

MODIFICĂRI ALE NEUROTRANSMIȚĂTORILOR ÎN SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ

N. Cârciumar¹, Irene Damian²

¹ Catedra de neurologie, Facultatea de Medicină „Ovidius” Constanța, ² Spitalul Clinic de Urgență Constanța

Rezumat

Au fost raportate numeroase dovezi indirecte ale implicării unei dereglări a echilibrului dintre sistemele de neurotransmisie excitatorii (glutamatergic) și cele inhibitorii în lezarea neuronilor motori în scleroza laterală amiotrofică (SLA); se cunosc mai puține lucruri despre alte sisteme de neurotransmisie motorie, dar substanțe ca TRH (thyrotropin releasing hormone) și serotonina par a avea un efect important de modulare a excitabilității neuronilor motori. Chiar dacă acest dezechilibru se va dovedi doar o consecință a unui alt proces patogenic primar, el reprezintă totuși o posibilă țintă terapeutică importantă.

Cuvinte cheie: neurotransmițatori; mecanisme patogenice; scleroza laterală amiotrofică

Abstract

There is a large body of circumstantial evidence that an imbalance between the excitatory or glutamatergic neurotransmission and inhibitory neurotransmission may contribute to motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. Less is known about other motor systems of neurotransmission, but agents such as TRH and serotonin may clearly have an important modulatory effect on the excitability of motor neurons. Even if this imbalance is secondary to another primary pathogenetic process, it still represents an important target for therapeutic intervention in the cell death cascade.

Keywords: neurotransmitters; pathogenetic mechanisms; ALS

Unele elemente de neurochimie identificate în SLA pot aduce informații importante despre mecanismele fiziopatologice ale bolii, cum ar fi alterarea echilibrului dintre neurotransmițatorii excitatori și cei inhibitori, și rolul stresului oxidativ în distrugerea neuronilor motori.

NEUROTRANSMIȚĂTORII EXCITATORI

Glutamatul este neurotransmițatorul excitator major în sistemul nervos al mamiferelor. Excitarea glutamatergică a neuronilor motori umani provine din tracturile cortico-spinale, din colateralele fibrelor A α care inervează fusurile musculare și organele tendinoase Golgi, precum și de la interneuronii excitatori din măduvă. Există o mare diversitate structurală și funcțională în familia receptorului ionotropic pentru glutamat, care rezultă din combinarea produșilor a 14 gene cunoscute până în prezent și a variantelor adiționale de transcripție a ARN (1).

Neuronii motori (NM) umani par să exprime un profil neobișnuit al receptorilor pentru glutamat, cu o expresie scăzută a subunității GluR2AMPA, care poate duce la un influx crescut de calciu prin activarea acestor receptori, conferind vulnerabilitate la agresiunea glutamat-mediată. Glutamatul există în câteva compartimente ale sistemului nervos central, dintre care neuronii mari conțin 80-90%; majoritatea glutamatului aparține pool-ului metabolic, doar

o mică proporție constituind fracția cu funcție de neurotransmițator. Aproximativ 20% din glutamatul de la nivelul sistemului nervos central este localizat la nivelul celulei gliale. Nu se cunoaște o enzimă implicată în sinteza glutamatului care să fie specifică glutamatului destinat pool-ului neurotransmițatorilor, iar studiile necroptice nu permit diferențierea între diferitele compartimente ale glutamatului din sistemul nervos central (2).

A fost lansată ipoteza unui defect în metabolismul, transportul sau stocarea glutamatului, bazată pe următoarele date:

- câteva studii necroptice la pacienți cu SLA au semnalat reduceri semnificative ale nivelurilor de glutamat în diferite regiuni ale sistemului nervos central (2, 3);
- Malessa și colaboratorii (2001) au evidențiat un nivel scăzut de glutamat în substanța albă și cenușie a măduvei cervicale și lombare în SLA;
- niveluri scăzute de aspartat au fost semnalate la nivelul măduvei bolnavilor cu SLA (Plaitakis și colaboratorii, 1998).

Au existat totuși câteva rapoarte care susțineau nivele crescute de glutamat în SLA, deși nu întotdeauna confirmate (5). Există dificultăți tehnice în determinarea nivelului de glutamat în probele biologice, de aceea studii diferite au raportat variații majore în determinarea nivelului gluta-

matului în lichidul cefalorahidian (LCR) la subiecți normali. Măsurarea nivelului glutamatului în LCR prin cromatografie automată înalt performantă a furnizat valori de 10 ori mai mici decât cele prin cromatografia prin schimb ionic. Alte diferențe provin din selecția pacienților, nivelul glutamatului din sânge și LCR variind în funcție de vârstă.

Mai mult, studii recente arată că pacienții cu SLA prezintă doar în 30% din cazuri un nivel crescut de glutamat în LCR (6). Și rezultatele privind nivelul plasmatic de glutamat în SLA sunt contradictorii: unele studii afirmă că à jeun acesta este crescut cu 10% la pacienții cu SLA și că încărcarea orală cu glutamat produce o creștere anormală a nivelului plasmatic la acești pacienți; alte studii au găsit un profil normal al aminoacizilor plasmatici în SLA (7). În transmisia glutamatergică normală, semnalul excitator este întrerupt prin îndepărtarea activă a glutamatului din fanta sinaptică prin intermediul câtorva tipuri de proteine transportoare de recaptare a glutamatului; una dintre acestea a suscitât un interes deosebit în patologia SLA: GLT1 sau EAAT2 (excitatory aminoacid transporter 2).

Studiul captării sodiu-dependente a glutamatului, studii autoradiografice ale legării radioliganzilor la transportorii de glutamat și studiul expresiei EAAT2 la nivelul măduvei în SLA și la subiecți normali, au relevat o scădere a expresiei și funcției sistemului de transport al glutamatului în SLA. Acest fapt ar putea fi mai degrabă o consecință decât o cauză, demonstrându-se că echivalentul EAAT2 – murina – are o expresie scăzută la șoarecii transgenici mutanți pentru superoxid dismutaza-1 (SOD₁). De asemenea, clearance-ul ineficient al glutamatului din proximitatea neuronului motor poate contribui la procesul agresiunii neuronale; grupurile de neuroni motori periferici susceptibile afectării în SLA au o expresie crescută a proteinei EAAT2 la nivel pericarional în comparație, de exemplu, cu nucleii motori ai nervilor oculomotori, neafecțați în SLA (8).

Studiile experimentale au sugerat că agoniștii receptorilor glutamatergici pot contribui la lezarea neuronului motor. Injectarea intratecală de acid kainic la șoareci afectează preferențial neuronul motor și induce formarea de neurofilamente fosforilate anormale la nivelul acestora, anomalie citoscheletală demonstrată în SLA. LCR-ul pacienților cu SLA s-a dovedit toxic pentru culturile de neuroni, prin activarea receptorilor AMPA-kainat-glutamatergici, dar nu a fost demonstrată o corelație a acestui efect toxic cu nivelul de glutamat din LCR (9).

Studiile autoradiografice au arătat o densitate crescută a situsurilor de legare pentru liganzi ai receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA) și non-NMDA în SLA, mai ales la nivelul substanței cenușii intermediare a măduvei și a straturilor profunde ale cortexului motor (4). Aceasta poate reflecta o suprastimulare a neuronilor motori într-un sistem motor în suferință, dar în același timp accelerează agresiunea neuronală. Aceste modificări neurochimice pot sta la baza excitabilității anormale demonstrate la pacienți cu SLA prin stimulare magnetică transcraniană și PET (positron emission tomography) (10).

Glutamat dehidrogenaza (GDH) este o enzimă importantă pentru metabolismul glutamatului și detoxifierea

amoniacului. Rolul său predominant se consideră a fi sinteza glutamatului din α -cetoglutarat, NADH și NH_4^+ . Nu se știe sigur dacă GDH are un rol specific pentru glutamatul neurotransmițător și aceasta nu pare a fi localizată specific la nivelul căilor glutamatergice. Câteva grupuri de cercetători au studiat activitatea GDH leucocitare în SLA: Plaitakis (1998) nu a găsit modificări ale activității enzimei; Hugon și colaboratorii (1999) au găsit o activitate scăzută a GDH la aproximativ 60% dintre pacienții cu SLA; Malessa și colaboratorii (2001) au măsurat activitatea GDH în omogenate medulare găsind o activitate semnificativ crescută în măduva cervicală la nivelul cornului posterior și al substanței albe laterale și ventrale, dar normal în cornul anterior și în substanța albă dorsală. La nivelul măduvei lombare, aceste modificări apăreau mai estompate. Deoarece GDH este localizată la nivelul sistemului nervos central mai ales în astrocite, aceste modificări în SLA pot fi datorate unei glioze reactive. Activitatea crescută a GDH poate contribui la leziunea neuronală prin eliberarea crescută de glutamat.

N-acetil-aspartat-glutamatul (NAAG) este un dipeptid care poate fi sintetizat din glutamat și aspartat; este convertit la NAA (N-acetil-aspartat) și glutamat printr-o dipeptidază acidă. NAAG a fost localizat prin imunocitochimie la nivelul unor sisteme neuronale ale mamiferelor, printre care și neuronii motori din trunchiul cerebral și măduvă; concentrația NAAG s-a dovedit a fi superioară la nivelul măduvei. Rolul fiziologic al NAAG nu se cunoaște cu siguranță, dar acesta pare a fi un precursor sau rezervor de glutamat cu rol de neurotransmițător; NAAG îndeplinește câteva criterii de neurotransmițător sau neuromodulator și are un efect excitator asupra neuronilor spinali prin intermediul receptorilor NMDA. În SLA, nivelul NAAG și al metabolitului său NAA au fost găsite crescute în LCR și scăzute în țesutul medular, semnificația acestor date rămânând deocamdată incertă (5).

CISTEINA ȘI COMPUȘII CU SULF

Pacienții cu SLA s-au dovedit a avea nivele plasmatic crescute de cisteină și scăzute de sulfat anorganic, în raport cu subiecții normali, printr-un defect de oxidare a sulfului (2). Aceste date sugerează că degenerarea neuronală în SLA ar putea rezulta din neurotoxicitatea L-cisteinei sau din oxidarea defectuoasă a compușilor toxici ce conțin sulf, de origine endo/exogenă. Aceste modificări nu par totuși specifice SLA, ele fiind semnalate și în boala Parkinson și boala Alzheimer. Mai mult, un studiu condus de Heath și colaboratorii (2002) nu a confirmat aceste modificări.

NEUROTRANSMIȚĂTORII INHIBITORI

Un dezechilibru între neurotransmisia excitatorie și cea inhibitorie poate contribui la lezarea neuronală. Utilizând metode imunocitochimice de identificare a parvalbuminei ca marker al interneuronilor inhibitori GABA-ergici, s-a demonstrat scăderea numărului acestora în cortexul motor al pacienților cu SLA, relevându-se totodată

prin studii fiziologice că inhibiția recurentă este scăzută la acești bolnavi (13). Studiile prin stimulare magnetică transcraniană au relevat anomalități în circuitele inhibiției locale în SLA (14).

Glicina este un neurotransmițător inhibitor important în sistemul nervos central al mamiferelor; cea mai mare densitate de receptori pentru glicină [determinați prin legarea de (3H+) stricnină se găsește în trunchiul cerebral și măduvă. Acest tip de receptori este prezent la nivelul neuronilor motori spinali, iar activitatea lor duce la hiperpolarizare prin permeabilizarea la clor. La nivelul măduvei, glicina pare a fi eliberată de fibrele propriospinale și interneuronii segmentari, inclusiv celulele Renshaw. Glicina acționează și drept co-agonist al glutamatului la nivelul unui situs allosteric stricnin-independent nereactiv de pe receptorul pentru glutamat NMDA excitator.

Lajhouji și colaboratorii (1996) au găsit nivele crescute de glicină în LCR la pacienți cu SLA comparativ cu lotul martor. Nihei și colaboratorii (1998) au decelat nivele crescute de glicină în plasma pacienților cu SLA, iar Lane și colaboratorii (1999) au dovedit un clearance scăzut al glicinei la 4 ore după o încărcare orală. Aceste rezultate susțin ipoteza că un nivel anormal de glicină ar putea potența activarea receptorilor NMDA medulari, cu urmări neurotoxice; nu au fost semnalate modificări ale nivelului glicinei în țesutul nervos cerebral sau medular la pacienții cu SLA comparativ cu subiecții normali, dar legarea de receptori pentru glicină stricnin-reactivi este redusă în cornul anterior medular la acești pacienți. Deoarece receptori pentru glicină cu rol inhibitor sunt prezenți în mod normal pe neuronii motori, se poate presupune că aceste modificări sunt cauzate în parte de pierderea de neuroni motori. ARN de transport pentru glicină s-a dovedit scăzut în celulele coarnelor anterioare medulare la pacienții cu boli ale neuronului motor.

GABA este un neurotransmițător inhibitor important care acționează pe două tipuri farmacologice distincte de receptori. În sistemul motor, GABA este cunoscut a media inhibiția presinaptică a fibrelor primare aferente și poate fi implicat în formele postsinaptice de inhibiție a neuronilor motori. Receptorul GABA-A este un canal de clor dependent de ligand și mediază inhibiția rapidă, legată de modularea frecvenței. Antagonizarea receptorului GABA-A în cortexul motor primar la șobolani duce la activitate motorie spontană. Receptorii GABA-B modulează transferul calciului și potasiului și sunt responsabili pentru inhibiția lentă; antagonizarea lor în măduvă la pisică duce la creșterea amplitudinii reflexelor monosinaptice (18).

La nivelul neuronilor motori periferici există deopotrivă receptori pentru glicină și pentru GABA, aceste două tipuri de receptori fiind co-localizate la nivelul neuronului motor din nucleul abducens la șobolan; Baclofenul (agonist al receptorului GABA-B) s-a dovedit că inhibă activitatea neuronilor motori ai hipoglosului într-o manieră dependentă de doză (15). Au fost raportate valori normale ale GABA în cortexul motor, cel frontal și cel cerebelos, și scăzute la nivelul măduvei lombare la pacienții cu SLA, deși alte studii nu le-au putut confirma. Rezultatele au

fost contradictorii și în ceea ce privește distribuția și funcția receptorilor GABA în SLA (semnalați a fi scăzuți la nivelul coarnelor anterioare). Un studiu efectuat de Gredal și colaboratorii (2000) asupra receptorilor pentru benzodiazepine în membranele celulelor corticale nu a decelat modificări semnificative la pacienții cu SLA.

Taurina nu este recunoscută ca un neurotransmițător clasic, dar se știe că stabilizează excitabilitatea membranelor și exercită un efect depresor asupra activării neuronale și interacționează cu unele sisteme de neurotransmitere. La nivel medular, taurina este formată din cisteină prin activitatea enzimei cistein-dioxigenaza. Rolul fiziologic al taurinei este încă puțin cunoscut; nivelele ei par a rămâne constante în țesuturi postmortem. În sistemul nervos central al pacienților cu SLA, nivelul taurinei a fost raportat ca normal sau crescut la nivel medular, cortical și al unor regiuni subcorticale, dar cu semnificație încă incertă (2).

NEUROTRANSMITEREA COLINERGICĂ

Colin-acetil-transferaza (ChAT), enzima care sintetizează acetilcolina, este un marker al celulelor colinergice, iar activitatea sa pare a rămâne stabilă în țesuturi postmortem. În măduva mamiferelor, ChAT a fost localizată în neuronii motori mari și mici și în terminațiile sinaptice; activitatea ei s-a dovedit scăzută în cornul anterior și în substanța albă dorsală la pacienții cu SLA, probabil cauzată în mare măsură de pierderea de neuroni motori. În măduva pacienților cu SLA a fost observată postmortem o scădere a receptorilor colinergici; densitatea situsurilor de legare a receptorilor colinergici muscarinici a fost scăzută cu 50-60% în cornul anterior la pacienții cu SLA comparativ cu lotul martor. Totuși, o scădere similară a fost semnalată și la nivelul cornului posterior în SLA, iar corelațiile patologice ale deficitului colinergic în aceste regiuni non-motorii la pacienții cu SLA rămân obscure. Nu s-au semnalat modificări ale receptorilor colinergici nicotinici în SLA (1).

NEUROTRANSMIȚĂTORII MONOAMINICI

Serotonina (5-hidroxitriptamina): studii anatomice la mamifere au arătat că nucleii rafeului din trunchiul cerebral, care au o mare densitate de neuroni serotoninergici, trimit proiecții spre numeroase zone ale sistemului nervos central. La nivelul măduvei, coarnele anterioare și posterioare și regiunea periependimară sunt de asemenea zone bogate înervate de neuroni serotoninergici, care descind predominant de la nivelul nucleilor rafeului din bulb și punte, prin fibrele subțiri nemielinizate din cordoanele anterioare și laterale medulare. Cornul ventral primește cea mai bogată inervație serotoninergică dintre toate regiunile substanței cenușii medulare, la nivelul terminațiilor fibrelor aferente serotoninergice fiind descrise dilatații ce conțin serotonină și substanța P și/sau TRH (thyrotropin-releasing-hormone), dilatații care vin în contact direct cu pericariionul sau prelungirile neuronilor motori (20).

Serotonina s-a dovedit a avea un efect neuroexcitator asupra neuronului motor, fie direct, fie prin potențarea

efectului excitator al glutamatului. Serotonina poate de asemenea influența activitatea neuronului motor, în mod direct, prin activarea interneuronilor excitatori sau inhibitori din vecinătatea neuronilor motori. Patru studii raportate până în prezent au examinat nivelele de serotonină și acid 5-hidroxi-indol-acetic (metabolitul său) la nivel medular în SLA și la subiecți normali; în măduva normală există un gradient rostro-caudal al concentrației de serotonină, cu nivele mai crescute lombar. Dacă rezultatele privind concentrația de serotonină la nivel medular au fost concordante în toate studiile, pentru acidul 5-hidroxi-indol-acetic (5HIAA) au fost raportate nivele crescute, scăzute sau normale (posibil din cauza susceptibilității crescute la degradare postmortem față de serotonină). Densitatea de fibre serotoninergice detectate prin imunocitochimie s-a dovedit normală în SLA la nivel medular. Situsurile de recaptare a serotoninei, identificate autoradiografic prin legarea (3H)paroxetinei sunt slab reprezentate în cortexul uman, fiind ceva mai abundente la nivel medular în cornul anterior, substanța cenușie periependimară și substanță gelatinoasă (2).

În SLA s-a observat o creștere a acestor situsuri în cornul ventral (lateral) al măduvei cervicale. Receptorii serotoninergici tip 1a [identificați prin legarea (3H) 8-hidroxi-N, Ndipropyl-2-amino-tetraline], au la nivel cortical densitate maximă în laminele superficiale; nu s-au semnalat modificări ale acestora în SLA. În măduvă, densitatea maximă este în substanța gelatinoasă, mai ales la nivel cervical. În SLA a fost semnalată o scădere semnificativă a acestor receptori în substanța cenușie a cornului ventral și intermediar din regiunea cervicală. Perry și colaboratorii (1997) au raportat o creștere a receptorilor S1a la nivelul cornului anterior în SLA, cu o scădere a afinității lor. O scădere a receptorilor S1b a fost semnalată în cornul ventral și substanța cenușie centrală din regiunea lombară în SLA, fără modificări observate la nivel cervical. Nu au fost observate modificări ale receptorilor S1a la nivel cortical sau medular în SLA. Receptorii S2 [identificați prin legarea (3H) ketanserinei] au în cortexul normal o dispoziție trilaminară, densitate maximă în straturile mijlocii, iar la nivel medular densitate maximă în cornul ventral și substanța cenușie periependimară. În cortexul motor și premotor al pacienților cu SLA se observă o scădere a receptorilor S2; la nivel medular, deși nu s-a observat o modificare a densității globale a receptorilor S2, au fost identificate „puncte reci” relevând absența acestor receptori prin pierderea de neuroni motori din cornul anterior; numărul total nemodificat a fost explicat printr-o posibilă creștere a acestor receptori la nivelul somei neuronilor motori restanți.

S-a sugerat existența în SLA a unor influențe tonice excitatorii reduse asupra neuronilor motori datorită eliberării reduse de serotonină în măduvă, ceea ce ar duce la creșterea excitației glutamatergice, cu consecințe neurotoxice. Forrest și colaboratorii (1996) propun o altă ipoteză: din moment ce nivelul spinal de serotonină este normal în SLA și nu există modificări evidente la nivelul nucleilor rafeului, modificările observate pot fi adaptative la scăderea numărului de neuroni motori. Raportul 5HIAA/serotonină ar indica

un turn-over crescut al serotoninei la nivelul receptorilor rămași. Localizarea fiziologică a receptorilor S2 este cu predilecție în jurul somei neuronilor motori, sub forma unor „puncte fierbinți” de fixare a markerilor citochimici. În SLA se produce scăderea numărului acestor „puncte fierbinți”, cu preservarea numărului total de receptori S2. Receptorii S1a, considerați a media acțiunea inhibitoare a serotoninei asupra neuronului motor, s-au dovedit scăzuți în SLA la nivel medular, fapt ce ar reflecta pierderea interneuronilor inhibitori. Nu se cunosc cu certitudine consecințele anatomofiziologice ale scăderii densității receptorilor S2 la nivelul cortexului motor și premotor în SLA; totuși, studii neurofiziologice detaliate au evidențiat în SLA deficite ale circuitelor fronto-striatale, cu deficite focale de atenție la peste 25% dintre pacienții cu SLA, ceea ce sugerează că acest simptom ar reprezenta consecința reducerii numărului receptorilor S2 la nivelul cortexului frontal (14).

Dopamina: nu s-au evidențiat în SLA modificări ale nivelului dopaminei sau al metaboliților săi, nici ale numărului de receptori pentru dopamină (1).

Norepinefrina (NE): Perry și colaboratorii (1997) au semnalat o creștere a activității simpatice și a nivelului NE în LCR la pacienții cu SLA. Rezultatul studiilor asupra nivelului NE în țesutul medular în SLA sunt contradictorii: Malessa și colaboratorii (2001) raportează valori crescute la nivelul măduvei toracice și lombare, în timp ce Young și colaboratorii (2002) găsesc nivele normale. Nu s-au observat modificări ale receptorilor β -adrenergici medulari în SLA.

NEUROPEPTIDELE

Acestea au la nivelul sistemului nervos central rol de neurotransmițători, neuromodulatori și factori trofici necesari menținerii integrității neuronale. Au fost descrise acțiuni electrofiziologice asupra neuronilor motori ale unor peptide prezente în terminațiile nervoase aferente: TRH (thyrotropin releasing hormone), substanța P, neurotensina, bombesina produc depolarizarea neuronilor motori și a radăcinilor ventrale in vivo și in vitro. Acțiunea neurotensinei și a bombesinei pare a fi intermediată de interneuroni.

Substanța P: La nivel medular unele fibre descendente serotoninergice conțin substanța P și/sau TRH; densitatea maximă de fibre ce conțin substanța P are un rol important în transmiterea impulsurilor dureroase și în modularea reflexelor motorii somatice. Există dovezi că substanța P exercită o influență trofică asupra neuronilor motori și senzitivii. În SLA s-a observat o scădere a receptorilor pentru substanța P în cornul anterior, ceea ce reflectă probabil pierderea de neuroni motori; nivelele scăzute de substanța P s-au observat în cornul dorsal și ventral. Există controverse privind afectarea numărului de fibre imunoreactive pentru substanța P din cornul ventral medular în SLA (1).

TRH (thyrotropin releasing hormone): Fibrele TRH pozitive din măduvă se consideră a proveni din nucleii rafeului bulbari și sunt concentrate în lamina IX și nucleii intermediolaterali; aceste fibre pot conține de asemenea substanța P și serotonină. S-a demonstrat că TRH crește

excitabilitatea neuronului motor, având totodată efect neurotrofic asupra acestora. Trei studii au raportat nivele scăzute de TRH în SLA la nivel medular. Alte două studii nu au confirmat însă aceste rezultate. Nihei și colaboratorii (1998) au raportat scăderea numărului de receptori pentru TRH în laminele II și IX medulare în SLA; în lamina IX aceste modificări sunt compatibile cu scăderea numărului de receptori postsinaptici TRH pozitivi de la nivelul neuronului motor, prin pierderea de neuroni motori. Scăderea numărului receptorilor TRH din cornul posterior rămâne neexplicată.

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) este un neuropeptid de 37 aminoacizi care pare a juca un rol în sistemul motor și cel senzitiv autonom, fiind localizat la nivelul trunchiului cerebral și al neuronilor motori spinali (care arată o imunoreactivitate crescută pentru CGRP); intracelular a fost localizat în aparatul Golgi și veziculele adiacente. Are un rol de factor trofic muscular anterograd derivat din neuronii motori, eliberat în joncțiunea neuro-musculară, intervenind în contractia musculară, creșterea nivelului AMPc în mușchi și miocite și reglarea proprietăților receptorului pentru acetilcolină la nivelul joncțiunii neuromusculare.

Capacitatea neuronului motor de a sintetiza și transporta acest peptid la nivelul plăcilor terminale motorii poate astfel să aibă un efect trofic direct asupra funcției fibrei musculare și menținerea integrității neuronului motor. În ontogeneză, CGRP contribuie la menținerea unei densități crescute a receptorilor pentru acetilcolină în cursul dezvoltării miotubulilor; CGRP favorizează înmugurirea („sprouting”-ul) neuronilor motori după leziuni, având așadar rol în regenerarea nervoasă. Studii mai vechi sugerau o scădere globală a neuronilor CGRP imunoreactivi din măduvă în SLA; totuși, Perry și colab (1997), studiind cazurile la puțin timp postmortem, au evidențiat o creștere a CGRP-imunoreactivității în cornul ventral medular în SLA, reacții pozitive fiind obținute și la nivelul sferoizilor (în zonele dilatate ale axonilor neuronilor motori, care conțin agregate neurofilamentare). Acești autori au postulat că defecte în transportul axonal pot duce la acumularea proximală a CGRP și la reducerea concentrației normale a acestei substanțe la nivelul joncțiunii neuromusculare. Nu au fost raportate până în prezent studii asupra expresiei genei CGRP la nivelul ARNm.

Endotelina este un alt neuropeptid major identificat în neuronii motori ai subiecților umani adulți. La nivel medular, densitatea receptorilor pentru endotelină este scăzută, ceea ce sugerează acțiunea sa la nivel distal; nu se cunoaște exact rolul său fiziologic în neuronul motor sau mușchi; nu s-au făcut studii asupra unor posibile modificări ale acestui neuropeptid în SLA (1).

În concluzie, multe dintre modificările neurochimice identificate în SLA par să fie mai degrabă consecința decât cauza pierderii de neuroni motori. Studiile efectuate pe piesele de necropsie au furnizat deseori rezultate contradictorii, probabil datorită modificărilor neurochimice survenite în perioada de agonie și postmortem, precum și dificultăților de ordin tehnic în măsurarea anumitor parametri neurochimici în produsele biologice.

Endotelina este un alt neuropeptid major identificat în neuronii motori ai subiecților umani adulți. La nivel medular, densitatea receptorilor pentru endotelină este scăzută, ceea ce sugerează acțiunea sa la nivel distal; nu se cunoaște exact rolul său fiziologic în neuronul motor sau mușchi; nu s-au făcut studii asupra unor posibile modificări ale acestui neuropeptid în SLA (1).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Young AB et al – Pharmacological aspects of motor dysfunction. Diseases of the Nervous System. *Clinical Neurobiology*, Philadelphia: WB Saunders, 2002, 343-352.
2. Perry TL et al – ALS: aminoacids levels in plasma and CSF. *Ann Neurol*, 1997; 28: 12-17.
3. Plaitakis A – Glutamate dysfunction and selective motor neuron degeneration in ALS. *Ann Neurol*, 1998, 28: 3-8.
4. Malessa S et al – ALS: glutamate dehydrogenase and transmitter aminoacids in the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 54: 948-988.
5. Show PJ et al – Role of excitotoxicity in ALS. *J Neurol*, 1997; 244: s3-s14.
6. Copray JC, Jaarsma D et al – Amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience*, 2003; 116(3): 685-94.
7. Cluskey S, Ramsden DB – Mechanism of neurodegenerative in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Pathol*, 2001; 54(6): 386-92.
8. Fray AE et al – The expression of the glial glutamate transporter EAAT2 in motor neuron disease. *Eur J Neurosci*, 1998; 10: 2481-2489.
9. Hollmann M et al – Cloned glutamate receptors. *Ann Rev Neurosci*, 1994; 17: 31-108.
10. Mills KR – MND: studies of the corticospinal excitation of single motoneurons by magnetic brain stimulation. *Brain*, 1995; 118: 971-982.
11. Hugon J et al – GDH and AAT in leucocytes of patients with MND. *Neurology*, 1999.
12. Heath PR, Shaw PJ – Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2002; 26(4): 438-58.
13. Enterzari-Taher M et al – Abnormalities of cortical inhibitory neurons in ALS. *Muscle Nerve*, 1997; 20: 65-71.
14. Raynor EM et al – Recurrent inhibition is decreased in patients with ALS. *Neurology*, 1994; 44: 2148-2153.
15. Lajhouji F et al – Evidence for colocalization of GABA and glycine in hypoglossal motoneurons. *Neurosci Lett*, 1996; 206: 161-164.
16. Nihei K et al – Patterns of neuronal degeneration in the motor cortex of ALS patients. *Acta Neuropathol*, 1998; 86: 55-64.
17. Lane RJM et al – Abnormal glycine metabolism in MND. *J R Soc Med*, 1999; 86: 501-505.
18. Curtis DR et al – GABA-B receptor-mediated spinal inhibition. *Neuroreport*, 1994; 5: 540-542.
19. Gredal O et al – NMDA and benzodiazepine receptor binding sites in cortical membranes from ALS patients. *J Neurol Sci*, 2000; 143: 121-125.
20. Forrest V et al – Serotonergic neurotransmission in the spinal cord and motor cortex of patients with MND and controls. *J Neurol Sci*, 1996; 133: 83-90.
21. Martin JB – Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N Engl J Med*, 1999; 304:1970-80. Erratum, *N Engl J Med*, 1999; 341: 1407.