

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: ¿ES EL ASTROCITO LA CÉLULA PRIMARIAMENTE DAÑADA?

ROBERTO E. SICA

*Sector Neurología, Instituto de Investigaciones Cardiológicas Alberto Taquini (ININCA, UBA-CONICET),
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

Resumen La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es considerada una enfermedad primaria de las motoneuronas. Ninguno de los procesos que conforman su patogenia ha probado ser su causa. Tampoco pudo demostrarse que factores ambientales la originen. Las neuronas mueren por apoptosis, hecho que abre la posibilidad de que ello sea debido a cambios en su ambiente, sin que constituyan el blanco directo de la noxa que ocasiona la enfermedad. El examen del medio que circunda a las motoneuronas encuentra a los astrocitos como responsables de su bienestar. Éstos son células plásticas, adaptan su función al tipo de neurona con la que se relacionan, cada población astrocitaria es única; si fuera afectada, las neuronas que le son dependientes padecerían. En el caso de las motoneuronas, esta circunstancia llevaría a la alteración de la producción astrocitaria de neurotransmisores y transportadores y a la carencia de nutrientes y factores tróficos que le suministran. Para explicar por qué en la ELA los síntomas se trasladan de un grupo muscular al vecino, observación correlacionada con lo que ocurre en las neuronas motoras corticales y espinales, la hipótesis aquí sostenida sugiere que el factor causante migra de un astrocito a otro, lesionándolos y privando a las motoneuronas del cuidado que le prodigan. También propone que una proteína del astrocito se pliega defectuosamente, transformándose en infecciosa e induciendo el plegamiento errado de sus similares normales, trasladándose entre los astrocitos protoplásmicos y a los astrocitos fibrosos que rodean la vía piramidal, utilizando para ello las sinapsis de hendidura.

Palabras clave: esclerosis lateral amiotrófica, astrocito, patogenia

Abstract *Amyotrophic lateral sclerosis: is the astrocyte the cell primarily involved?* So far, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is thought as due to a primary insult of the motor neurons. None of its pathogenic processes proved to be the cause of the illness, nor can be blamed environmental agents. Motor neurons die by apoptosis, leaving the possibility that their death might be due to an unfriendly environment, unable to sustain their health, rather than being directly targeted themselves. These reasons justify an examination of the astrocytes, because they have the most important role controlling the neurons' environment. It is known that astrocytes are plastic, enslaving their functions to the requirements of the neurons to which they are related. Each population of astrocytes is unique, and if it were affected the consequences would reach the neurons that it normally sustains. In regard to the motor neurons, this situation would lead to a disturbed production and release of astrocytic neurotransmitters and transporters, impairing nutritional and trophic support as well. For explaining the spreading of muscle symptoms in ALS, correlated with the type of spreading observed at the cortical and spinal motor neurons pools, the present hypotheses suggests that the illness-causing process is spreading among astrocytes, through their gap junctions, depriving the motor neurons of their support. Also it is postulated that a normal astrocytic protein becomes misfolded and infectious, inducing the misfolding of its wild type, travelling from one protoplasmic astrocyte to another and to the fibrous astrocytes encircling the pyramidal pathway which joints the upper and lower motoneuron.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, astrocyte, pathogenesis

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) clínicamente combina signos de daño, simultáneo o secuencial, de las motoneuronas cortical y espinal. Es esporádica en el 90% de los casos y familiar en el 10% restante¹. En ambas el conocimiento de su patogenia es rico²⁻⁴, aunque no ha sido posible desentrañar su causa ni explicar la simultaneidad

del daño exquisitamente restringido a 2 grupos neuronales topográficamente alejados entre sí dentro del sistema nervioso central (SNC).

Desde su descripción, hecha por Charcot en 1874⁵, la investigación estuvo centrada en la motoneurona. Recientemente, un nuevo actor comenzó a jugar papel patogénico, cuya magnitud no es totalmente conocida aún: el astrocito.

Hasta hace 30 años era aceptado que los astrocitos solo sostenían la arquitectura del SNC; desde entonces comenzaron a describirse relaciones de estas células

Recibido: 12-III-2013

Aceptado: 5-VI-2013

Dirección postal: Roberto E. Sica, Marcelo T. de Alvear 2270, 1122 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4508-3888

e-mail: rsica@fmed.uba.ar

con otras y capacidades funcionales, cuyo conocimiento continúa acumulándose.

Existen 2 tipos de astrocitos, el protoplásmico, ubicado en la sustancia gris, y el fibroso, localizado en la blanca. El protoplásmico posee una forma globulosa de cuyo cuerpo se desprenden 5 a 10 prolongaciones de grueso calibre que dan múltiples filamentos finos que recorren distancias considerables poniéndose en contacto con neuronas, sus dendritas y axones, sinapsis, otros astrocitos y oligodendrocitos. Los fibrosos exhiben un cuerpo fusiforme ubicado en paralelo con las fibras que constituyen una vía de conducción, emiten prolongaciones, algunas de ellas dirigidas a los nodos de Ranvier^{6, 7}.

Los astrocitos protoplásmicos adecuan sus funciones a los requerimientos de las neuronas con las que se relacionan, que varían según fuere la misión que estas últimas células cumplan. Tal es la disposición de los astrocitos para alcanzar su objetivo que, en ocasiones, no solo condicionan su metabolismo a las necesidades de las neuronas sino que, también, modifican su apariencia; es el caso de las células de Müller en la retina, de las de Bergmann en el cerebelo o la de las satélites en el ganglio de la raíz posterior^{7, 8}. Esta actitud permite suponer que la población de astrocitos conectada con una población particular de neuronas, abocada a una función definida, sea única, poseyendo características funcionales, y ocasionalmente morfológicas, que la distinguen de cualquier otra población astrocitaria.

Los astrocitos que cuidan de las motoneuronas poseen propiedades bien definidas⁹. Cada astrocito controla un territorio en el que se sitúan varias motoneuronas; un astrocito puede contactar 4 a 10 neuronas, centenares de dendritas y miles de sinapsis (sinapsis tripartita). Si bien cada astrocito posee un dominio que no se superpone con el de otro, se conectan entre sí a través de sus prolongaciones. Lo hacen mediante uniones de hendidura (*gap-junctions*, GJ en la nomenclatura inglesa). Molecularmente, las GJs están constituidas por conexinas (Cx), familia proteica compuesta por 21 integrantes, denominadas según su peso molecular, de las que 10 se ubican dentro del SNC. Cada GJ consiste en 2 hemicanales compuestos, cada uno, por 6 subunidades de Cx que se alinean entre células adyacentes para formar canales intercelulares^{10, 11}. Las GJs median la comunicación intercelular a través del intercambio iónico (acoplamiento eléctrico) y del pasaje de pequeñas moléculas (acoplamiento metabólico). Este tipo de unión entre astrocitos crea una suerte de sincicio que se extiende a lo ancho y a lo largo del SNC. La relación establecida mediante las GJs no se limita a los astrocitos protoplásmicos; participan de ella los fibrosos, las neuronas y sus prolongaciones y las arteriolas a las que les llega el contacto de aquellas células¹¹. A diferencia de los astrocitos, las neuronas son entidades individuales que no contactan anatómicamente entre sí, separadas una de otra por espacios físicos que constituyen las sinapsis.

Hasta hoy, ningún agente ambiental demostró ser la causa de la ELA: metales¹², toxinas^{13, 14}, neoplasias¹⁵, descargas eléctricas¹⁶, actividad física excesiva^{17, 18} ni hábitos alimentarios¹⁹. Solo los retrovirus han permanecido como una débil posibilidad^{20, 21}.

Buscando indicios que pudieran orientar el encuentro de la razón de la ELA, surge la observación histológica de las motoneuronas. Ellas encuentran su muerte mediante apoptosis mitocondrial, citoplasmática y/o vacuolización^{22, 23}. La presencia de uno o más de estos 3 mecanismos señala que la neurona afectada programa su extinción debido a circunstancias que le son adversas.

En el ambiente que rodea a las motoneuronas el astrocito es el actor principal; cualquier alteración que lo afecte ocasionará consecuencias en las neuronas que supervisa.

Resulta, por lo tanto, relevante la astrogliosis, seguida por microgliosis, que acontece precediendo la instalación clínica de la enfermedad y la muerte neuronal, acompañando ulteriormente su desarrollo, hechos observados en diferentes modelos experimentales^{24, 25}. En el hombre es desconocido si la misma conducta antecede la aparición de la dolencia, dada la falta de estudios patológicos en ese período, aunque sí ha sido documentada la astrogliosis en su transcurso²⁶.

Si en la ELA los astrocitos fueran las células inicialmente agredidas, una serie de hechos posteriores encontrarían justificación. El primero, la observada respuesta inflamatoria astrocitaria acompañada con la liberación de citoquinas que, entre otras acciones, inducirán la activación de la microglia y la secreción de citoquinas a partir de ellas, al tiempo que ambas poblaciones celulares incrementan su tamaño y su número, volviéndose reactivas^{27, 28}. Para que esto ocurra, el agente causal deberá ser selectivo para los astrocitos que cuidan de las motoneuronas, dependiendo ello de la presencia de moléculas, privativas de esos astrocitos, dentro de su citoplasma o ubicadas en su membrana.

Cuando los astrocitos se vuelven reactivos, la concentración de Ca⁺⁺ dentro de ellos se incrementa, acarreado aumento de la secreción de transmisores excitatorios, particularmente glutamato, que actuarán sobre las sinapsis de las motoneuronas y sobre los receptores glutamatérgicos neuronales extra-sinápticos (AMPA y NMDAr). El AMPAr, en la ELA, está desprovisto de la subunidad GluRA2, hecho que le posibilita a la motoneurona aceptar Ca⁺⁺ a través de su canal, que se sumará al Ca⁺⁺ que ingresará por el NMDAr y los canales de Ca⁺⁺ voltaje-dependientes, que se abrirán cuando el nivel de despolarización de la membrana alcance su umbral. Todo ello constituye el fundamento de la excitotoxicidad que afecta a las motoneuronas²⁹.

Además, los astrocitos reactivos se tornan incapaces para elaborar transportadores de glutamato (el EAAT2 para motoneuronas) de configuración molecular normal y/o en cantidades suficientes tales que permitan barrer el glutamato de las sinapsis^{30, 31}, contribuyendo a sostener la

excitotoxicidad. Una consecuencia más es la incapacidad de los astrocitos para regular la concentración de K^+ extracelular³² y para proveer a las motoneuronas con factores tróficos, que se suman a los llegados desde las estructuras con las que hacen contacto sináptico y, también, de suministrarles oxígeno, glucosa y lactato, indispensables para su supervivencia³³; contribuye a la escasez de estos últimos nutrientes la alteración de la barrera hematoencefálica comprometida a nivel del contacto astrocitario³⁴. En estas circunstancias los astrocitos se vuelven capaces, también, de liberar el factor de crecimiento neuronal (NGF) que actuará sobre el receptor P75, re-expresado en las motoneuronas, induciendo su apoptosis³⁵.

Frente a la posibilidad de que los astrocitos puedan ser las células primariamente dañadas en la ELA, la pregunta es: ¿Qué agentes podrían ser capaces de iniciar la enfermedad actuando sobre aquellos? Para responder resultará útil analizar datos provenientes de la observación semiológica de estos enfermos, y otros anatómicos. Una de las características de esta dolencia es que el compromiso muscular se extiende desde un grupo a otro que está en su vecindad³⁶, hecho que tiene su correlato con lo que ocurre con las motoneuronas a nivel espinal y cortical; en ambas estructuras la ELA se inicia en un grupo de motoneuronas y progresa afectando a las vecinas³⁷⁻³⁹; esta conducta sugiere la presencia de un agente, posible causante de la enfermedad, capaz de migrar de una célula a otra. Para cumplir con su objetivo, ese agente debe poseer ciertas capacidades; si resultare ser externo, un retro-virus, necesitará ingresar a la célula con la ayuda de un transportador o mediante el reconocimiento de una molécula o un receptor en la membrana. Alternativamente, el agente causal podría ser una proteína constituyente normal de la célula que, por alguna razón, altere sus propiedades y se vuelva patógena. En cualquiera de los dos casos, el agente productor de la enfermedad necesitará incrementar su presencia dentro de la célula que lo hospeda; si fuese un virus mediante su replicación, si fuera una proteína mal plegada a través de la inducción del mal plegamiento de otras moléculas similares a ella; luego de multiplicarse, el agente inductor estará en condiciones de trasladarse a una nueva célula en la que repetirá el ciclo.

Llama la atención la exquisita selectividad del daño de la motoneurona en la ELA. Esa afinidad particular de la neurona motora por una noxa también ocurre en la poliomielitis; en esta entidad es conocido que existen receptores en la membrana de la célula y en sus terminales axónicas que posibilitan el ingreso del virus⁴⁰. Sin embargo, la patología de la poliomielitis es francamente diferente a la de la ELA; en aquella la inflamación en los cuernos anteriores de la médula es conspicua, se observa gran cantidad de células plasmáticas, linfocitos, monocitos y microglía activada junto a depósitos de inmunoglobulinas; las neuronas mueren por necrosis, sus restos son

fagocitados por monocitos y microglía^{41, 42}. Contrariamente, en la ELA, a pesar de la gliosis, las neuronas mueren silenciosamente, por apoptosis^{22, 43}.

La diferente patología de esas dos entidades sugiere que mientras la poliomielitis es ocasionada por el ataque directo a la motoneurona, en la ELA los cambios neuronales podrían ser secundarios al daño que sufren las células que velan por ellas, los astrocitos. La astrogliosis, con los cambios funcionales astrocitarios que ello implica, y que precede a la pérdida neuronal, anularía la capacidad de los astrocitos para nutrir y sostener en salud a las motoneuronas.

Si se analiza clínicamente la forma esporádica y la familiar de la ELA, se verá que no existen diferencias fenotípicas entre ellas, y que si se lo hace patológicamente, en ambas, y también en el modelo transgénico SOD-1, se encontrará astrogliosis, microglía activada, neuronas y astrocitos con depósitos proteicos y muerte neuronal por apoptosis⁴⁴. Más aún, si se las escruta fisiopatológicamente se verá en todas inflamación, excitotoxicidad, estrés del retículo endoplasmático, estrés oxidativo, proteínas mal plegadas formando acúmulos intracelulares, alteración mitocondrial y bloqueo del transporte axonal⁴⁵.

Otro hecho es pertinente; la literatura posee descripciones que señalan que la forma esporádica de la enfermedad puede transmitirse de un hombre a otro⁴⁶ o del hombre al mono⁴⁷, a la manera que lo hace una infección.

Viendo conceptualmente a la ELA, abarcando para ello sus características clínicas, su extensión de un grupo neuronal a otro vecino, la posible transmisibilidad de una persona a otra y la capacidad para heredarse, todo ello trae el recuerdo del comportamiento de la proteína prión (PrP) mal plegada. Esta posibilidad ha sido mencionada por otros autores⁴⁸, sugiriendo que la proteína anormal podría ser el producto de genes alterados, implicando en este comportamiento los de SOD1 y TARDP-TDP-43^{49, 50}; sin embargo, no se ha hallado un único gen anormal que estuviese presente en todos los pacientes, tan solo una proporción, dentro de la forma esporádica, exhibe alteración genética, que puede ser muy diversa, y/o expansión de polinucleótidos^{51, 52}; por otra parte, son varios los genes, y diferentes, entre los distintos pacientes comprometidos por la variante hereditaria^{53, 54} en las que es posible encontrar, también, expansión de polinucleótidos⁵². Una interpretación plausible de esta observación es que el cambio genético, más que la causa del trastorno podría ser parte de las respuestas de la célula alterada, las que finalmente terminan por serle perjudiciales, ya que los productos proteicos de sus genes se acumulan en su citoplasma y núcleo, esto último condicionado por las alteraciones del sistema proteasoma-ubiquitina que aparecen como consecuencia del estrés oxidativo y del retículo endoplasmático y que son parte de la patogenia de la dolencia¹.

Si fuese una proteína mal plegada la causa de la ELA, los astrocitos resultarían más apropiados que las

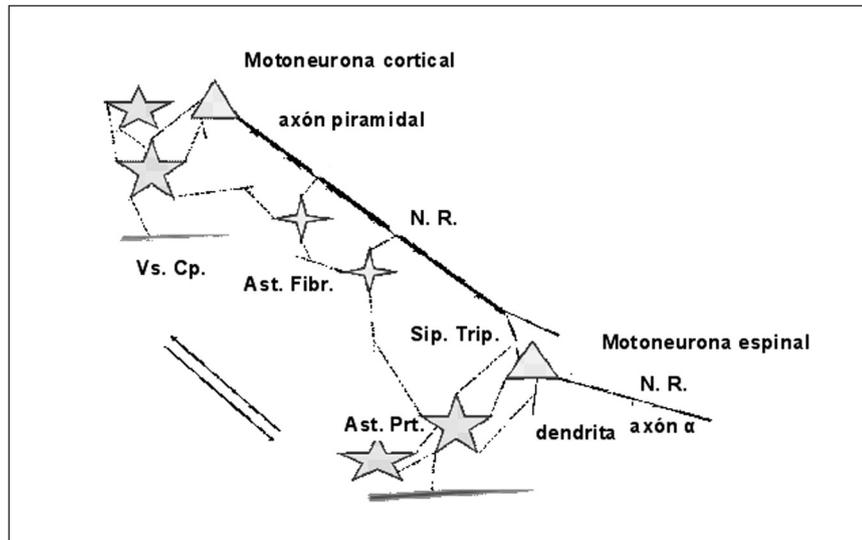


Fig. 1.— Esquema de la relación de motoneuronas con astrocitos. Trazo lleno: prolongaciones neuronales. Trazo punteado: prolongaciones astrocitarias. Vs.Cp.: vaso capilar; Ast. Prt.: astrocito protoplásmico; Ast. Fibr.: astrocito fibroso; N. R.: nodo de Ranvier; Sip. Trip.: sinapsis tripartita. Obsérvese que la comunicación de los astrocitos entre sí, la que hacen con los vasos sanguíneos y con las dendritas y cuerpos neuronales es de contacto anatómico directo, a excepción de la sinapsis tripartita en la que el astrocito libera mediadores sinápticos. La doble flecha señala el recorrido, rostro-caudal o caudo-rostral, que podría seguir una proteína mal plegada dentro del sincicio que compone la red astrocitaria, dependiendo del grupo neuronal motor (cortical o espinal) en el que se origine.

motoneuronas para hacer que el defecto se extendiera, puesto que la red astrocitaria constituye un sincicio en el que las conexiones entre ellos se establecen mediante las GJs que posibilitan la transferencia de moléculas de uno a otro. Si bien es cierto que la proteína mejor conocida con capacidad de plegarse erróneamente y volverse infecciosa es la PrP, no hay razón para suponer que otras proteínas no puedan comportarse de igual manera.

La esencia de la hipótesis presentada sugiere que la acción de un factor ambiental o endógeno induciría cambios en una proteína astrocitaria plegándola anormalmente y transformándola en infecciosa, capacitándola para trasladarse de un astrocito a otro^{55, 56}. La ineptitud del astrocito dañado para sustentar la viabilidad de las motoneuronas llevaría a la apoptosis de estas últimas. A favor de esta posición están los hallazgos de Haidet-Phillips y col.⁵⁷ quienes vieron que astrocitos humanos cultivados provenientes de pacientes con ELA desarrollaban efectos tóxicos sobre neuronas corticales murinas co-cultivadas, aceptando que la muerte de esas neuronas podría justificarse, también, por la ausencia de sostén metabólico de ellas, posición que está de acuerdo con la hipótesis aquí desarrollada.

Contrariando la concepción detallada arriba puede argumentarse que dos regiones del SNC, separadas

entre sí, las neuronas motoras corticales y las espinales, son afectadas simultánea o secuencialmente en esta enfermedad. Sin embargo, es posible ensayar una explicación; los astrocitos, ya se ha dicho, constituyen poblaciones altamente diferenciadas según el tipo de neuronas que tienen a su cargo; ello permite suponer que la relacionada con las motoneuronas también lo sea; concepto válido tanto para los astrocitos protoplásmicos, que contactan con ellas, como para los astrocitos fibrosos que lo hacen con sus prolongaciones^{58, 59}, en el caso de la ELA con los axones que forman la vía piramidal. Es, por tanto, posible suponer que si la enfermedad se inicia en un grupo dado, cortical o espinal, los astrocitos protoplásmicos involucrados podrán enviar su mensaje deletéreo a los protoplásmicos residentes en la otra población neuronal a través de los astrocitos fibrosos que circundan los axones de la vía piramidal y con los que los protoplásmicos se comunican a través de las GJs (Fig. 1).

Agradecimientos: El trabajo presente recibió apoyo financiero de la Universidad de Buenos Aires a través de un subsidio UBACyT (M068).

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Sica RE, De Nicola AF, Gonzalez Deniselle MC, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: new hypothesis regarding its aetiology and pathogenesis suggests that astrocytes might be the primary target hosting a still unknown external agent. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 699-706.
- Quinlan KA. Links between electrophysiological and molecular pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Integr Comp Biol* 2011; 51: 913-25.
- Ludolph AC, Brettschneider J, Wishaupt JH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 530-5.
- Redler RL, Dokholyan NV. The complex molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012; 107: 215-62.
- Charcot JM. De la sclerose laterale amyotrophique. *Prog Med* 1874; 23: 235-7.
- Hewett JA. Determinants of regional and local diversity within the astroglial lineage of the normal central nervous system. *J Neurochem* 2009; 110: 1717-36.
- Kimelberg HK. Functions of mature mammalian astrocytes: a current review. *Neuroscientist* 2010; 16: 79-106.
- Reichenbach A, Derouiche A, Kirchhoff F. Morphology and dynamics of perisynaptic glia. *Brain Res Rev* 2010; 63: 11-25.
- Bogaert E, d'Ydewalle C, Van Den Bosch L. Amyotrophic lateral sclerosis and excitotoxicity: from pathological mechanism to therapeutic target. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 297-304.
- Rash JE, Kamasawa N, Davidson KG, Yasumura T, Pereda AE, Nagy JI. Connexin composition in apposed gap junction hemiplaques revealed by matched double-replica freeze-fracture replica immunogold labeling. *J Membr Biol* 2012; 245: 333-44.
- Alonso A, Reinz E, Jenne JW, et al. Reorganization of gap junctions after focused ultrasound blood-brain barrier opening in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1394-402.
- Matias Guiu J, Garcia Ramos G, Galan L, Vela A, Guerrero A. Analytic epidemiological information of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia* 2008; 23: 168-78.
- Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, et al. Prospective study of chemicaalexposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 558-61.
- Cox PA, Richer R, Metcalf JS. Cyanobacteria and BMAA exposure from desert dust: a possible link to sporadic ALS among Gulf war veterans. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 2: 109-17.
- Gordon PH, Rowland LP, Youbger DS, et al. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease: an update. *Neurology* 1997; 48: 1671-8.
- Johansen C, Olsen JH. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 362-8.
- Beretta S, Carri MT, Beghi E, Chio A, Ferrarese C. The sinister side of Italian soccer. *Lancet Neurol* 2003; 2: 656-7.
- Harwood CA, McDermot CJ, Shaw PJ. Physical activity as an exogenous risk factor in motor neuron disease: a review of the evidence. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 191-204.
- Morozova N, Weisskopf MG, Mc Cullough ML, et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2008; 19: 324-37.
- Steele AJ, Al-Chabali A, Ferrante K, Cudkovicz ME, Brown RH, Garson JA. Detection of serum reverse transcriptase activity in patients with ALS and unaffected blood relatives. *Neurology* 2005; 64: 454-8.
- Douville R, Liu J, Rothstein J, Nath A. Identification of active loci of a human endogenous retrovirus in neurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69: 141-51.
- Okouchi M, Ekshyyan O, Maracine M, Aw TY. Neuronal apoptosis in neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1059-96.
- Gonzalez Deniselle MC, Lopez-Costa JJ, Saavedra JP, et al. Progesterone neuroprotection in the Wobbler mouse, a genetic model of spinal cord motor neuron disease. *Neurobiol Dis* 2002; 11: 457-68.
- Yang WW, Sidman RL, Taksir TV, et al. Relationship between neuropathology and disease progression in the SOD1 (G93A) ALS mouse. *Exp Neurol* 2011; 227: 287-95.
- Papadimitriou D, Le Verche V, Jacquier A, Burcin I, Przedborski S, Diane B. Inflammation in ALS and SMA: sorting out the good from the devil. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 493-502.
- Neusch C, Bahr M, Schneider-Gold C. Glia cells in amyotrophic lateral sclerosis: new clues understanding an old disease? *Muscle Nerve* 2007; 35: 712-24.
- Kuhle J, Lindberg RL, Regeniter A, et al. Increased levels of inflammatory chemokines in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16: 771-4.
- Barbeito LH, Pehar M, Cassina P, et al. A role of astrocytes in motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res Rev* 2004; 47: 263-74.
- Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 379-87.
- Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncl RW. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 38: 73-84.
- Sattler R, Rothstein JD. Regulation and dysregulation of glutamate transporters. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 175: 277-303.
- Mishima T, Hirase H. In vivo intracellular recording suggests that gray matter astrocytes in mature cerebral cortex and hippocampus are electrophysiologically homogeneous. *J Neurosci* 2010; 30: 3093-100.
- Dienel GA, Hertz L. Glucose and lactate metabolism during brain activation. *J Neurosci Res* 2001; 66: 824-38.
- Gordon GR, Howarth C, Mac Vicar VA. Bidirectional control of arteriole diameter by astrocytes. *Exp Physiol* 2011; 96: 393-9.
- Pehar M, Vargas MR, Cassina P, Barbeito AG, Beckman JS, Barbeito L. Complexity of astrocyte-motor neuron interactions in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2005, 2: 139-46.
- Gargiulo Monachelli GM, Janota F, Bettini M, Shoesmith CL, Strong MJ, Sica RE. Regional spread pattern predicts survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2012; 19: 834-41.
- Ravits J, Paul P, Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology* 2007; 68: 1571-5.
- Ravits J, Laurie P, Fann Y, Moore DH. Implications of ALS focality: rostral-caudal distribution of lower motor neuron loss post-mortem. *Neurology* 2007; 68: 1576-82.
- Korner S, Kollwe K, Fahlbusch M, et al. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011; 43: 636-42.
- Leon Monzon ME, Illa I, Dalakas MC. Expression of poliovirus receptor in human spinal cord and muscle. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 753: 48-57.
- Elliot HC. Studies on the motor cells of spinal cord: V. Poliomyelitic lesions in the spinal motor nuclei in acute cases. *Am J Pathol* 1947; 23: 313-25.

42. Esiri MM. Poliomyelitis: immunoglobulin-containing cells in the central nervous system in acute and convalescent phases of the human disease. *Clin Exp Immunol* 1980; 40: 42-8.
43. Martin LJ. Neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis is apoptosis: possible contribution of a programmed cell death mechanism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 459-71.
44. Lactante S, Conte A, Zolino M, et al. Contribution of major amyotrophic lateral sclerosis genes to the aetiology of sporadic disease. *Neurology* 2012; 79: 66-72.
45. Ciernan MC, Vucis S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942-55.
46. Corcia P, Jafari-Schluep HF, Lardillier D, et al. A clustering of conjugal amyotrophic lateral sclerosis in south-eastern France. *Arch Neurol* 2003; 60: 553-7.
47. Zil'ber LA, Bajdakova ZL, Gardas'jan AN, Konovalov NV, Bunina TL, Barabadze EM. Study of the aetiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Bull WHO* 1963; 29: 449-56.
48. Kanauchi T, Ohkubo T, Yokota T. Can regional spreading of amyotrophic lateral sclerosis motor symptoms be explained by prion-like propagation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 739-45.
49. Prudencio M, Borcchelt DR. Superoxide dismutase 1 encoding mutations linked to ALS adopts a spectrum of misfolded states. *Mol Neurodegener* 2011; 6: 77-96.
50. Gendron TF, Petrucelli L. Rodent models of TDP-43 proteinopathy: investigating the mechanisms of TDP-43-mediated neurodegeneration. *J Mol Neurosci* 2011; 45: 486-99.
51. Mok K, Laaksovirta H, Tienari PJ, et al. Homozygosity analysis in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2013, april 24. doi: 10.1038/ejhg.2013.59.
52. Ratti A, Corrado L, Castellotti B, et al. C9ORF72 repeat expansion in a large Italian cohort: evidence of a founder effect. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 2528.e7-14. doi: 10.106/j neurobiolaging.2012.06.008.
53. Ince PG, Highly JR, Kirby J, et al. Molecular pathology and genetic advances in amyotrophic lateral sclerosis: an emerging molecular pathway and the significance of glial pathology. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 657-71.
54. Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2011; 25: 1-15.
55. Sica RE. Sporadic amyotrophy lateral sclerosis: brief pathogenic review and a new causal hypothesis. *Biocybern Biomed Engineering* 2012; 32: 17-32.
56. Sica RE. Is amyotrophic lateral sclerosis a primary astrocytic disease? *Med Hypothesis* 2012; 79: 819-22.
57. Haidet-Phillips AM, Hester ME, Miranda CJ, et al. Astrocytes from familial and sporadic ALS patients are toxic to motor neurons. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 824-8.
58. Yamamoto T, Ochalski A, Hertzberg EL, Nagy JI. On the organization of astrocytic gap junctions in rat brain as suggested by LM and EM immunohistochemistry of connexin43 expression. *J Comp Neurol* 1990; 302: 853-83.
59. Pereira A Jr, Furlan FA. Astrocytes and human cognition: modelling information and modulation of neuronal activity. *Prog Neurobiol* 2010; 92: 405-20.

If a little knowledge is dangerous, where is the man who has so much as to be out of danger?

Si poca ciencia es peligrosa, ¿quién es el hombre que tiene tanta que puede presumir estar fuera de peligro?

Thomas Henry Huxley (1825-1895)

Science and culture; on elementary instruction in Physiology. Life and Letters, vol. 3

En: <http://www.familytreelegends.com/records/48910?c=read&page=409>