrig en Estados Unidos, de Stephen Hawking en Inglaterra o enfermedad de la motoneurona. Es la enfermedad de la NM más común en adultos (60-85 %) [1, 2] y se caracteriza por la pérdida progresiva de las NM superiores e inferiores, lo cual produce debilidad de los músculos de las extremidades torácicas, abdominales y bulbares [1, 2]. La enfermedad progresa rápidamente en la mayoría de los casos [3], y los pacientes mueren generalmente debido a insuficiencia respiratoria [4]. Según su etiología se le puede clasificar como esporádica (ELAe) o familiar (ELAf). La ELAe representa aproximadamente el 90 % del total de los casos de ELA [5, 6]. Mientras que la ELAf comprende el restante 10 % y posee un componente hereditario autosómico dominante en su mayoría [1]. Las dos formas de la enfermedad son clínicamente indistinguibles ya que los síntomas y cambios patológicos son similares [7].

Después de 147 años de la descripción inicial de la ELA, su etiopatogenia continúa sin aclararse completamente [8-10]. Sin embargo, procesos como: la excitotoxicidad mediada por glutamato, el estrés oxidativo (EO), la disfunción mitocondrial, el estrés del retículo endoplasmático, el deterioro del transporte axonal, la neuroinflamación y las mutaciones genéticas; probablemente contribuyen a su patogénesis [11]. Hasta este momento los únicos factores de riesgo establecidos son: la edad avanzada, el sexo masculino y una historia familiar de ELA [12].

Epidemiología.

Varias cuestiones epidemiológicas importantes relacionadas con ELA, no se han resuelto [13]; debido a que el inicio de los cambios patológicos y la manifestación clínica de la enfermedad, pueden ocurrir en un largo período de tiempo, lo cual dificulta la fecha específica de comienzo de la misma [9].

La incidencia mundial de ELA es aproximadamente de 2-3/100.000 individuos/año [14], por lo que se considera como una enfermedad rara [3]. Es más frecuente en hombres que en mujeres y la edad promedio de inicio está comprendida entre 55-65 años. Mientras que la incidencia en los grupos de edad más jóvenes es muy baja y disminuye después de la octava década de vida [1]. Presenta una supervivencia entre 3-5 años a partir de la manifestación de los primeros síntomas [12, 15].

Una frecuencia particularmente alta de ELAe, que a menudo se presenta como complejo ELA-parkinsonismo-demencia y ELA-FTD (del inglés, frontotemporal dementia) ha sido descrita en la etnia Chamorro de la isla Guam del Pacífico Occidental [14, 16]; debido probablemente a la exposición a la

toxina BMAA (del inglés, β -N-Methylamino-L-alanine) [12, 17]. La BMAA actúa como un agonista del receptor NMDA de glutamato; lo que sugiere que el desarrollo de esta forma de ELAe está relacionado con la excitotoxicidad mediada por glutamato [18]. La ELAe del Pacífico Occidental, tiene una edad de inicio más temprana que cualquiera de las otras ELAe, e igual supervivencia [19, 20]. Se han descrito numerosos casos de pacientes con ELAe en atletas de fútbol profesional [21] y entre los veteranos de la Guerra del Golfo [2, 19]. En el único estudio epidemiológico de ELA realizado en Cuba, hasta el momento, se reportaron tasas más bajas de la enfermedad [12], con un ligero predominio masculino/femenino (1.1:1) y una tasa de mortalidad de 0,83/100.000 individuos/año. Además mostró que las personas con mezcla étnica tienen mayor protección frente a la ELA en comparación con las de origen europeo (la tasa de mortalidad por ELA para los mestizos fue de 0,55 / 100 000, mientras que para los blancos fue de 0,93 / 100 000). [22].

La ELAf representa aproximadamente el 10 % del total de los casos de ELA y se debe a mutaciones en determinados genes (SOD1, TDP43, C9ORF72, FUS). Aunque en un menor porcentaje, también se han reportado casos de ELAe asociados a estas mutaciones. La Tabla1 representa el porcentaje que representan las mutaciones en los principales genes involucrados en ELA, respecto al total de casos esporádicos y familiares.

ELA (%)	Principales mutaciones genéticas en ELA			
	TDP 43	C9ORF72	SOD1	FUS
ELAf	3	38	20	5
ELAe	1.5	6	3	1

Tabla1. Principales genes responsables de la ELA familiar y esporádica [23].

Fisiopatología de la enfermedad.

La vía molecular exacta que causa la degeneración de las NM en ELA es desconocida, es probable que resulte de una interacción compleja entre múltiples mecanismos patológicos celulares y en los que todavía es desconocida su relación causal [8-10].

Factores genéticos

Los mecanismos subyacentes a la degeneración neuronal en la ELA están comenzando a ser aclarados, destacándose la agregación anormal de proteínas y la alteración en el metabolismo del RNAm como fenómenos frecuentes [24, 25].

Toxicidad de la SOD1 mutada

La identificación en 1993 del gen que codifica para la SOD1 como causa primaria de una forma de ELAf, aceleró las investigaciones sobre la enfermedad [23, 26]. Más de 150 mutaciones en este gen

Existen evidencias tanto de una ganancia de función tóxica del ARN mutado, como de la producción DPR (del inglés, *dipeptide repeat protein*) tóxicas [36, 40]. La expresión de los agregados de DPR han sido reportados en tejidos de todo el sistema nervioso central (SNC), incluyendo médula espinal, corteza prefrontal, corteza motora, hipocampo y cerebelo de pacientes con ELA *post-mortem* [41, 42]. Dado que la toxicidad de la DPR parece depender de su acumulación nuclear, tal vez un enfoque dirigido selectivamente a prevenir o romper estos agregados nucleares, puede servir como nueva diana terapéutica de la ELA [36].

Mutaciones en el gen TARDBP

La proteína TDP-43 (del inglés, *TAR-DNA binding protein 43*) es un gen altamente conservado y expresado de forma ubicua, de la familia de las ribonucleoproteínas [43], codificado por la TARDBP (del inglés, *TAR-DNA binding protein*) [43], y localizado en el cromosoma 1. En las NM sanas, TDP-43 se encuentra en el núcleo mayoritariamente y funciona como una proteína de unión al ADN / ARN [12]. Está implicada en el empalme, transporte y traducción de los ARN, por lo que interviene en diversos procesos celulares [43]. TDP-43 puede regular la estabilidad de su propio ARN m, proporcionando un mecanismo para la autorregulación de niveles de proteínas TDP-43 en las células [44, 45]. Las neuronas son células muy polarizadas (soma, axón, dendritas), por lo cual el transporte y estabilidad de los ARNm hacia cada sitio neuronal donde ocurre su traducción adquiere una mayor relevancia, por lo que TDP-43 es particularmente importante para este tipo de células [46]. El EO presente en las NM de los pacientes con ELA provoca la deslocalización de TDP-43 desde el núcleo hasta el citoplasma, aumentando su tendencia a formar agregado estables, conocidos como gránulos de estrés [4]. En un intento de priorizar la traducción de aquellas proteínas esenciales para la supervivencia celular, estos agregados secuestran los ARN no implicados en la respuesta de estrés neuronal, bloqueando su traducción, hasta que el estímulo estresante cesa. Cuando esto ocurra, los agregados se disociarán por la acción de peptidasas y chaperonas, entonces TDP-43 retornará al compartimento nuclear [5]. Los agregados de TDP-43 mutada [12, 43] tienden a localizarse erróneamente en el citoplasma, en lugar de regresar al núcleo. Debido a esto adquieren toxicidad u ocurre un proceso de pérdida de función de TDP-43 [43, 45].

Mutación en el gen FUS

FUS (del inglés, *Fused-in-Sarcoma*) es una proteína multifuncional de unión a ADN / ARN [47]. Está localizada principalmente en el núcleo [48] y participa en una amplia gama de procesos celulares incluyendo el procesamiento y transporte de ARN m, la regulación de la transcripción y el mantenimiento de la estabilidad genómica [47, 49]. En el año 2009 se informó por primera vez que las mutaciones genéticas en FUS se encuentran relacionadas con el desarrollo de la ELA [50][50][50][50][50](Guerrero et al., 2016)(Guerrero et al., 2016) y también con la FTD [48, 51], aunque

el mecanismo patológico exacto que relaciona las mutaciones en FUS con la ELA, no se conoce claramente [47].

La mayoría de las mutaciones en FUS se encuentran en la parte final de la región C-terminal que contiene la señal de localización nuclear [49, 52]. En los pacientes portadores de estas mutaciones; FUS está parcial o totalmente excluido del núcleo y forma inclusiones citoplasmáticas en las NM. Los niveles aumentados de FUS en el citoplasma están asociados con un curso más agresivo de la enfermedad [52]. Varios estudios han demostrado que el EO provoca la deslocalización desde el núcleo hasta el citoplasma de las FUS mutadas y aumenta su tendencia a formar gránulos de estrés citoplasmáticos, como sucede con TDP43 mutada [4, 52]. Es probable que coexistan fenómenos de pérdida y ganancia de función, al igual que ocurre con TDP43 [5].

Excitotoxicidad mediada por glutamato

El glutamato juega un papel importante en la transmisión sináptica excitatoria [53], al unirse a sus receptores ionotrópicos (NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (del inglés *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) y el Kainato) y metabotrópicos. [53]. Los receptores de glutamato ionotrópicos: AMPA y NMDA, son los mediadores de la excitotoxicidad en la ELA y se encuentran localizados principalmente en las membranas post-sinápticas. Son permeables a Sodio (Na^+) y Potasio (K^+) [54] y el canal del receptor NMDA comúnmente posee una alta permeabilidad relativa a Calcio (Ca^{2+}) [53]. El receptor NMDA, requiere de la estimulación previa del receptor AMPA, para activarse. Ya que la despolarización que estos producen al activarse, libera el Magnesio (Mg^{2+}) que se encuentra bloqueando el poro del receptor NMDA [53].

En condiciones fisiológicas normales, un estímulo nervioso provoca la liberación del glutamato, almacenado en vesículas en las neuronas presinápticas, al espacio extracelular. El glutamato se une entonces a sus receptores ionotrópicos y metabotrópicos, produciendo la excitación de la neurona postsináptica, este estímulo disminuye cuando el neurotransmisor se disocia del receptor [54]. Después de su acción sináptica, el exceso de glutamato es captado por transportadores EAAT1-3 (del inglés, *excitatory amino acid transporter*, subtipos 1-3) [55] localizados en las neuronas (EAAT3) y en los astrocitos (EAAT1 y EAAT2), finalizando así la actividad de la sinapsis excitatoria y manteniendo bajas las concentraciones de glutamato extracelular [56].

En todos los pacientes que padecen de ELA se han notificado alteraciones en la excitabilidad motoneuronal, lo cual puede ser un mecanismo común de la enfermedad [57, 58]. La vía mediante la cual la excitotoxicidad mediada por glutamato, puede producir la degeneración de las NM en humanos, de forma selectiva [9, 58] no está clara, debido a la complejidad de la regulación de la transmisión glutamatérgica [59].

La liberación de glutamato de las neuronas presinápticas, a partir de su estimulación prolongada y su aclaramiento tardío de la hendidura sináptica [43], debido a una reducción significativa en la expresión y función del transportador EAAT2, ha sido reportado en ELA; trae como resultado el incremento excesivo de las concentraciones extracelulares de glutamato. Esto induce excitotoxicidad debido a la sobre estimulación de sus receptores postsinápticos ionotrópicos y metabotrópicos [60], produciendo así una sobrecarga de Ca^{2+} en las células postsinápticas, que consecuentemente causa estrés del retículo endoplasmático (RE) y disfunción mitocondrial, quizás contribuyendo a cambios morfológicos que a su vez aumentan la vulnerabilidad de la neurona [43, 57].

Estrés Oxidativo

En determinadas rutas de la actividad metabólica normal como: la actividad respiratoria mitocondrial y en la ruta del ácido araquidónico se generan pequeñas cantidades de especies reactivas de oxígeno (ERO) como: (el anión radical superóxido (O_2^-) y el radical altamente reactivo hidroxilo ($\text{OH}\cdot$)) y especies reactivas del nitrógeno (ERN) (el óxido nítrico ($\cdot\text{ON}$) y el peroxinitrito (ONOO^-)) [43]. Para evitar el daño oxidativo, las células disponen de enzimas antioxidantes como: superóxido dismutasa (SOD), catalasa o glutatión reductasa; que convierten las ERO en productos mucho menos reactivos [61].

La SOD Cu/Zn citosólica (SOD1), es una proteína soluble [62], homodimérica, ubicua y cada monómero une a un ion Zinc (Zn^{2+}) y Cobre ($\text{Cu}^{2+/1+}$) [63]. El Zn le confiere estabilidad estructural a la enzima, mientras que el Cu participa en los mecanismos catalíticos. Cataliza la conversión del (O_2^-) a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y O_2 molecular. El H_2O_2 es convertido por la glutatión peroxidasa (en las mitocondrias y en el citosol) y por la catalasa (en los peroxisomas) en O_2 y H_2O , productos menos dañinos [61, 64, 65]. Como se había mencionado anteriormente la SOD1 en ELA puede encontrarse mutada, lo cual puede incrementar la producción de los radicales peroxinitrito e hidroxilo, causando la nitración y agregación de proteínas incluida la propia SOD1 m [66].

Con el EO se altera el transportador de glutamato EAAT2, lo que provoca un incremento de la excitotoxicidad. Además, la excitotoxicidad mediada por glutamato provoca en sí misma EO. Ya que al aumentar la concentración del Ca^{2+} en el citosol, se produce una sobrecarga mitocondrial de éste ion que se traduce en una mayor producción de ERO. Otra fuente de ERO que repercute en la patogenia de la ELA guarda relación con la neuroinflamación mediada por expresión de ciclooxigenasas y la secreción de citocinas (COX-2, $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-8, IL-10) [43, 67]. Debido a que las ERO también puede cruzar la membrana celular y activar microglía, que responden liberando citocinas y más ERO [66]. Además varios marcadores de EO (GSH, MDA) se encuentran alterados en pacientes con ELA [23, 67].

La sobreproducción de ERO y ERN, junto con el fracaso del equilibrio de los sistemas de enzimas antioxidantes del cuerpo, da lugar a la destrucción de estructuras celulares, lípidos, proteínas y materiales genéticos como ADN y ARN, resultando citotóxicas [68].

Disfunción mitocondrial

Un núcleo importante de evidencias implican a las mitocondrias como actores claves en la fisiopatología de ELA [60, 69]. Las mitocondrias son el sitio principal de la producción de energía en forma de ATP (del inglés, *adenosine triphosphate*), suministrando las altas demandas energéticas de las NM [66] y de diversos procesos celulares; [28]; regulan la muerte celular por apoptosis y la homeostasis intracelular del Ca^{2+} ; además constituyen una fuente primaria de ERO y ERN [28, 70].

Numerosos estudios han demostrado que las NM son sensibles a la excitotoxicidad mediada por glutamato [28, 71]. El exceso de Ca^{2+} citosólico puede inducir la sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial, fallo bioenergético, exceso en la producción de ERO y finalmente, la disfunción mitocondrial [28, 65]. El aumento de ERO mitocondrial produce la ruptura del complejo Citocromo-C-cardiolipina, iniciando el proceso de apoptosis [28].

La SOD1 también se localiza en las mitocondrias [28], encontrándose a menudo agregados de SOD1m dentro del espacio intermembrana mitocondrial [26, 60] y en la membrana externa de las mitocondrias de las NM de ratones transgénicos y en pacientes con ELAf [72], los cuales provocan una grave disfunción mitocondrial [60]. Las anomalías funcionales y estructurales en las mitocondrias dan lugar a una reducción de la fosforilación oxidativa y a una posterior disminución de la generación de ATP [73], lo cual ha sido reportado en modelos de ratones transgénicos con mutación SOD1 G93A. Además una reducción del contenido de ADN mitocondrial, asociado a un aumento de las mutaciones en el mismo, y de la actividad de los complejos de la cadena respiratoria, se han descrito en la médula espinal de los pacientes con ELA [60].

Estrés del Retículo Endoplasmático

El Retículo Endoplasmático (RE) interviene en funciones relacionadas con la síntesis proteica, metabolismo de lípidos y algunos esteroides, así como el transporte intracelular [23, 74]. Además, actúa como un reservorio intracelular de Ca^{2+} , necesario para variados eventos de señalización [23]. Las chaperonas dentro del RE, requieren altas concentraciones de Ca^{2+} para llevar a cabo la función de procesamiento y plegado de proteínas [74, 75]. Por lo tanto, el agotamiento de la reserva de Ca^{2+} del RE hace que las chaperonas residentes no puedan realizar el plegado correcto de proteínas [75]; lo cual provoca la acumulación de proteínas con plegamiento anormal en su lumen [23, 27, 75] contribuyendo al estrés del RE. El estrés crónico del RE produce daños irreversibles a las células neuronales y, en última instancia, la activación de caspasas (especialmente la caspasa 12), lo cual producirá la muerte de las NM [23, 74].

Deterioro del transporte axonal

El transporte axonal de moléculas y orgánulos, entre las NM, constituye un proceso fundamental para el desarrollo, mantenimiento de las funciones y supervivencia de estas neuronas. Los axones de las NM pueden alcanzar hasta un metro de longitud en los humanos, por lo cual requieren sistemas de transporte intracelular eficientes [76] y altamente regulados, para que componentes esenciales (ARN, proteínas y orgánulos), internalizados en vesículas, sean transportadas desde el cuerpo o soma celular hasta la terminal sinápticas. Este transporte ocurre de manera bidireccional [77] en sistemas de transporte anterógrado (que emplea kinesina) y retrógrado (que emplea dineína) [78, 79]. Ambas, kinesina y dineínas se mueven a lo largo de microtúbulos, dependiente de energía metabólicamente utilizable, como el ATP [79]. Además este transporte axonal se puede dividir en lento y rápido, dependiendo de la velocidad a la que se desplazan las cargas (vesículas, mitocondrias, factores neurotróficos, etc) que portan las proteínas transportadoras [80].

Desde etapas tempranas de la enfermedad se han observado alteraciones en el transporte axonal, en pacientes con ELA y en modelos de ratones transgénicos SOD1 G93A, [80, 81]. Sin embargo, los mecanismos exactos de cómo se produce la degeneración axonal, no se han elucidado completamente [23, 80]. Se plantea que la enfermedad puede progresar al interrumpir la transferencia de componentes celulares esenciales, implicando probablemente, la elevación del TNF (del inglés, tumor necrosis factor) que interrumpe la función de la kinesina a través de la activación de p38 (83). El glutamato reduce el transporte axonal de neurofilamentos mediante la alteración de su fosforilación. Siendo la acumulación de neurofilamentos en el interior de las NM una característica en los pacientes con ELA y en modelos de SOD1 G93A [76]. Evidencias recientes sugieren que la alteración del transporte axonal puede evolucionar de forma independiente a la degeneración de la NM en modelos transgénicos SOD1 G93A [60], por lo que deben realizarse más estudios preclínicos y clínicos en aras de elucidar el papel del transporte axonal en la patología de la ELA.

Papel de las células no neuronales

Aunque la ELA se caracteriza principalmente por la pérdida selectiva de las NM, las células no neuronales vecinas: astrocitos, microglía y oligodendrocitos, pueden desempeñar un papel importante en la progresión de la enfermedad [26, 73].

Se sabe poco sobre el papel de la microglía en la ELA [82], pero se ha podido observar en el tejido nervioso de pacientes y en modelos de transgénicos de ratón SOD1 G93A, una fuerte activación y proliferación de microglía en regiones de pérdida de NM. Estudios recientes mostraron la expresión de mediadores proinflamatorios (TNF- α , IL-1 β , COX-2) [82] incluso antes de la pérdida de las NM [27]; lo cual indica que es un evento temprano en la enfermedad [82]. Por lo que se ha sugerido la participación de procesos inflamatorios alterados en la patogénesis de la ELA [77]. Varios estudios

inmunohistoquímicos han demostrado la pérdida de EAAT2 en la médula espinal y el cerebro de pacientes con ELA. Esto puede conducir a problemas en la señalización neuronal y a promover la excitotoxicidad mediada por glutamato. Estudios *in vitro* demostraron que la disfunción mitocondrial en astrocitos puede conllevar a la generación de radicales libres y deficiencia en la producción y / o utilización de ATP, contribuyendo a la progresión de la enfermedad [73].

Estrategias farmacológicas dirigidas a la terapia de la ELA

La ELA constituye hasta el día de hoy una enfermedad huérfana de tratamiento farmacológico. De los múltiples fármacos que se han evaluado, se ha demostrado ineficacia para: antibióticos (ceftriaxona, fallido en Fase III de ensayo clínico); antiinflamatorios (celecoxib) y antiepilépticos (lamotrigina, gabapentina o topiramato). Existen otros ensayos clínicos en marcha que involucran compuestos biotecnológicos (ozanezumab, tocilizumab, tirasemtiv) y fármacos originalmente con otras indicaciones farmacológicas (memantina, retigabina o tamoxifeno) [58]. Existen muchas investigaciones dirigidas a las terapias genéticas y celular, aunque hasta el momento ninguna se encuentra en la clínica para tratar la ELA [83].

El Riluzol es el único fármaco actualmente aprobado por la FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) desde el año 1995 para el tratar la ELA [84, 85]. Actúa sobre la señalización del glutamato y retarda la progresión de la enfermedad Sin embargo, prolonga la vida de los pacientes solo de 2-3 meses [84, 86].

Masitinib constituye un nuevo fármaco que ha mostrado excelentes resultados un reciente estudio. Está destinado a controlar la neuroinflamación, ya que es capaz de controlar la microgliosis, así como la expansión de células ganglionares aberrantes. El Masitinib prolonga la supervivencia significativamente, cuando se administra después de aparecer la parálisis, un efecto sin precedentes en los modelos preclínicos de ELA [87].

A finales de agosto de 2016, la FDA aprobó una NDA (del inglés, *New Drug Application*) a Edaravone, para el tratamiento de ELA [88, 89]. Esta es una noticia extremadamente positiva para los pacientes que padecen ELA, ya que la aceptación de la NDA es la etapa final del proceso de desarrollo y aprobación de fármacos por la FDA. Edaravone elimina los subproductos tóxicos generados en las células y se cree que protege contra el EO [90-92]. Este es el tercer fármaco en la historia que ha avanzado hasta esta etapa, precedido solamente por Riluzole y Myotrophin [86].

Se han realizado considerables avances en los ensayos clínicos basados en las evidencias preclínicas obtenidas; hasta el momento sin resultados satisfactorios. Por lo cual esta enfermedad carece de medicamentos eficaces para su tratamiento. Se impone el desarrollo de nuevos modelos que reproduzcan la ELAe, ya que esta representa precisamente la gran mayoría de los casos de ELA.

Literatura citada

1. Salameh, J.S., R.H. Brown, Jr., and J.D. Berry, *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Review*. Semin Neurol, 2015. **35**(4): p. 469-76.
2. Talbott, E.O., A.M. Malek, and D. Lacomis, *The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis*. Handb Clin Neurol, 2016. **138**: p. 225-38.
3. Hagan, K.A., et al., *Epidemiology of Major Neurodegenerative Diseases in Women: Contribution of the Nurses' Health Study*. Am J Public Health, 2016. **106**(9): p. 1650-5.
4. Bozzo, F., A. Mirra, and M.T. Carri, *Oxidative stress and mitochondrial damage in the pathogenesis of ALS: New perspectives*. Neurosci Lett, 2017. **636**: p. 3-8.
5. Riancho, J., et al., *Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis*. Neurologia, 2016.
6. Schwartz, G.G., et al., *Geographic distributions of motor neuron disease mortality and well water use in U.S. counties*. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2016: p. 1-5.
7. Niedzielska, E., et al., *Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases*. 2016. **53**(6): p. 4094-125.
8. Czarzasta, J., et al., *Stem cells for ALS: An overview of possible therapeutic approaches*. Int J Dev Neurosci, 2017. **57**: p. 46-55.
9. Kiernan, M.C., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet, 2011. **377**(9769): p. 942-55.
10. Hollinger, S.K., I.S. Okosun, and C.S. Mitchell, *Antecedent Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis: What Is Protecting Whom?* Front Neurol, 2016. **7**: p. 47.
11. Geevasinga, N., et al., *Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS*. Nat Rev Neurol, 2016. **12**(11): p. 651-661.
12. Couratier, P., et al., *Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature*. Rev Neurol (Paris), 2016. **172**(1): p. 37-45.
13. Aragonés, J.M., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis: A higher than expected incidence in people over 80 years of age*. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2016. **17**(7-8): p. 522-527.
14. Wormser, U., et al., *Reduced levels of alpha-1-antitrypsin in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients: a novel approach for a potential treatment*. J Neuroinflammation, 2016. **13**(1): p. 016-0589.
15. Roche, J.C., et al., *A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis*. Brain, 2012. **135**(Pt 3): p. 847-52.
16. Munoz-Saez, E., et al., *beta-N-methylamino-L-alanine induces changes in both GSK3 and TDP-43 in human neuroblastoma*. J Toxicol Sci, 2013. **38**(3): p. 425-30.
17. de Munck, E., et al., *Effect of beta-N-methylamino-L-alanine on oxidative stress of liver and kidney in rat*. Environ Toxicol Pharmacol, 2013. **35**(2): p. 193-9.
18. Lobner, D., et al., *Beta-N-methylamino-L-alanine enhances neurotoxicity through multiple mechanisms*. Neurobiol Dis, 2007. **25**(2): p. 360-6.
19. de Munck, E., et al., *beta-N-methylamino-l-alanine causes neurological and pathological phenotypes mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): the first step towards an experimental model for sporadic ALS*. Environ Toxicol Pharmacol, 2013. **36**(2): p. 243-55.
20. de Munck, E., et al., *Morphometric and neurochemical alterations found in l-BMAA treated rats*. Environ Toxicol Pharmacol, 2015. **39**(3): p. 1232-45.
21. Lacorte, E., et al., *Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: A systematic review*. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **66**: p. 61-79.
22. Zaldivar, T., et al., *Reduced frequency of ALS in an ethnically mixed population: a population-based mortality study*. Neurology, 2009. **72**(19): p. 1640-5.
23. Hayashi, Y., K. Homma, and H. Ichijo, *SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS*. Adv Biol Regul, 2016. **60**: p. 95-104.

24. Rozas, P., et al., *The ER proteostasis network in ALS: Determining the differential motoneuron vulnerability*. *Neurosci Lett*, 2017. **636**: p. 9-15.
25. Kwiatkowski, T.J., Jr., et al., *Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis*. *Science*, 2009. **323**(5918): p. 1205-8.
26. Bastow, E.L., et al., *New links between SOD1 and metabolic dysfunction from a yeast model of amyotrophic lateral sclerosis*. 2016. **129**(21): p. 4118-4129.
27. Mondola, P., et al., *The Cu, Zn Superoxide Dismutase: Not Only a Dismutase Enzyme*. *Front Physiol*, 2016. **7**: p. 594.
28. Kawamata, H. and G. Manfredi, *Mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation in ALS*. *Mech Ageing Dev*, 2010. **131**(7-8): p. 517-26.
29. Niedzielska, E., et al., *Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases*. *Mol Neurobiol*, 2016. **53**(6): p. 4094-125.
30. Vehvilainen, P., J. Koistinaho, and G. Gundars, *Mechanisms of mutant SOD1 induced mitochondrial toxicity in amyotrophic lateral sclerosis*. *Front Cell Neurosci*, 2014. **8**(126).
31. Gross, A. and S.G. Katz, *Non-apoptotic functions of BCL-2 family proteins*. *Cell Death Differ*, 2017.
32. Lim, L., X. Lee, and J. Song, *Mechanism for transforming cytosolic SOD1 into integral membrane proteins of organelles by ALS-causing mutations*. *Biochim Biophys Acta*, 2015. **1**: p. 1-7.
33. Bruijn, L.I., T.M. Miller, and D.W. Cleveland, *Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS*. *Annu Rev Neurosci*, 2004. **27**: p. 723-49.
34. Williamson, T.L., et al., *Toxicity of ALS-linked SOD1 mutants*. *Science*, 2000. **288**(5465): p. 399.
35. Chen, Y., et al., *Large C9orf72 repeat expansions are seen in Chinese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. *Neurobiol Aging*, 2016. **38**: p. 217.e15-22.
36. Yamakawa, M., et al., *Characterization of the dipeptide repeat protein in the molecular pathogenesis of c9FTD/ALS*. *Hum Mol Genet*, 2015. **24**(6): p. 1630-45.
37. Tienari, P., et al., *[The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis and frontal lobe dementia is unraveling: pathology of the nucleus and glutamate sensitivity]*. *Duodecim*, 2016. **132**(5): p. 423-31.
38. Ishiura, H. and S. Tsuji, *Epidemiology and molecular mechanism of frontotemporal lobar degeneration/amyotrophic lateral sclerosis with repeat expansion mutation in C9orf72*. *J Neurogenet*, 2015. **29**(2-3): p. 85-94.
39. van Rheenen, W., et al., *Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis*. 2016. **48**(9): p. 1043-8.
40. Gupta, R., et al., *The Proline/Arginine Dipeptide from Hexanucleotide Repeat Expanded C9ORF72 Inhibits the Proteasome*. 2017. **4**(1).
41. Westergard, T., et al., *Cell-to-Cell Transmission of Dipeptide Repeat Proteins Linked to C9orf72-ALS/FTD*. *Cell Rep*, 2016. **17**(3): p. 645-652.
42. Todd, T.W. and L. Petrucelli, *Insights into the pathogenic mechanisms of Chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) repeat expansions*. *J Neurochem*, 2016. **138 Suppl 1**: p. 145-62.
43. Mathis, S., et al., *Management and therapeutic perspectives in amyotrophic lateral sclerosis*. *Expert Rev Neurother*, 2017. **17**(3): p. 263-276.
44. Prudlo, J., et al., *TDP-43 pathology and cognition in ALS: A prospective clinicopathologic correlation study*. *Neurology*, 2016. **87**(10): p. 1019-23.
45. Scotter, E.L., H.J. Chen, and C.E. Shaw, *TDP-43 Proteinopathy and ALS: Insights into Disease Mechanisms and Therapeutic Targets*. *Neurotherapeutics*, 2015. **12**(2): p. 352-63.
46. Ederle, H. and D. Dormann, *TDP-43 and FUS en route from the nucleus to the cytoplasm*. *FEBS Lett*, 2017. **591**(11): p. 1489-1507.

47. Li, J., et al., *Changes in the Expression of FUS/TLS in Spinal Cords of SOD1 G93A Transgenic Mice and Correlation with Motor-Neuron Degeneration*. Int J Biol Sci, 2016. **12**(10): p. 1181-1190.
48. Yamaguchi, A. and K. Takanashi, *FUS interacts with nuclear matrix-associated protein SAFB1 as well as Matrln3 to regulate splicing and ligand-mediated transcription*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 35195.
49. Jun, M.H., et al., *Sequestration of PRMT1 and Nd1-L mRNA into ALS-linked FUS mutant R521C-positive aggregates contributes to neurite degeneration upon oxidative stress*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 40474.
50. Guerrero, E.N., et al., *TDP-43/FUS in motor neuron disease: Complexity and challenges*. Prog Neurobiol, 2016. **145-146**: p. 78-97.
51. Jackson, K.L., et al., *Severe respiratory changes at end stage in a FUS-induced disease state in adult rats*. BMC Neurosci, 2016. **17**(1): p. 69.
52. Higelin, J., et al., *FUS Mislocalization and Vulnerability to DNA Damage in ALS Patients Derived hiPSCs and Aging Motoneurons*. Front Cell Neurosci, 2016. **10**: p. 290.
53. Zhuo, M., *Ionotropic glutamate receptors contribute to pain transmission and chronic pain*. Neuropharmacology, 2017. **112**(Pt A): p. 228-234.
54. Filippini, A., et al., *The Good and the Bad of Glutamate Receptor RNA Editing*. Mol Neurobiol, 2016. **20**: p. 20.
55. Hansen, S.W., et al., *Identification of a New Class of Selective Excitatory Amino Acid Transporter Subtype 1 (EAAT1) Inhibitors Followed by a Structure-Activity Relationship Study*. J Med Chem, 2016. **59**(19): p. 8757-8770.
56. Murphy-Royal, C., et al., *Astroglial glutamate transporters in the brain: Regulating neurotransmitter homeostasis and synaptic transmission*. 2017.
57. King, A.E., et al., *Excitotoxicity in ALS: Overstimulation, or overreaction?* Exp Neurol, 2016. **275 Pt 1**: p. 162-71.
58. Kumar, V., et al., *Therapeutic progress in amyotrophic lateral sclerosis-beginning to learning*. Eur J Med Chem, 2016. **121**: p. 903-17.
59. Lisman, J., *Glutamatergic synapses are structurally and biochemically complex because of multiple plasticity processes: long-term potentiation, long-term depression, short-term potentiation and scaling*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017. **372**(1715).
60. Mancuso, R. and X. Navarro, *Amyotrophic lateral sclerosis: Current perspectives from basic research to the clinic*. Prog Neurobiol, 2015. **133**: p. 1-26.
61. Patai, R., et al., *Calcium in the pathomechanism of amyotrophic lateral sclerosis - Taking center stage?* Biochem Biophys Res Commun, 2017. **483**(4): p. 1031-1039.
62. Hitchler, M.J. and F.E. Domann, *Regulation of CuZnSOD and its redox signaling potential: implications for amyotrophic lateral sclerosis*. Antioxid Redox Signal, 2014. **20**(10): p. 1590-8.
63. Rakhit, R. and A. Chakrabartty, *Structure, folding, and misfolding of Cu,Zn superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2006. **1762**(11-12): p. 1025-1037.
64. Kaur, S.J., S.R. McKeown, and S. Rashid, *Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Gene, 2016. **577**(2): p. 109-18.
65. Dawson, T.M. and V.L. Dawson, *Mitochondrial Mechanisms of Neuronal Cell Death: Potential Therapeutics*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2017. **57**: p. 437-454.
66. Barber, S.C. and P.J. Shaw, *Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target*. Free Radic Biol Med, 2010. **48**(5): p. 629-41.
67. Blasco, H., et al., *Panel of Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers in ALS: A Pilot Study*. Can J Neurol Sci, 2017. **44**(1): p. 90-95.
68. Islam, M.T., *Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders*. Neurol Res, 2017. **39**(1): p. 73-82.

69. Carri, M.T., N. D'Ambrosi, and M. Cozzolino, *Pathways to mitochondrial dysfunction in ALS pathogenesis*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017. **483**(4): p. 1187-1193.
70. Liao, Y., Y. Dong, and J. Cheng, *The Function of the Mitochondrial Calcium Uniporter in Neurodegenerative Disorders*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(2).
71. Watanabe, S., et al., *Mitochondria-associated membrane collapse is a common pathomechanism in SIGMAR1- and SOD1-linked ALS*. 2016. **8**(12): p. 1421-1437.
72. Wei, R., et al., *Protein misfolding, mitochondrial dysfunction and muscle loss are not directly dependent on soluble and aggregation state of mSOD1 protein in skeletal muscle of ALS*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012. **417**(4): p. 1275-9.
73. Tefera, T.W. and K. Borges, *Metabolic Dysfunctions in Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathogenesis and Potential Metabolic Treatments*. *Front Neurosci*, 2016. **10**: p. 611.
74. Kaus, A. and D. Sareen, *ALS Patient Stem Cells for Unveiling Disease Signatures of Motoneuron Susceptibility: Perspectives on the Deadly Mitochondria, ER Stress and Calcium Triad*. *Front Cell Neurosci*, 2015. **9**: p. 448.
75. Cai, Y., et al., *Interplay of endoplasmic reticulum stress and autophagy in neurodegenerative disorders*. *Autophagy*, 2016. **12**(2): p. 225-44.
76. De Vos, K.J., et al., *Role of axonal transport in neurodegenerative diseases*. *Annu Rev Neurosci*, 2008. **31**: p. 151-73.
77. White, J.A., R. Banerjee, and S. Gunawardena, *Axonal Transport and Neurodegeneration: How Marine Drugs Can Be Used for the Development of Therapeutics*. *Mar Drugs*, 2016. **14**(5).
78. Tanaka, F., K. Ikenaka, and G. Sobue, *[Role of axonal transport in ALS]*. *Rinsho Shinkeigaku*, 2011. **51**(11): p. 1189-91.
79. Liu, X.A., V. Rizzo, and S.V. Puthanveetil, *PATHOLOGIES OF AXONAL TRANSPORT IN NEURODEGENERATIVE DISEASES*. *Transl Neurosci*, 2012. **3**(4): p. 355-372.
80. De Vos, K.J. and M. Hafezparast, *Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research?* *Neurobiol Dis*, 2017.
81. Yasuda, K. and S. Mili, *Dysregulated axonal RNA translation in amyotrophic lateral sclerosis*. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2016. **7**(5): p. 589-603.
82. Sangwan, S. and D.S. Eisenberg, *Perspective on SOD1 mediated toxicity in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. *Postepy Biochem*, 2016. **62**(3): p. 362-369.
83. Tosolini, A.P. and J.N. Sleigh, *Motor Neuron Gene Therapy: Lessons from Spinal Muscular Atrophy for Amyotrophic Lateral Sclerosis*. *Front Mol Neurosci*, 2017. **10**: p. 405.
84. Chiurchiu, V. and A. Orlacchio, *Is Modulation of Oxidative Stress an Answer? The State of the Art of Redox Therapeutic Actions in Neurodegenerative Diseases*. 2016. **2016**: p. 7909380.
85. Browne, E.C. and B.M. Abbott, *Recent progress towards an effective treatment of amyotrophic lateral sclerosis using the SOD1 mouse model in a preclinical setting*. *Eur J Med Chem*, 2016. **121**: p. 918-25.
86. Armon, C., *How can physicians and their patients with ALS decide to use the newly-available treatments to slow disease progression?* *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 1999. **1**(1): p. 3-14.
87. Trias, E., et al., *Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis*. *J Neuroinflammation*, 2016. **13**(1): p. 177.
88. Yamamoto, Y., *Plasma marker of tissue oxidative damage and edaravone as a scavenger drug against peroxyl radicals and peroxynitrite*. *J Clin Biochem Nutr*, 2017. **60**(1): p. 49-54.
89. Noto, Y., et al., *Novel therapies in development that inhibit motor neuron hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis*. *Expert Rev Neurother*, 2016. **16**(10): p. 1147-54.

90. Ikeda, K. and Y. Iwasaki, *Edaravone, a Free Radical Scavenger, Delayed Symptomatic and Pathological Progression of Motor Neuron Disease in the Wobbler Mouse*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0140316.

91. Nagase, M., et al., *Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the effect of edaravone administration*. Redox Rep, 2016. **21**(3): p. 104-12.

92. Ito, H., et al., *Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in ALS mice*. Exp Neurol, 2008. **213**(2): p. 448-55.