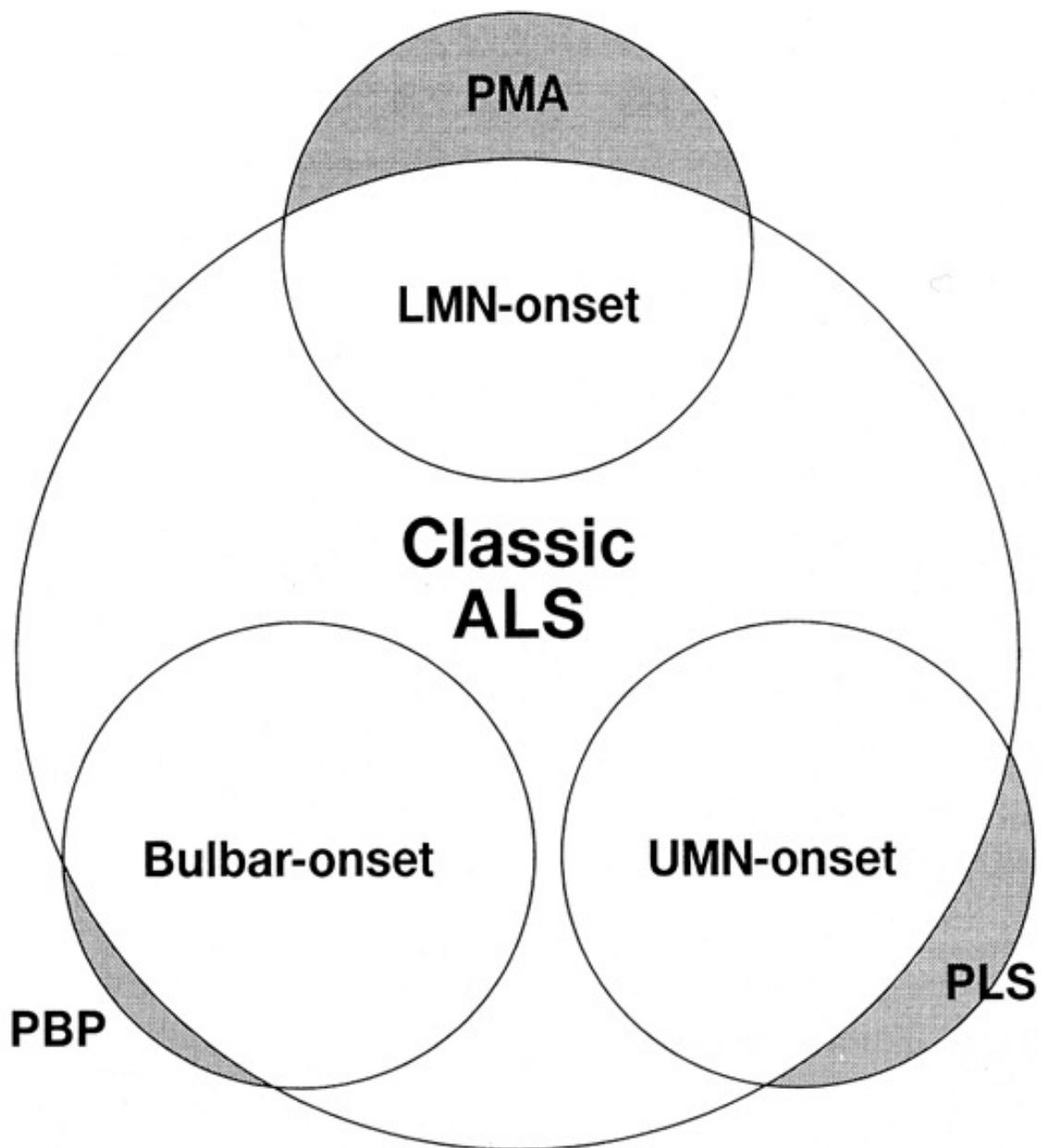


SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA



SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una patologia neuro degenerativa caratterizzata dalla progressiva morte dei motoneuroni (MND).

La SLA è la forma più comune di MND nell'adulto e coinvolge i motoneuroni a livello della corteccia cerebrale, del midollo allungato e del midollo spinale; sottogruppi più rari di MND rimangono confinati ai motoneuroni inferiori (LMN) determinando un'atrofia muscolare progressiva (SMA) oppure ai motoneuroni superiori (UMN) causando la forma chiamata Sclerosi Laterale Primaria (SLP).

Così definita, la SLA si presenta nella popolazione generale con un'incidenza stimabile attorno a 0.5-3 casi per 100.000 abitanti e con una prevalenza di 4-6 casi per 100,000 abitanti.

Clinicamente la SLA si presenta con **debolezza e atrofia muscolare** associate a spasticità ed altri segni di degenerazione del tratto cortico-spinale.

A causa della sua natura progressiva, il quadro clinico della SLA può essere inizialmente incompleto ed interessare principalmente gli arti, in modo asimmetrico; oppure può interessare i muscoli bulbari (addetti alle funzioni di fonazione, masticazione, deglutizione).

La diagnosi richiede la presenza di alterazioni riferibili ad entrambi i motoneuroni superiori ed inferiori insieme a segni clinici di progressione della malattia a più distretti muscolari, in assenza di altre patologie che ne potrebbero spiegare la presenza.

Nella stragrande maggioranza dei casi la SLA si manifesta in forma sporadica (sALS) senza che se ne conoscano le cause. Solamente nel 5-10% dei casi la malattia si presenta geneticamente determinata (fALS), trasmettendosi solitamente come carattere autosomico dominante ad elevata penetranza; questo significa che di generazione in generazione circa la metà dei componenti della famiglia sviluppano la malattia ed è quindi palese la trasmissione genetica. Se nella famiglia non c'è almeno un altro caso di malattia, allora non ha senso pensare alla forma geneticamente trasmessa.

I meccanismi patogenetici alla base di questa malattia non sono completamente conosciuti, ma possono essere il risultato di una complessa interazione tra:

- un danno ossidativo
- una stimolazione eccitotossica (glutammato)
- l'aggregazione di proteine specifiche

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

DANNO OSSIDATIVO

Il sistema nervoso centrale (SNC) è particolarmente sensibile al **danno ossidativo** a causa dei bassi livelli di enzimi antiossidanti presenti, degli alti livelli di substrati facilmente ossidabili e all'elevata quantità di ROS (specie reattive dell'Ossigeno) generata durante reazioni neuro-chimiche quali, ad esempio, l'ossidazione della dopamina (uno dei principali neuro-trasmittitori del cervello).

Inoltre, sia nella sALS che nella fALS vi sono chiare evidenze di un **danno mitocondriale** (principale organello delle cellule preposto a smaltire i prodotti del metabolismo ossidativi) di origine ossidativo che può determinare la morte dei motoneuroni per apoptosi (la cosiddetta morte programmata delle cellule).

Un ulteriore elemento che avvalorava l'ipotesi del danno ossidativo risiede nel riscontro, nel 20% dei pazienti affetti da fALS, di mutazioni a carico del gene che codifica per l'**enzima SOD1** (Cu/Zn superossido dismutasi).

STIMOLAZIONE ECCITOTOSSICA

Il **glutammato**, il maggiore neurotrasmettitore di tipo eccitatorio dei motoneuroni, si è dimostrato contribuire al danno cellulare tramite un eccesso della sua presenza (stimolazione eccitotossica).

Una ridotta attività o una diminuzione quantitativa del trasportatore specifico del glutammato (GLT-1) potrebbero compromettere il riassorbimento del glutammato extracellulare e comportare un danno eccitotossico ai motoneuroni:

- è stato dimostrato che GLT-1 è inattivato dalle reazioni ossidative causate da alcune SOD1 mutate; sono anche stati riscontrati GLT-1 alterati nella corteccia motoria e nei tratti laterali del midollo spinale dei pazienti affetti da SLA;
- i sistemi di trasporto del glutammato sono ridotti nell'encefalo e nel midollo spinale di pazienti affetti da SLA;
- il glutammato è presente in eccesso nel liquido cerebro-spinale (CSF) dei pazienti affetti da SLA, mentre le sue concentrazioni sono fortemente ridotte, assieme a quelle dell'aspartato, nelle corna anteriori e nel tratto laterale del midollo spinale. Quest'ultima caratteristica potrebbe riflettere un'iperattività dei neuroni che rilasciano eccessive quantità di questi aminoacidi potenzialmente eccitotossici, contribuendo alla degenerazione dei motoneuroni.

Esistono strette correlazioni tra il potere eccitatorio del glutammato e la sua capacità di causare effetti tossici sui neuroni e i farmaci che inibiscono il rilascio di glutammato, o che ne impediscono la sintesi, sono altamente protettivi per i motoneuroni.

L'unica terapia in grado di modificare significativamente la prognosi è infatti basata sull'utilizzo del **riluzolo**, farmaco che inibisce il rilascio presinaptico del glutammato.

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

AGGREGAZIONE PROTEICA

L'attivazione eccessiva dei recettori neuronali del glutammato determina la morte cellulare incrementando il calcio intracellulare; il glutammato potrebbe inoltre produrre una degenerazione neuronale incrementando l'espressione della proteina *tau*, e quindi potenzialmente favorendo l'**aggregazione proteica intracellulare**.

Similmente a quanto avviene in altre patologie neurodegenerative, la formazione di aggregati insolubili della forma mutante della **proteina SOD1** può essere un fenomeno correlato alla morte dei motoneuroni.