



Panorama de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen la esclerosis lateral amiotrófica

Overview of the molecular and cellular mechanisms underlying amyotrophic lateral sclerosis

BRATTA, DIEGO¹, BRAVO, MELISSA¹

¹Universidad Técnica Particular de Loja. Loja-Ecuador

Autor de correspondencia
dnbratta@utpl.edu.ec

Fecha de recepción
10/01/2025

Fecha de aceptación
19/02/2025

Fecha de publicación
28/02/2025

Autores

Bratta Castro, Diego
Universidad Técnica Particular de Loja Loja-Ecuador
Correo-e: dnbratta@utpl.edu.ec
ORCID: 0000-0002-0177-1670

Bravo Merino, Melissa Yamile
Universidad Técnica Particular de Loja Loja-Ecuador
Correo-e: mybravo2@utpl.edu.ec
ORCID: 0009-0002-6790-3367

Citación:

Bratta, D. y Bravo, M. (2025). Panorama de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen la esclerosis lateral amiotrófica. *GICOS*, 10(1), 134-146
DOI: <https://doi.org/10.53766/GICOS/2025.10.01.09>



RESUMEN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una patología neurodegenerativa caracterizada por la pérdida progresiva de motoneuronas, su pronóstico de vida se limita a los 3-5 años tras el inicio de los síntomas. En la fisiopatología de la enfermedad se identifican varios mecanismos moleculares y celulares alterados que contribuyen a su progresión como la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1), la proteína de unión al ADN TAR (TARDBP) y la proteína de unión al ARN fusionada en sarcoma (FUS) y el gen *C9ORF72*, sin embargo, los mecanismos subyacentes aún no se comprenden totalmente. Como objetivo nos planteamos proporcionar una revisión actualizada de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Se realizó mediante una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Medline, Web of Science y Scopus, priorizando estudios recientes y de alto impacto de los últimos 5 años. Se analizaron los posibles biomarcadores diagnósticos y los mecanismos moleculares asociados. Los resultados destacan la utilidad potencial de marcadores como neurofilamentos (NfL, pNfH), quitinasas y microRNAs (miR-206, miR-133a). Además, se destaca la importancia de los biomarcadores de inflamación, de estrés oxidativo, bioquímicos como pruebas diagnósticas complementarias. Se identificaron nuevas variantes genéticas en poblaciones asiáticas y se exploró la relación entre el eje intestino-cerebro y la progresión de la enfermedad. En conclusión, los mecanismos moleculares y vías de señalización siguen sin esclarecerse. La identificación de marcadores es clave para el diagnóstico temprano y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: esclerosis lateral amiotrófica, biomarcadores, mecanismos moleculares.

ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by the progressive loss of motor neurons, and its life expectancy is limited to 3-5 years after the onset of symptoms. Several altered molecular and cellular mechanisms have been identified in the pathophysiology of the disease that contribute to its progression, such as the enzyme superoxide dismutase 1 (SOD1), the TAR DNA-binding protein (TARDBP), the fused sarcoma RNA-binding protein (FUS), and the *C9ORF72* gene. However, the underlying mechanisms are still not fully understood. Our objective was to provide an updated review of the molecular and cellular mechanisms underlying amyotrophic lateral sclerosis (ALS). This was done through a bibliographic search in the following databases: Medline, Web of Science, and Scopus, prioritizing recent and high-impact studies from the last 5 years. Possible diagnostic biomarkers and associated molecular mechanisms were analyzed. The results highlight the potential usefulness of markers such as neurofilaments (NfL, pNfH), chitinases and microRNAs (miR-206, miR-133a). In addition, the importance of inflammatory, oxidative stress and biochemical biomarkers as complementary diagnostic tests is highlighted. New genetic variants were identified in Asian populations and the relationship between the gut-brain axis and disease progression was explored. In conclusion, molecular mechanisms and signaling pathways remain unclear. The identification of markers is key for early diagnosis and improving patient prognosis.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, biomarkers, molecular mechanisms.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa, el 10% de los casos son clasificados con Esclerosis Lateral Amiotrófica familiar (ELAf) mientras que el 90% restante se conocen como Esclerosis Lateral amiotrófica Esporádica (ELAe). Tiene como base fisiopatológica la pérdida progresiva y rápida de las funciones de las neuronas motoras corticoespinales e inferiores en la médula espinal, tronco del encéfalo y el cerebro. A consecuencia se produce debilidad muscular y atrofia que concluye en la muerte por insuficiencia respiratoria en un lapso de 3-5 años después de la aparición de los primeros síntomas (Hu et al., 2024).

La ELA es la disfunción de las motoneuronas más común en adultos, tiene una incidencia global de 0.42-2.76 por cada 100000 habitantes y su prevalencia es de 1.57-9.62 caso por cada 100000 habitantes. Se han identificado mutaciones en los siguientes genes: *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* y *C9orf71*. Estos están involucrados en los mecanismos desencadenantes de la enfermedad, sin embargo, estos siguen sin estar claros. En los últimos años, las investigaciones están enfocadas en encontrar nuevos biomarcadores circulantes confiables para un diagnóstico rápido y que además no sean invasivos para el paciente. Estos avances pueden ser útiles también para el seguimiento y mejorar el pronóstico de la enfermedad (Gomes et al., 2023).

Los mecanismos moleculares conocidos implicados en la patogénesis y progresión de la ELA son la inflamación o disfunción mitocondrial, las proteínas mal plegadas, el metabolismo inadecuado del ADN y fallas en el metabolismo de los lípidos incluyendo la biosíntesis del colesterol, el metabolismo de las ceramidas y la síntesis de eicosanoides, que recientemente han sido asociados con la progresión de la enfermedad. Estos son ejemplos de algunas de las vías de señalización desreguladas identificadas, sin embargo, aún no se comprenden en su totalidad (Bottero et al., 2022).

Esta revisión suministró un panorama actualizado y sintetizado de los descubrimientos más recientes y relevantes relacionados con los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a la ELA para direccionar a futuras investigaciones al desarrollo de nuevas terapias efectivas. El análisis crítico de la información presentada puede contribuir a una mejor comprensión no solo de la ELA sino de otras patologías con mecanismos subyacentes similares, lo que enriquece el campo de la medicina.

METODOLOGÍA

El diseño de esta investigación es una revisión panorámica. Tres bases de datos fueron consideradas: Medline, Web of Science y Scopus. Para la búsqueda bibliográfica, se tomaron artículos publicados en revistas científicas de alto impacto. Se incluyeron estudios de los últimos cinco años, todos los artículos seleccionados están en inglés. Se tomaron para esta revisión panorámica dieciséis revisiones sistemáticas y metaanálisis, siendo estos los artículos predominantes. La mayoría de los ensayos clínicos encontrados son realizados en modelos animales, debido a las barreras éticas que se presentan al realizar investigaciones científicas en humanos, sin embargo, en esta investigación se utilizaron dos ensayos clínicos realizados en seres humanos y finalmente se usó un reporte de caso.

Para la búsqueda en las bases de datos MEDLINE/PubMed se utilizaron términos MeSH (Medical Subject Headings) junto con operadores booleanos AND y OR con los que se generaron diferentes fórmulas.

RESULTADOS

En el proceso de síntesis de los artículos de la revisión panorámica se obtuvieron 6 hallazgos temáticos: proteínas con potencial diagnóstico para la ELA, genética de la ELA, marcadores de inflamación con potencial diagnóstico para la ELA, marcadores bioquímicos que se manifiestan en la ELA, intervención de los lípidos en la fisiopatología de la ELA y marcadores de estrés oxidativo.

Proteínas con potencial diagnóstico

Las células del sistema nervioso liberan microvesículas y exosomas al espacio intracelular y son cruciales para la comunicación intracelular. Se ha encontrado que en los pacientes con ELA las microvesículas se encuentran enriquecidas con proteínas como SOD1, TDP-43, pTDP-43 y FUS, esto sugiere una propagación de la enfermedad similar a los priones (Darabi et al., 2024).

La proteína TDP-43 mal localizada perjudica el empalme del ARN, por ejemplo, de la estatina-2 (STMN2), una proteína necesaria para la estabilidad de los microtúbulos. La disminución de los niveles de proteína STMN2 conduce a un deterioro del crecimiento axonal y de la función de las neuronas motoras. Las inclusiones de TDP-43 son mutuamente excluyentes con los agregados de FUS, así como con los de SOD1; aunque tanto TDP-43 como FUS son proteínas de unión a ADN/ARN, que regulan la transcripción y el empalme (Goutman et al., 2022).

El gen *TREM2* contribuye a la neuro inflamación y su incorrecto funcionamiento está relacionado con el aumento de los niveles de la proteína TDP-43 total y fosforilada, en un estudio de casos y controles se observó elevación de los niveles de *TREM2* en el LCR de los pacientes con ELA lo que demostró que las tres transcripciones de este gen están desreguladas en la ELA (Jericó et al., 2023).

Los exosomas transportan también biomarcadores de miRNA como miR-27a-3p que podría detectarse en el plasma de los pacientes (Darabi et al., 2024). Otros biomarcadores de miRNA que también se han visto elevados en la patogénesis de la ELA son miR-206, miR-133a, miR-338-3p y miR-133b según un estudio que recopiló 11 metaanálisis en los que se comparaban los niveles de miRNA en pacientes sanos y pacientes con ELA (Liu et al., 2023).

La alteración de las proteínas de los neurofilamentos en la ELA podría tener utilidad diagnóstica y pronóstica, al respecto, un metaanálisis cuantitativo determinó que la especificidad y sensibilidad en precisión diagnóstica tanto de los neurofilamentos de cadena ligera (NfL) como de los neurofilamentos de cadena pesada fosforilada (pNfH) son del 0,91 y 0,95 respectivamente (Shahim et al., 2024).

La sensibilidad y especificidad de los NfL medidos en líquido cefalorraquídeo (LCR) para distinguir a los pacientes con ELA de otros que imitan la enfermedad fue del 0,87% y para pNfH fue de 0,84, en sangre fueron más altas, de 0,92 para NfL y de 0,90 para pNfH, todos estos valores se encontraban dentro del intervalo de confianza del 95% (Shahim et al., 2024).

En un estudio retrospectivo se midieron los niveles de pNfH y NfL en pacientes con ELA, en pacientes con enfermedades no degenerativas y no inflamatorias incluyendo imitadores de ELA y pacientes con trastornos agudos, subagudos o tumores del sistema nervioso, los niveles de NfL y de pNfH fueron significativamente altos solo en comparación con los controles que simulan la enfermedad. El pNfH posee mayor sensibilidad diagnóstica que NfL (Sensibilidad y especificidad: 84%-76,3% y 76,3%-72,8% respectivamente) (Heckler y Venkataraman, 2022).

Genética de la ELA

En cuanto a la genética de la ELA, se ha determinado mediante un metaanálisis genético la asociación genómica de un gran conjunto de genes con la ELA, se determinaron 6 genes de alta significancia que son *MOB3B*, *IFNK*, *C9ORF72*, *UNC13A*, *ADARBI* y *KIF5A*, tres de ellos ya han sido asociados a la ELA son *MOB3B*, *IFNK* y *C9ORF72* y estos últimos son los que se asocian a la mayoría de los casos (Vasilopoulou et al., 2023).

En un metaanálisis de estudio de asociación de todo el epigenoma que usó 9706 muestras se identificaron 45 posiciones metiladas diferencialmente (DMPs) el 51% de ellas estaban hipermetiladas y el 49% hipometiladas en 42 genes que intervienen en el metabolismo, biosíntesis de colesterol y la inmunidad. Algunas de las posiciones descritas son: cuatro DMPs en *ZFPM1*, dos DMP en *C9orf72*, dos DMP en *SGSM2*, dos DMP en *TTC38*, dos DMP cerca de *LCK* y dos DMP en y cerca de *GPR97* (Hop et al., 2022).

Con respecto a *C9ORF72* un metaanálisis sugirió la asociación de expansiones intermedias entre 24 y 30 con la ELA, generalmente en la ELA se observan miles de repeticiones, este hallazgo podría implicar diferencias entre la supervivencia o el pronóstico, sin embargo, no se observaron diferencias entre el grupo de pacientes con repeticiones intermedias y los demás (Iacoangeli et al., 2019).

Se ha comprobado la alteración de vías moleculares en los fibroblastos cutáneos asociados exclusivamente a esta mutación genética, en un ensayo clínico que analiza el proteoma de los fibroblastos en pacientes con ELA que presentan esta mutación y los compara con pacientes con ELA que dieron negativo a la presencia de expansiones en *C9ORF72*, se demostró que las vías moleculares alteradas en los fibroblastos reflejan alteraciones en las neuronas alteradas por la mutación en *C9ORF72* debido a que esta vía no está alterada en pacientes positivos para ELA, pero negativos para la mutación (Lualdi et al., 2021).

En una revisión sistemática se determinó que las variantes en los genes: *ATXN2* (HR: 3,6), *C9orf72* (HR: 1,6) y *FUS* (HR: 1,8) se asociaron a una supervivencia más corta de la ELA, sin embargo, no se observó esta asociación en *SOD1*, *TARDBP*, *TBK1*, *NEK1*, *UBQLN2* y *CCNF*. En el mismo estudio se realizó un metaanálisis por pares que indicó que el loci *ZNF521B* rs2275294 C podría acelerar la muerte de los pacientes con ELA mientras que el alelo *APOE* ε4 y el rs1541160 de *KIFAP3* no mostró efecto (Su et al., 2022).

Para la ELAe en un metaanálisis con muestras provenientes de japoneses se determinó un nuevo locus *ACSL5*, además en el mismo metaanálisis multiétnico, se descubrieron genes que no han sido asociados a la mayoría

de los casos de ELA: *ERGIC1*, *RAPGEF5*, *FNBPI* y *ATXN3* (Nakamura et al., 2020). Se encontró también una mutación en un gen atípico (gen *TGF*) en un reporte de caso de un paciente hindú de 35 años, el significado de la variante es incierto (Dhakal et al., 2022).

Marcadores de inflamación con potencial diagnóstico

Los marcadores de inflamación se investigan actualmente para evaluar su validez diagnóstica, se registró un incremento del PCR de amplio rango en análisis de sangre repetidos, se mostró un aumento del PCR en el LCR en pacientes con ELA del 11,24 ng/ml en comparación con los controles que tuvieron valores de PCR de 5,84 ng/ml. El PCR se elevó tanto en los pacientes con ELA de progresión rápida como de progresión lenta, sobre todo en los casos de ELA positivos para *C9orf72*. Su utilidad pronóstica se demuestra en 5 estudios de los 11 artículos incluidos, estos mostraron una asociación positiva entre el PCR y el pronóstico de la enfermedad (Kharel et al., 2022).

Las quitinasas son enzimas conocidas como glicosilhidrolasas, que pueden servir como marcadores diagnósticos y se han asociado recientemente a enfermedades neurológicas. En pacientes con ELA los niveles de CHIT1 en LCR se encontraron elevados en comparación con los controles sanos y su aumento fue más significativo en comparación con otras enfermedades similares a la ELA (Xu et al., 2024).

Marcadores bioquímicos que se manifiestan en la ELA

Algunos otros indicadores bioquímicos que también se analizaron en pacientes con ELA de los 17 que se incluyeron, 4 indicadores se mostraron significativamente altos: glucosa en ayunas aumentó (DMP = 0,13; IC 95% [0,06-0,21], $p = 0,001$), la ferritina sérica aumentó (DMP = 63,42; IC 95% [48,12-78,73], $p < 0,001$), el coeficiente de saturación de la transferrina aumentó (DMP = 2,79; IC 95% [1,52-4,05], $p < 0,001$) y la creatina quinasa aumentó (DMP = 80,29; IC 95% [32,90-127,67], $p < 0,001$). Por último, la capacidad total de fijación del hierro fue significativamente menor (DMP = -2,42; IC 95% [-3,93 a -0,90], $p < 0,001$) (Cheng et al., 2021).

Intervención de los lípidos en la fisiopatología de la ELA

Con respecto a los biomarcadores del metabolismo lipídico no se encontró asociación con la supervivencia general, sin embargo, el aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se asoció con una supervivencia más precaria (HR de 1,33 [IC del 95%: 1,14-1,55, $p < 0,001$]) y las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL fue menor en estadios clínicos avanzados (Janse Van Mantgem et al., 2023).

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) se absorben en el intestino a través de los colonocitos ingresando el ácido cítrico dentro de las mitocondrias proporcionando energía, son fundamentales para mejorar el funcionamiento del intestino e intervienen en la mejora de las interacciones del eje intestino-cerebro que relaciona la microbiota intestinal con el SNC y puede tener un papel en la respuesta inmunitaria e inflamatoria de las enfermedades neurodegenerativas como la ELA, sin embargo, se requiere más intervenciones para determinar si hay un papel terapéutico (Moțățianu et al., 2023).

Otros parámetros que estudiar son los marcadores de estrés oxidativo derivados de los lípidos, un metaanálisis determinó que el Malondialdehído (MDA), 8-hidroxiguanosina y el producto proteico de oxidación avanzada aumentaron significativamente en los pacientes con ELA en relación con los controles mientras que el ácido úrico y el glutatión se redujeron (Wang et al., 2019).

DISCUSIÓN

Proteínas

Las proteínas que presentaron un incorrecto plegamiento encontradas en exosomas y micro vesículas pueden ser un biomarcador de fácil acceso para varios laboratorios si se patentaran pruebas para su detección en LCR, además, se encontró que la propagación de la enfermedad puede funcionar de manera similar a la propagación de priones, esto permite comprender de mejor manera la fisiopatología de la enfermedad (Darabi et al., 2024), sin embargo, ninguno de estos hallazgos es específico de la ELA, este mecanismo es común para otras patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer (Darabi et al., 2024).

Los neurofilamentos NfL y pNfH mostraron precisión diagnóstica significativa en plasma, suero y LCR, además intervienen en el pronóstico de la enfermedad Shahim et al (2024), pero tampoco están asociados específicamente a la ELA, sino a todas las enfermedades neurológicas que produzcan daño axonal progresivo o inflamación aguda (Heckler y Venkataraman, 2022), esto implica que el hallazgo aislado de cualquiera de estas proteínas o neurofilamentos no es suficiente para establecer el diagnóstico temprano de la ELA.

Las mutaciones genéticas que han sido descubiertas en la fisiopatología de la ELA están directamente relacionadas al mal funcionamiento de las proteínas, sin embargo, el hallazgo de una mutación genética en un gen que codifique alguna de las proteínas responsables de la patología no garantiza que la enfermedad se manifieste y depende de factores como la penetrancia, factores ambientales que pueden ser desencadenantes e incluso se busca asociar patologías psiquiátricas previas que puedan desencadenar la enfermedad. De igual manera, estos mecanismos genéticos se han incluido dentro de un espectro de mutaciones genéticas comunes en trastornos degenerativos, por lo tanto, no son específicos de la ELA (Goutman et al., 2022).

Se ha implicado que algunos tipos de microRNAs, pueden ser biomarcadores confiables para el diagnóstico de la ELA. Al respecto, en una revisión sistemática se ha determinado su presencia en pacientes con ELA en comparación con pacientes sanos (Liu et al., 2023), los hallazgos al respecto podrían ser controversiales debido a que se excluyeron estudios con pacientes que presentaron otras enfermedades paliativas de tipo neurodegenerativo, por ende, no se podría asegurar que solo estén presentes en la ELA (Liu et al., 2023).

Las mutaciones del gen *TREM2* no son específicas de la ELA, este gen presente en la microglía del cerebro y también se ha visto que su incorrecta expresión aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer de aparición

tardía y probablemente intervenga en la patología de otras enfermedades similares (Sayed et al., 2021). En el mismo estudio de casos y controles se incluyó dentro de la muestra a pacientes con ELA u otra enfermedad neurodegenerativa, además debe considerarse que la muestra fue pequeña (200 pacientes). No obstante, los resultados abren una nueva línea de investigación que uniría los marcadores específicos de la microglía con el papel de los macrófagos en la inflamación sistémica y periférica (Jericó et al., 2023).

Genética

Utilizando la base de datos genética más grande disponible (dbGaP) se identificó las principales vías implicadas en la ELA asociadas a las mutaciones genéticas principales: procesos de respuesta inmunitaria, vías del metabolismo lipídico, conjunto de genes del sistema muscular, procesos del sistema nervioso relacionados a la neurodegeneración, neuro inflamación el neurodesarrollo y las vías de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico 1 (CREB), y las vías de desarrollo con los conjuntos de genes superiores, el receptor de progesterona de membrana (mPR), y Sonic Hedgehog (Shh) (Vasilopoulou et al., 2023).

Los genes *ERGIC1*, *RAPGEF5*, *FNBPI* y *ATXN3* forman parte de las variantes genéticas raras de la Esclerosis Lateral Amiotrófica esporádica (ELAe), su implicación fue hallada en un estudio realizado en una población japonesa de 1173, posteriormente los resultados se extrapolaron en una población china y europea (Nakamura et al., 2020). Esto sugiere alta relevancia de estos hallazgos para los pacientes asiáticos, sobre todo si se considera que solo el 3% de los pacientes japoneses presentan las mutaciones genéticas observadas en el 50-70% de los pacientes con ELA. Para establecer conclusiones generales, este estudio se debería extrapolar en otros grupos étnicos, sin embargo, los genes encontrados en la población japonesa podrían ser útiles para comprender la fisiopatología de casos occidentales en los que no estén implicados los genes tradicionales (Nakamura et al., 2020).

Otra variante atípica (en el gen *TGF*) fue encontrada en un reporte de caso de un paciente hindú de 35 años, si bien el hallazgo es incierto, se puede plantear la hipótesis de que las mutaciones genéticas están íntimamente relacionadas al contexto geográfico de los pacientes, por lo tanto, es fundamental seguir ampliando el conocimiento sobre la fisiopatología para desarrollar nuevas terapias (Dhakal et al., 2022).

No se ha determinado con exactitud como las mutaciones genéticas intervienen en la supervivencia de los pacientes con ELA, este campo de estudio se amplificó gracias a un estudio que figura como el primer análisis integral de los factores genéticos involucrados en la misma, como hallazgo principal hay tres genes y dos loci asociados a una menor supervivencia, la revisión sistemática ha incluido estudios con un Hazard ratio (HR) e intervalo de confianza del 95%, lo que supone una mejor precisión estadística en los resultados, así como una interpretación más homogénea (Su et al., 2022).

El gen *ATXN2* no solo ha sido asociado a una supervivencia más corta, también se encontró que las expansiones intermedias de trinucleótidos (27-33 repeticiones) aumentan la susceptibilidad de la Esclerosis Lateral amiotrófica familiar (ELAf) y de la ELAe (Su et al., 2022). Estos resultados coincidieron con un estudio previo que determinó la presencia de expansiones intermedias desde 29 repeticiones en pacientes con ELAe y

solo un paciente con ELA^f con expansiones intermedias (Van Damme et al., 2011).

Además, en un metaanálisis que comprendió 5071 casos y 3747 controles, se asociaron expansiones intermedias de 24-30 repeticiones a otro gen (*C9orf72*), con la ELA. Estos hallazgos respaldan la hipótesis sobre la existencia de una relación entre las repeticiones intermedias con la patogenia de la ELA, aunque esta mutación se asocia a una menor cantidad de casos (Iacoangeli et al., 2019).

Las mutaciones en *C9ORF72* se han vinculado a alteraciones en el proteoma de los fibroblastos, esto explicaría las alteraciones en células neuronales mediadas por *C9ORF72*, sin embargo, se debe considerar que se ha tomado una muestra de 8 pacientes con ELA y con la mutación en este gen, una muestra pequeña puede no ser representativa para establecer una conclusión general. Este estudio puede tener utilidad exploratoria y sentar las bases para investigaciones más amplias en este ámbito (Lualdi et al., 2021).

La epigenética ha contribuido en la comprensión de la fisiopatología de la ELA demostrando como la metilación incorrecta del ADN influye en el mal funcionamiento de varias vías metabólicas, como la biosíntesis del colesterol, esto permitió establecer que el aumento del índice de masa corporal, el incremento de las lipoproteínas de alta intensidad, el incremento de glóbulos rojos y el consumo de alcohol se asocian de manera independiente (Hop et al., 2022).

Se debe resaltar que la metilación del ADN no es una alteración específica de la ELA, se puede observar en varios trastornos neurodegenerativos, por lo tanto, no es un marcador diagnóstico específico, un estudio del genoma completo indicó alteraciones en la metilación del ADN en trastornos parkinsonianos como la atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Parkinson (Murthy et al., 2024).

Lípidos

Sobre el metabolismo de los lípidos, la evidencia actual insiste en que los ácidos grasos tienen un papel crucial en las enfermedades neurodegenerativas como la ELA, se considera que existe comunicación bidireccional entre el microbioma intestinal y el SNC y se denomina “eje intestino-cerebro” algunas funciones descritas que se relacionan a la ELA son la modulación del sistema inmunológico y la producción de neurotransmisores (Loh et al., 2024). En una revisión sistemática se aborda de manera general como las complejas interacciones entre la microbiota y factores ambientales influye en los procesos neurovegetativos, sin especificar su utilidad pronóstica o diagnóstica (Moțățăianu et al., 2023).

Para profundizar en este ámbito, se tomó un metaanálisis con un estudio de base poblacional en la asociación de los biomarcadores lipídicos con la supervivencia de los pacientes con ELA, sin embargo, ninguno presentó una asociación significativa, la información primordial que ofrecieron fue pronostica y sobre la gravedad de la enfermedad. Se debe considerar que el estudio tuvo alta heterogeneidad debido al diseño del estudio y al tamaño de la muestra seleccionada (1324 pacientes). Aunque la información obtenida no es concluyente, abre puertas a futuras investigaciones dirigidas al metabolismo lipídico (Janse Van Mantgem et al., 2023).

Marcadores de inflamación

La precisión diagnóstica del PCR en la ELA fue del 62% con sensibilidad del 51% y especificidad del 85% (Kharel et al., 2022), esto nos permite concluir que no es totalmente confiable y al ser un marcador de inflamación sistémica que se presenta en una amplia gama de patologías por sí solo el PCR no es una prueba precisa, aunque puede tener cierta relevancia si forma parte de un conjunto de pruebas diagnósticas de ELA, por otro lado, su utilidad pronóstica según la escala ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R) es altamente significativa (Kharel et al., 2022).

Marcadores bioquímicos

Los 4 marcadores bioquímicos que demostraron relacionarse con la ELA fueron el nivel de glucosa en sangre en ayunas, nivel de ferritina sérica, nivel de coeficiente de saturación de la transferrina y el nivel de creatinina quinasa y tuvieron alta significancia estadística puesto que los estudios seleccionados para la revisión sistemática analizada tenían un intervalo de confianza del 95% y esto sugiere que es una enfermedad multisistémica que no se limita al SNC, esto permite conocer de mejor manera el comportamiento de la enfermedad, pero estos biomarcadores tienen utilidad limitada para diferenciar a la ELA de otras patologías (Cheng et al., 2021).

Otros posibles biomarcadores diagnósticos de la enfermedad son las quitinasas, el hallazgo fundamental fue la elevación de CHI3L1 en LCR que es significativamente más elevado que en otros trastornos neurodegenerativos y en enfermedades imitadoras de la ELA, esto podría ser utilizado como un biomarcador diferenciador, sin embargo, se debe considerar la alta heterogeneidad (92,2%) que presentó el estudio, que puede generar inconsistencias en los resultados (Xu et al., 2024).

Marcadores de estrés oxidativo

Algunas investigaciones han planteado la hipótesis de que el estrés oxidativo es componente central en la patogénesis de la ELA, una revisión sistemática con bajos niveles de heterogeneidad generó evidencia que sustenta esta hipótesis, el MDA aumentó significativamente. En futuras investigaciones se podría determinar si existe superposición de este en otras enfermedades neurodegenerativas (Wang et al., 2019).

CONCLUSIONES

Los mecanismos moleculares y las vías de señalización que intervienen en la ELA son complejos, pese a los avances actuales no se logra comprender del todo el origen de las desregulaciones, sin embargo, cada aporte es significativo para que se puedan desarrollar nuevas terapias o se puedan encontrar nuevos biomarcadores para un diagnóstico más rápido de los que existen hoy en día, y de esta manera, mejorar el pronóstico desfavorable y la calidad de vida de los pacientes con ELA.

Las proteínas mal plegadas y las mutaciones genéticas que participan en la fisiopatología de la ELA no son específicas, son comunes en varios trastornos degenerativos, esto implica un desafío diagnóstico que evita el

descubrimiento temprano de esta enfermedad y por lo tanto la intervención oportuna.

Pese a que se han establecido los principales genes mutados asociados a la mayoría de los casos de ELA, en poblaciones específicas aún se descubren mutaciones asociadas a genes atípicos que presentan manifestaciones clínicas distintas, este descubrimiento puede ayudar a generar nuevas terapias.

El hallazgo de elevación de biomarcadores de inflamación, bioquímicos o de estrés oxidativo implica que la ELA no es una patología exclusiva del SNC, sino que tiene implicaciones sistémicas. Estos marcadores por sí solos no pueden establecer el diagnóstico, sin embargo, esto ayuda a comprender de mejor manera el comportamiento de la enfermedad.

Uno de los hallazgos más recientes es la desregulación del metabolismo de los ácidos grasos a nivel intestinal y como está relacionado con la progresión de la ELA, aún no se ha establecido el mecanismo exacto pero la teoría del eje intestino- cerebro apunta a un nuevo ámbito de investigación que se debe profundizar.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

El trabajo de investigación no obtuvo financiamiento.

REFERENCIAS

- Bottero, V., Santiago, J. A., Quinn, J. P., & Potashkin, J. A. (2022). Key Disease Mechanisms Linked to Amyotrophic Lateral Sclerosis in Spinal Cord Motor Neurons. *Frontiers in molecular neuroscience*, 15, 825031. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.825031>
- Cheng, Y., Chen, Y., & Shang, H. (2021). Aberrations of biochemical indicators in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Translational neurodegeneration*, 10(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00228-9>
- Darabi, S., Ariaei, A., Rustamzadeh, A., Afshari, D., Charkhat Gorgich, E. A., & Darabi, L. (2024). Cerebrospinal fluid and blood exosomes as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis; a systematic review. *Diagnostic pathology*, 19(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01473-6>
- Dhakal, B., Sapkota, S., Parajuli, A., Khadka, B., Subedi, B., Paudel, R., Thapa, R., & Rimal, S. (2022). A novel TFG variant of uncertain significance in amyotrophic lateral sclerosis: A case report and review of literature. *Annals of medicine and surgery (2012)*, 84, 104840. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104840>
- Gomes, B. C., Peixinho, N., Pisco, R., Gromicho, M., Pronto-Laborinho, A. C., Rueff, J., de Carvalho, M., & Rodrigues, A. S. (2023). Differential Expression of miRNAs in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Molecular neurobiology*, 60(12), 7104–7117. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03520-7>
- Goutman, S. A., Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chió, A., Savelieff, M. G., Kiernan, M. C., & Feldman, E. L. (2022). Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 21(5), 465–479. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00414-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00414-2)
- Heckler, I., & Venkataraman, I. (2022). Phosphorylated neurofilament heavy chain: a potential diagnostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurophysiology*, 127(3), 737–745. <https://doi.org/10.1152/jn.00398.2021>

- Hop, P. J., Zwamborn, R. A. J., Hannon, E., Shireby, G. L., Nabais, M. F., Walker, E. M., van Rheenen, W., van Vugt, J. J., Dekker, A. M., Westeneng, H. J., Tazelaar, G. H. P., van Eijk, K. R., Moisse, M., Baird, D., Al Khleifat, A., Iacoangeli, A., Ticozzi, N., Ratti, A., Cooper-Knock, J., Morrison, K. E., ... Veldink, J. H. (2022). Genome-wide study of DNA methylation shows alterations in metabolic, inflammatory, and cholesterol pathways in ALS. *Science translational medicine*, 14(633), eabj0264. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj0264>
- Hu, Y., Chen, W., Wei, C., Jiang, S., Li, S., Wang, X., & Xu, R. (2024). Pathological mechanisms of amyotrophic lateral Sclerosis. *Neural regeneration research*, 19(5), 1036–1044. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.382985>
- Iacoangeli, A., Al Khleifat, A., Jones, A. R., Sproviero, W., Shatunov, A., Opie-Martin, S., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Morrison, K. E., Shaw, P. J., Shaw, C. E., Fogh, I., Dobson, R. J., Newhouse, S. J., & Al-Chalabi, A. (2019). C9orf72 intermediate expansions of 24-30 repeats are associated with ALS. *Acta neuropathologica communications*, 7(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0724-4>
- Janse van Mantgem, M. R., van Rheenen, W., Hackeng, A. V., van Es, M. A., Veldink, J. H., van den Berg, L. H., & van Eijk, R. P. A. (2023). Association Between Serum Lipids and Survival in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Meta-analysis and Population-Based Study. *Neurology*, 100(10), e1062–e1071. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201657>
- Jericó, I., Vicuña-Urriza, J., Blanco-Luquin, I., Macias, M., Martinez-Merino, L., Roldán, M., Rojas-Garcia, R., Pagola-Lorz, I., Carbayo, A., De Luna, N., Zelaya, V., & Mendioroz, M. (2023). Profiling TREM2 expression in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain, behavior, and immunity*, 109, 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.01.013>
- Kharel, S., Ojha, R., Preethish-Kumar, V., & Bhagat, R. (2022). C-reactive protein levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Brain and behavior*, 12(3), e2532. <https://doi.org/10.1002/brb3.2532>
- Liu, H., Lan, S., Shi, X. J., Fan, F. C., Liu, Q. S., Cong, L., & Cheng, Y. (2023). Systematic review and meta-analysis on microRNAs in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain research bulletin*, 194, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.01.005>
- Loh, J. S., Mak, W. Q., Tan, L. K. S., Ng, C. X., Chan, H. H., Yeow, S. H., Foo, J. B., Ong, Y. S., How, C. W., & Khaw, K. Y. (2024). Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 37. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
- Lualdi, M., Shafique, A., Pedrini, E., Pieroni, L., Greco, V., Castagnola, M., Cucina, G., Corrado, L., Di Pierro, A., De Marchi, F., Camillo, L., Colombrita, C., D'Anca, M., Alberio, T., D'Alfonso, S., & Fasano, M. (2021). C9ORF72 Repeat Expansion Affects the Proteome of Primary Skin Fibroblasts in ALS. *International journal of molecular sciences*, 22(19), 10385. <https://doi.org/10.3390/ijms221910385>
- Moțățăianu, A., Șerban, G., & Andone, S. (2023). The Role of Short-Chain Fatty Acids in Microbiota-Gut-Brain Cross-Talk with a Focus on Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 24(20), 15094. <https://doi.org/10.3390/ijms242015094>
- Murthy, M., Fodder, K., Miki, Y., Rambarack, N., De Pablo Fernandez, E., Pihlstrøm, L., Mill, J., Warner, T. T., Lashley, T., & Bettencourt, C. (2024). DNA methylation patterns in the frontal lobe white matter of multiple system atrophy, Parkinson's disease, and progressive supranuclear palsy: a cross-comparative investigation. *Acta neuropathologica*, 148(1), 4. <https://doi.org/10.1007/s00401-024-02764-4>
- Nakamura, R., Misawa, K., Tohnai, G., Nakatochi, M., Furuhashi, S., Atsuta, N., Hayashi, N., Yokoi, D., Watanabe, H., Watanabe, H., Katsuno, M., Izumi, Y., Kanai, K., Hattori, N., Morita, M., Taniguchi, A., Kano, O., Oda, M., Shibuya, K., Kuwabara, S., ... Sobue, G. (2020). A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Communications biology*, 3(1), 526. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01251-2>
- Sayed, F. A., Kodama, L., Fan, L., Carling, G. K., Udeochu, J. C., Le, D., Li, Q., Zhou, L., Wong, M. Y., Horowitz, R., Ye, P., Mathys, H., Wang, M., Niu, X., Mazutis, L., Jiang, X., Wang, X., Gao, F., Brendel, M., Telpoukhovskaia, M., ... Gan, L. (2021). AD-linked R47H-TREM2 mutation induces disease-enhancing microglial states via AKT hyperactivation. *Science translational medicine*, 13(622),

eabe3947. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe3947>

- Shahim, P., Norato, G., Sinaii, N., Zetterberg, H., Blennow, K., Chan, L., & Grunseich, C. (2024). Neurofilaments in Sporadic and Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes*, 15(4), 496. <https://doi.org/10.3390/genes15040496>
- Su, W. M., Gu, X. J., Duan, Q. Q., Jiang, Z., Gao, X., Shang, H. F., & Chen, Y. P. (2022). Genetic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis: an integrated approach combining a systematic review, pairwise and network meta-analysis. *BMC medicine*, 20(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02411-3>
- Van Damme, P., Veldink, J. H., van Blitterswijk, M., Corveleyn, A., van Vught, P. W., Thijs, V., Dubois, B., Matthijs, G., van den Berg, L. H., & Robberecht, W. (2011). Expanded ATXN2 CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2. *Neurology*, 76(24), 2066–2072. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821f445b>
- Vasilopoulou, C., McDaid-McCloskey, S. L., McCluskey, G., Duguez, S., Morris, A. P., & Duddy, W. (2023). Genome-Wide Gene-Set Analysis Identifies Molecular Mechanisms Associated with ALS. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 4021. <https://doi.org/10.3390/ijms24044021>
- Wang, Z., Bai, Z., Qin, X., & Cheng, Y. (2019). Aberrations in Oxidative Stress Markers in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 1712323. <https://doi.org/10.1155/2019/1712323>
- Xu, A., Luo, Y., Tang, Y., Yang, F., Gao, X., Qiao, G., Zhu, X., & Zhou, J. (2024). Chitinases as a potential diagnostic and prognostic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 45(6), 2489–2503. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07301-5>