

LA MICROBIOTA TAMBÉ INFLUEIX EN LA PROGRESSIÓ DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÒFICA

LA NICOTINAMIDA, UN PAPER PROTECTOR EN MALALTIES DE LA NEURONA MOTORA

Barrau Martínez, Blanca

Universitat de Barcelona – Pharmanews

QUÈ ÉS L'ELA I D'ON VE?

L'esclerosi lateral amiotròfica (ELA), també coneguda com la malaltia de Lou Gehrig o de Stephen Hawking, és una malaltia neurodegenerativa progressiva que afecta a les neurones motores del cervell i la medul·la espinal. S'origina quan aquestes neurones, encarregades d'innervar els músculs implicats en el moviment voluntari, disminueixen gradualment el seu funcionament i moren. Donant lloc a una incapacitat del moviment per l'atrofia muscular – afectant a la capacitat de parlar, mastegar, empassar i respirar –, iniciant-se amb debilitament muscular i finalment una paràlisi muscular progressiva amb pronòstic mortal (*Il·lustració 1*). Tot i que les funcions com la sensibilitat i intel·ligència no es veuen afectades, tampoc els moviments oculars, ja que es tracta de motoneurons que posseeixen més resistència.

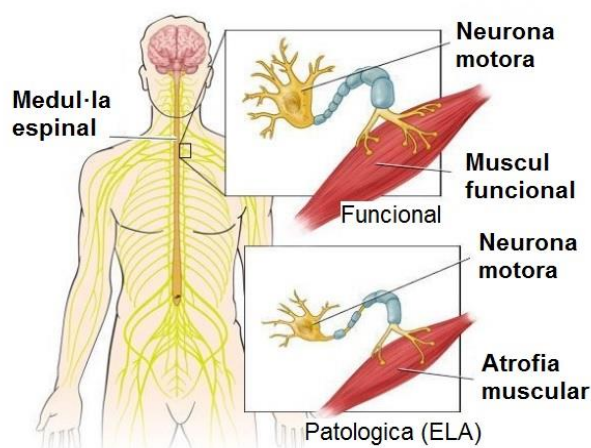
L'ELA és la tercera malaltia neurodegenerativa en incidència, després de la demència i la malaltia de Parkinson. (1)

Estudis recents mostren que hi ha una incidència d'ELA d'entre 0,6 i 3,8 per 100 000 persones i any, i sembla anar en augment. I una prevalença d'entre un 4,1 i un 8,4 per 100 000 persones.

S'ha vist que la malaltia sembla aparèixer majoritàriament entre els 51-66 anys i és més freqüent en homes que en dones. (2)

Les manifestacions clíniques de l'ELA poden estar influenciades per factors genètics o per factors ambientals desconeguts, presentant-se de forma hereditària (ELA familiar) o bé de forma esporàdica i sense origen, respectivament.

El cas de l'esclerosi lateral amiotròfica familiar és el més definit de tots dos, ja que es tracta d'una variant hereditària amb un perfil generalment autosòmic dominant. I la causa més descrita es troba en una mutació que afecta a l'enzim antioxidant Superòxid Dismutasa 1 (SOD1), tot i que també s'han trobat casos d'ELA esporàdica amb aquesta mutació. És per aquest motiu, i d'altres, que ratolins amb mutació en l'enzim SOD1 són el model principal en investigació sobre ELA. (3)(4)(5)

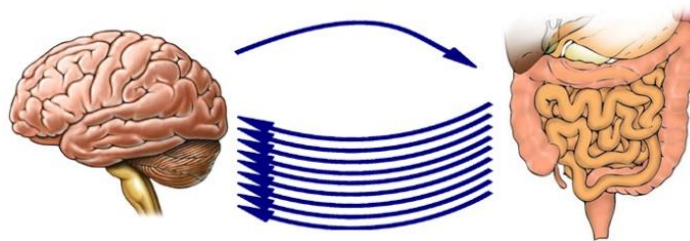


Il·lustració 1. Esquema bàsic de l'atrofia muscular en l'ELA per neurones motores de la medul·la espinal.

LA INFLUENCIA DE L'INTESTÍ EN EL CERVELL

Fins ara, només s'han desenvolupat dos medicaments específics per a l'ELA, *riluzole* i *edaravone*, que mostren una eficàcia moderada. Tot i que s'ha observat que possibles metabòlits circulants en sang de baixa massa molecular produïts en el tracte gastrointestinal són capaços de penetrar la barrera hematoencefàlica (BHE), podent arribar a modular mecanismes metabòlics, transcripcionals i epigenètics en les neurones i altres cèl·lules. (6)

Estudis diversos troben relacions entre la microbiota i el cervell. I cal destacar la possibilitat que la microbiota podria participar en el desenvolupament de malalties neurodegeneratives, com són el Parkinson, l'Alzheimer o la esclerosi múltiple.



Il·lustració 2. Connexió entre cervell i intestí.

Ara s'afegeix una nova a la llista: l'ELA. Han sigut Eran Elinav i el seu equip – de l'Institut Weizmann a Israel – amb col·laboració d'investigadors de Suècia i Alemanya els que han vist relació entre els microorganismes que es troben en l'intestí – la microbiota – i el cervell.

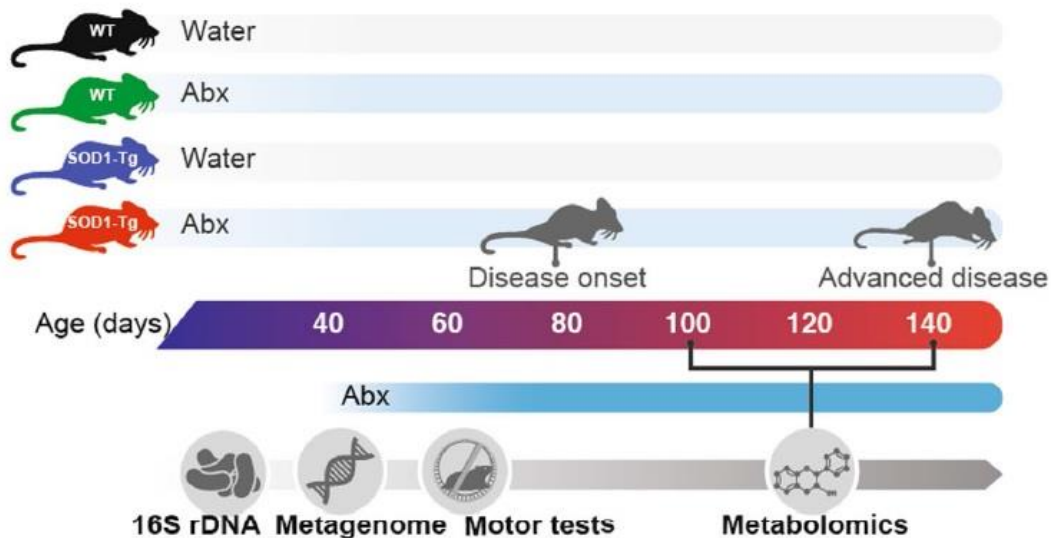
El treball publicat a la revista *Nature* l'agost de 2019 estudia el mode en que els microorganismes intestinals arriben a modular la progressió de l'ELA en el model animal ja mencionat anteriorment: els ratolins SOD1. En l'estudi, titulat *Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice* (<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1443-5>), es mostren com els ratolins propensos a patir ELA modificats genèticament en el gen *Sod1* (*Sod1-Tg*) tenen uns símptomes concrets dependent de l'ambient en el que es troben – exposant-se o no a un ampli espectre d'antibiòtic. (6)

MICROBIOMA, CLAU PER A LA PROGRESSIÓ D'ELA

El microbioma intestinal és una font dels metabòlits circulants en sang que són capaços de modular mecanismes en el cervell, i per tant, poden ser modificadors de la malaltia, ja que recentment s'ha vist que contribueixen a la patogènesis dels trastorns neurològics per l'afectació de les transmissions neuronals, la plasticitat sinàptica, la mielinització i comportaments complexos de l'hoste. (7)(8)

Fins ara no hi ha hagut investigacions directes sobre el microbioma funcional en un entorn d'ELA. És per això que en l'estudi publicat a *Nature* d'Eran Elinav i el seu equip s'utilitzen els ratolins SOD1 i dades d'humans per a avaluar funcionalment la possible participació moduladora del microbioma en l'ELA.

En l'estudi (*Il·lustració 3*) s'utilitzen dos tipus de ratolins: els SOD1, que són els propensos a patir ELA, i els control *wild-type*. Tots dos es sotmeten a ingesta hídrica d'aigua: un tipus d'aigua conté antibiòtics, en un ampli espectre, per tal d'eliminar el microbioma intestinal i produir disbiosis, l'altra és simplement aigua. Aquesta exposició als antibiòtics s'inicia als 40 dies d'edat dels ratolins.

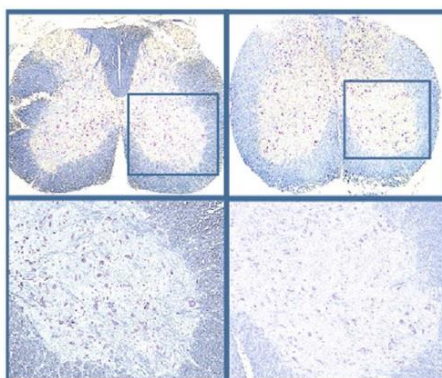


Il·lustració 3. Esquema del disseny experimental. Ratolins SOD1 (SOD1-Tg) i ratolins control wild-type (WT) tractats amb un espectre ampli d'antibiòtic en l'aigua per beure (Abx) o bé amb aigua sense antibiòtic (Water) des de l'edat dels 40 dies fins al punt final de l'experiment. Les proves (16S rDNA, Metagenome, Motor test, Metabolomics) es van realitzar als 60, 80, 100, 120 i 140 dies. S'observa que la malaltia s'inicia (Disease onset) en els ratolins SOD1-Tg que presenten una disbiosis intestinal, evolucionant fins a la malaltia avançada (Advanced disease).

S'analitzen molts factors en els animals per determinar la possible relació amb l'ELA. Entre les proves es fa un anàlisi histopatològic de les medul·les espinals dels ratolins SOD1 (*Il·lustració 4*) després dels 140 dies.

Els resultats acaben concloent que després de l'exposició a l'antibiòtic els ratolins SOD1 les habilitats motores es redueixen i el nombre de neurones motores en la medul·la espinal disminueix gairebé a la meitat, entre d'altres. Fet que suggereix un augment en la mort de les cèl·lules motores després de l'exposició crònica a antibiòtics, és a dir, una disbiosis intestinal.

SOD1-Tg water SOD1-Tg Abx



També s'avalua la composició del microbioma fecal – per mitjà de la seqüenciació de ADN ribosòmic (ADNr) 16S. I es troben diferències significatives en el microbioma entre els tipus de ratolins malalts i sans. Corroborant la hipòtesis dels autors.

Il·lustració 4. Imatges de l'anàlisi histològic de les medul·les espinals dels ratolins SOD1 després de 140 dies de vida. A l'esquerra tractats amb aigua (SOD1-Tg water), i a la dreta tractats amb antibiòtic (SOD1-Tg Abx). S'observa que en els tractats amb Abx el nombre de cèl·lules és reduït. – S'ha utilitzat la tinció Luxol Fast Blue. L'experiment es va repetir dos cops.

Per a determinar si hi ha relació entre les bactèries intestinals i les característiques de la malaltia es van triar 11 soques bacterianes. La majoria de les quals suggerides per l'anàlisi previ amb la seqüenciació de ADNr 16S i anàlisis metagenòmics.

D'aquestes 11 soques, una gran part no van afectar els símptomes de l'ELA. Tot i que es va observar que la suplementació de ratolins SOD1 tractats amb antibiòtics amb dues de les onze soques (*Parabactoides distasonis* i *Ruminococcus torques*) demostrava un empitjorament en la neurodegeneració. D'altra banda, va destacar la *Akkermansia muciniphila* (AM) ja que mostrava no només una reducció de l'atrofia cerebral, sinó que també una millora en la mobilitat dels ratolins; a més d'allargar l'esperança de vida.

És per això, que els autors de l'estudi conclouen que la pèrdua progressiva d'aquesta espècie bacteriana, l'AM, en el tracte intestinal és una característica de l'ELA.

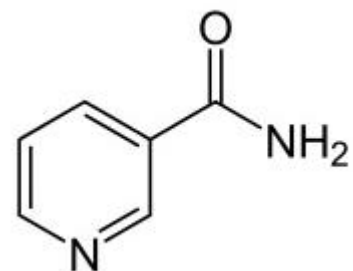
Cal destacar que en ratolins control wild-type (sans) cap de les 11 soques bacterianes van afectar les capacitats motores dels ratolins. (6)

NICOTINAMIDA: RESPONSABLE D'AQUEST BENEFICI

La nicotinamida (*II·lustració 5*) és una vitamina hidrosoluble, la forma amida de la vitamina B3 (niacina). S'ha associat durant molt temps amb el desenvolupament neuronal, la supervivència i la funció en el sistema nerviós central (SNC). Sembla desenvolupar un paper protector de les neurones de lesions traumàtiques, isquèmia i accident cerebrovascular. A més d'estar implicada en tres afeccions neurodegeneratives importants: la malaltia d'Alzheimer, Parkinson i Huntington. (9)

Com es sap, la nicotinamida és una biomolècula important al SNC, tot i que no hi ha evidència suficient sobre nicotinamida i l'ELA. És per aquest motiu que l'estudi d'Elinav a *Nature* l'activitat de la nicotinamida és un fet destacable.

En l'estudi es postula que AM – *Akkermansia muciniphila* – secreta nicotinamida que és transportada pel flux sanguini fins al cervell, penetrant la barrera hematoencefàlica (BHE). És al cervell on s'afavoreix la supervivència de les neurones motores, així com la seva funció. (6)



II·lustració 5. Nicotinamida

S'ha vist que els ratolins SOD1 que se'ls administra bacteris AM acumulen nicotinamida – associada a AM – al SNC i la suplementació sistèmica de la molècula millora els símptomes motors dels patrons d'expressió gènica de la medul·la espinal en els ratolins SOD1. Per tant, l'estudi conclou que la nicotinamida millora la progressió de ELA en ratolins SOD1.

Finalment, s'observen les relacions entre els ratolins SOD1 estudiats i els humans, donant resultats semblants. El petit estudi observacional constava de 37 pacients d'ELA i 29 familiars sans sent aquests últims els controls.

S'identifiquen diferents configuracions de microbiomes i metabòlits, incloent-hi els nivells de nicotinamida sistèmica i el que es troben en el líquid cefalorraquidi. Es tracta d'un comparació a petita escala que mostra una correlació significativa. Els pacients d'ELA presentaven

alteracions del microbioma juntament amb nivells reduïts de nicotinamida en sang. Els autors van observar que hi ha relació entre la concentració de nicotinamida i l'estat muscular, donant lloc a: amb menor concentració de nicotinamida, major atrofia muscular. (6)

CONCLUSIONS

A més dels coneixements que s'obtenen de les relacions entre les bactèries intestinals i l'esclerosi lateral amiotròfica en l'estudi d'Elinav i el seu equip, també destaquen un petit descobriment. El paper de la nicotinamida en l'ELA és un primer pas cap a un possible tractament, i aportar, d'aquesta manera, una ajuda contra la malaltia.

BIBLIOGRAFIA

1. Camacho A, Esteban J. Informe de la Fundación Del Cerebro sobre el impacto social de la esclerosi lateral amiotròfica y las enfermedades neuromusculares. 2018;33(1).
2. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. Wolters Kluwer Heal. 2019;
3. Redler RL, Dokholyan N V. The Complex Molecular Biology of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). 1a ed. Vol. 107, Molecular Biology of Neurodegenerative Diseases. Elsevier Inc.; 2012. 215-262 p.
4. Park JH, Elpers C, Reunert J, McCormick ML, Mohr J, Biskup S, et al. SOD1 deficiency: a novel syndrome distinct from amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2019;142(8):2230-7.
5. Kaur SJ, McKeown SR, Rashid S. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Gene. 2016;577(2):109-18.
6. Blacher E, Bashiardes S, Shapiro H, Rothschild D, Mor U, Dori-bachash M, et al. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. Nature. 2019;572:474-80.
7. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. Cell. 2019;177(6):1600-1618.e17.
8. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. Cell. 2016;167(6):1469-80.
9. Fricker RA, Green EL, Jenkins SI, Griffin SM. The Influence of Nicotinamide on Health and Disease in the Central Nervous System. Int J Tryptophan Res. 2018;11:1-11.