


# EL MAL PROCESSAMENT DEL RNA: EN EL COR DE L'ESCLEROSI LATERAL AMIOTRÒFICA<sup>Ψ</sup>

Elies Ramon Gurrea<sup>Ψ</sup>, 4rt de Biotecnologia, UAB

**INTRODUCCIÓ:** L'Esclerosi Lateral Amiotoròfica (ELA) és una malaltia neurodegenerativa que ataca la motoneurona, provocant la mort en 3-5 anys. Les neurones oculomotoras són de les poques en presentar resistència. La prevalença de la malaltia és 3-8:100.000 persones i el risc augmenta amb l'edat. El seu rerefons genètic és complex, havent-s'hi trobat uns 100 gens associats, que poden aparèixer mutats tant a la forma familiar (10% del total) com a l'esporàdica (90%). Aquests gens poden agrupar-se (entre d'altres) en les categories: **citoesquelet, tràfic intracel·lular i de membrana, degradació de proteïnes, i processament del RNA**. En aquest darrer cas:

- 1.L'ELA acostuma a venir acompañada de Demència Frontotemporal (DFT).
  - 2.Les mutacions afecten RBP (Proteïnes d'Unió al RNA); o bé fabriquen focus de RNA "trampa" capaços de segrestar RBP i altres factors.
  - 3.En qualsevol dels dos casos, les mutacions generen agregats proteics i *splicing* aberrant que afecta selectivament les motoneuronas.
- L'excitotoxicitat per glutamat, que es característica de l'ELA, també pot provocar indirectament errors en el processament del RNA.



## CONCLUSIONS:

- 1.Gran heterogeneïtat genètica, que contrasta amb mecanismes comuns a altres malalties neurodegeneratives o conformacionals (RNA tòxic, agregats de proteïna).
- 2.Gran solapament genètic amb la DFT, el que ha portat a considerar-les dos extrems d'un mateix continu ELA-DFT.
- 3.TDP-43, FUS i C9orf72 causen ELA-DFT però SOD-1 només ELA. És possible que el mecanisme patogènic de SOD-1 (com el segrest del mRNA de NFL) es trobi downstream de TDP-43, FUS i/o C9orf72.
- 4.El moviment dels ulls es conserva perquè les neurones oculomotoras: 1) tenen menys entrada de Ca<sup>2+</sup> via AMPA, més transmissió GABAèrgica (protegeix de l'excitotoxicitat per glutamat) i són resistentes a la desaparició d'ADAR2. A més, expressen de forma diferencial uns 2000 gens de proteòlisi, regulació transcripcional i transmissió sinàptica, entre d'altres.