



# Muerte de los oligodendrocitos por excitotoxicidad en la Esclerosis Múltiple



**Profesor Carlos Matute**

Catedrático de Neurología del Departamento de Neurociencias de la UPV. Referente mundial en la investigación de excitotoxicidad en EM

Los oligodendrocitos son las células que mielinizan los axones del sistema nervioso central asegurando una rápida propagación de las señales eléctricas. La pérdida de oligodendrocitos y mielina causa las enfermedades denominadas genéricamente como 'desmielinizantes', de las que la Esclerosis Múltiple es la más frecuente. Una de las causas que provoca la muerte de los oligodendrocitos es la excitotoxicidad, un proceso por el cual el exceso de activación de receptores glutamatérgicos produce daño a esta población celular.

El nombre de los oligodendrocitos significa 'glía poco ramificada' y fue introducido por Del Río Hortera, discípulo de Santiago Ramón y Cajal. Estas células sintetizan la mielina que envuelve gran parte de los axones del sistema nervioso y cuya función primaria es la de facilitar la conducción eléctrica del impulso nervioso entre las neuronas.

Los oligodendrocitos degeneran en las enfermedades de naturaleza desmielinizante, y también en las lesiones traumáticas o producidas por accidentes cardiovasculares. Las causas de la vulnerabilidad de los oligodendrocitos no son bien conocidas todavía. Entre ellas, hay que mencionar la excitotoxicidad que nuestro laboratorio contribuyó a descubrir. Los oligodendrocitos poseen receptores de ácido glutámico en su membrana plasmática cuya activación prolongada produce en última instancia muerte celular. Hay muchos datos que apoyan la idea de que la muerte de los oligodendrocitos por excitotoxicidad contribuye a las lesiones que se producen en la Esclerosis Múltiple (EM). Así, se ha comprobado que en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM en fase de brote, hay un incremento de los niveles de ácido glutámico. En algunas enfermedades desmielinizantes se ha encontrado un descenso en la expresión de un transportador de glutámico, con lo que disminuye la capacidad de retirar el excedente de glutámico fuera de la célula. En modelos animales

> **Investigamos este tema buscando dianas moleculares para desarrollar fármacos que protejan estas células**

de EM, la aplicación de algunos antagonistas de los receptores glutamatérgicos disminuye el daño tisular. Por último, la aplicación directa de glutamato o de análogos del mismo (agonistas) da lugar a alteraciones funcionales e histológicas en animales experimentales que guardan similitud con las encontradas en la EM, y el tratamiento con bloqueantes (antagonistas) promueve una recuperación anatómica y funcional. En su conjunto, todos estos hallazgos han llevado a que se inicien estudios clínicos en algunos pacientes cuyos resultados es todavía pronto para poder evaluar.

En la actualidad hay varios fármacos inmunomodulares que paliar el avance de la EM. Sin embargo, no existen tratamientos dirigidos a proteger la degeneración de los oligodendrocitos y de la vaina de mielina que sintetizan. Nuestra investigación persigue profundizar en el conocimiento de los mecanismos que causan la muerte de los oligodendrocitos buscando dianas moleculares que permitan desarrollar fármacos que protejan a estas células y de esta forma ralentizar la progresión de la Esclerosis Múltiple. Es una tarea difícil a la que dedicamos nuestra actividad profesional de forma apasionada y con la esperanza de generar conocimiento que sirva para encontrar medicamentos más eficaces para tratar la EM.<<