



Dianas moleculares en la detección clínica de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Molecular targets in the clinical detection of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Alvos moleculares na detecção clínica da Esclerose Lateral Amiotrófica

Gissela Peralta ^I

gisselaperalta@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-1598-6623>

David Naranjo ^{II}

dnaranjo@clonallyxcorporation.org

<https://orcid.org/0000-0001-6651-9591>

Correspondencia: dnaranjo@clonallyxcorporation.org

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 06 de junio de 2024 * **Aceptado:** 18 de julio de 2024 * **Publicado:** 09 de agosto de 2024

- I. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation, Ecuador.
- II. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation, Ecuador.

Resumen

La Esclerosis Lateral Amiotrófica o ELA es una enfermedad neurodegenerativa y autoinmune con un promedio de vida de 4.9 años, afecta el sistema nervioso central provocando atrofia muscular, debilidad muscular progresiva y espasticidad; es una enfermedad que hasta el momento no tienen un tratamiento y prueba específica que permita su diagnóstico; el diagnóstico requiere evaluar la historia clínica, exploración neurológica y pruebas complementarias para descartar otras enfermedades neurológicas con el mismo cuadro clínico. La ELA tiene dos clasificaciones, la primera es hereditario o ELAf con un 10% de casos registrados y la segunda es esporádica o ELAs con un 90%, se ha descrito mutaciones de genes como SOD, FUS, TDP-43 y C9ORF72 como los causantes de la enfermedad, de todos ellos los dos primeros se han descrito en la ELAf pero no de ELAs de la que se conoce muy poco de su origen por la heterogeneidad de la enfermedad, las mutaciones varían de acuerdo a la ubicación geográfica del paciente, lo que es importante tomar en cuenta para establecer un diagnóstico. Por ello en este trabajo pretende recopilar información de las dianas moleculares reportadas y establecer cuáles de ellas tienen potencial en la detección clínica de ELA.

Palabras clave: esclerosis lateral amiotrófica; diagnóstico; SOD; FUS; TDP-43 y C9ORF72.

Abstract

Amyotrophic Lateral Sclerosis or ALS is a neurodegenerative and autoimmune disease with an average life span of 4.9 years, affecting the central nervous system causing muscle atrophy, progressive muscle weakness and spasticity; it is a disease that currently has no specific treatment or test that allows its diagnosis; the diagnosis requires evaluating the clinical history, neurological examination and complementary tests to rule out other neurological diseases with the same clinical picture. ALS has two classifications, the first is hereditary or fALS with 10% of registered cases and the second is sporadic or sALS with 90%, mutations of genes such as SOD, FUS, TDP-43 and C9ORF72 have been described as the causes of the disease, of all of them the first two have been described in fALS but not in sALS of which very little is known about its origin due to the heterogeneity of the disease, the mutations vary according to the geographic location of the patient, which is important to take into account to establish a diagnosis. Therefore, in this work we aim to collect information on the reported molecular targets and establish which of them have potential in the clinical detection of ALS.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; diagnosis; SOD; FUS; TDP-43 and C9ORF72.

Resumo

A Esclerose Lateral Amiotrófica ou ELA é uma doença neurodegenerativa e autoimune com uma esperança média de vida de 4,9 anos. É uma doença que até ao momento não tem tratamento ou exame específico que permita o seu diagnóstico; O diagnóstico requer a avaliação da história clínica, exame neurológico e exames complementares para despistar outras doenças neurológicas com o mesmo quadro clínico. A ELA tem duas classificações, a primeira é hereditária ou ELA com 10% dos casos registados e a segunda é esporádica ou ELA com 90%, mutações genéticas como SOD, FUS, TDP-43 e C9ORF72 foram descritas como causas da doença. de todas as duas primeiras foram descritas na ELAf, mas não na ELA, da qual muito pouco se sabe sobre a sua origem devido à heterogeneidade da doença, as mutações variam de acordo com a localização geográfica do doente, que é importante ter em conta para estabelecer um diagnóstico. Assim sendo, este trabalho tem como objetivo compilar informação sobre os alvos moleculares reportados e estabelecer quais deles têm potencial na deteção clínica da ELA.

Palavras-chave: esclerose lateral amiotrófica; diagnóstico; SOD; FUS; TDP-43 e C9ORF72.

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica o ELA es una enfermedad neurodegenerativa de carácter autoinmune, progresiva y mortal. Se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas motoras ubicadas en la corteza cerebral, tronco encefálico y la médula espinal, (Barrios & Anoceto Mesa, 2023) lo que ocasiona atrofia muscular, debilidad muscular y espasticidad.

En el mundo se calcula que la ELA tiene una prevalencia de 4.42 por 100.000 habitantes y una incidencia de 1.59 por 100.000 habitantes al año, los estudios realizados han demostrado que existen diferencias de acuerdo a la ubicación geográfica, por ejemplo en Europa la prevalencia es de 9.62 por 100.000 habitantes y presenta una incidencia de 2.76, por el contrario en el sur de Asia la prevalencia es de 1.57 por 100.000 habitantes y una incidencia de 0.42 por 100.000 habitantes; también, se ha logrado identificar una mayor prevalencia e incidencia en hombres, en comparación de las mujeres (BMJ, 2023).

La ELA provoca la muerte generalmente entre 3 y 5 años después de su diagnóstico, la edad es uno de los factores de riesgo pues la enfermedad se desarrolla en una edad promedio de 55 años y la enfermedad aumenta drásticamente en las personas de 70 a 79 años (Merjane Jessica, 2023).

La ELA se clasifica en familiar (ELAf), constituye del 10 al 15 % de casos que son hereditarios y la otra es la esporádica (ELAs) que representa aproximadamente el 85% de casos (Feldman, y otros, 2022). El análisis funcional de genes identificados en la ELAf ha permitido encontrar alrededor de 30 genes relacionados y causantes de la ELA entre los que se encuentran SOD1, TARDBP, FUS, C9ORF72, ALS2/Alsin que fue identificado como el gen causante de una forma autosómica recesiva de ELA joven y la optineurina es causante de la ELA de progresión lenta. Al igual que la prevalencia e incidencia varía de acuerdo a la ubicación geográfica las mutaciones también; por ejemplo, se tiene mayor prevalencia de SOD1 y FUS en japoneses, mientras que TARDBP es más común en europeos y C9ORF72 se presenta con mayor frecuencia en Europa y Estados Unidos a diferencia de Japón y es esta mutación la principal diferencia entre los casos europeos y japoneses (Feldman, y otros, 2022).

Diagnóstico de ELA

El diagnóstico de la ELA requiere de múltiples pruebas dentro de las que se encuentran la historia clínica, exámenes neurológicos, pruebas serológicas y exámenes electrodiagnósticos que permiten ir discriminando a la enfermedad con otras que presentan el mismo cuadro clínico y mutaciones genéticas; por ejemplo, los pacientes con ELA presentan niveles elevados de creatinfosfoquinasa en algunos casos (Feldman, y otros, 2022). El origen multifactorial que presenta la enfermedad, el porcentaje de ELAs en relación a la ELAf que es en la que se realizan los estudios de identificación de mutaciones, las diferencias entre la ubicación geográfica del paciente, el rápido progreso de la enfermedad y su relación con otras enfermedades neurodegenerativas no han permitido establecer una prueba diagnóstica ni un tratamiento efectivo que controle la progresión de la enfermedad, a todo esto se suma el corto tiempo en el que se desarrolla la enfermedad antes de la muerte del paciente. Por lo que es necesario realizar más investigaciones que nos permitan establecer una prueba diagnóstica y un tratamiento efectivo.

Genes relacionados a la patogénesis de la ELA

La **SOD1** es una proteína redox que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno, de la cual se han informado más de 200 mutaciones en todo el mundo (Merjane Jessica, 2023). Las mutaciones están ampliamente relacionadas con la progresión de la enfermedad, la mutación p.A4V indica una enfermedad grave, p.H46R indica una progresión lenta y p.L126S se caracteriza por una progresión rápida en casos homocigotos y lo contrario para heterocigotos (Merjane Jessica, 2023). Mutaciones como A4V se encuentra comúnmente entre la población norteamérica, la mutación D90A es característica de la población europea y también presentan progresiones más rápidas o lentas o inicios tempranos o tardíos, lo que indica para este gen que las variantes pueden ser propias de la ubicación geográfica (Peggion, y otros, 2022).

En la ELA las mutaciones de SOD1 que se heredan causan malas conformaciones en las proteínas, lo que origina la formación de agregados tóxicos que se acumulan en las mitocondrias y producen daño o alteración en procesos celulares como la eliminación de radicales libres, calidad de las proteínas, su control y degradación, daños en la función mitocondrial, transporte axonal, empalme de ARNm, estrés en el retículo endoplasmático, estrés oxidativo y además la propagación intercelular parecida a los priones. Se ha descrito que un epítipo corto ubicado en la región N-terminal de la versión mutada del SOD1 o mutSOD1 tienen alta especificidad a la región carboxilo terminal citosólica de Derlin-1 que se encuentra en el retículo endoplasmático causándole estrés, este mecanismo está reconocido por ser el causante de varias enfermedades neurodegenerativas como la ELA (Abati, Bresolin, & Comi, 2020). Este epítipo es detectable por el anticuerpo MS758, que es el primer anticuerpo capaz de distinguir los mutSOD1 tóxicos de tipo salvaje o no tóxicos de la ELA, es ampliamente usado en el diagnóstico de la enfermedad (Huai, 2019).

Además, se cree que los monómeros de mutSOD1 causan reducción en la actividad del proteosoma, las chaperonas y permite una relación proteína-proteína anormal, lo que ayuda a la progresión de la enfermedad (Abati, Bresolin, & Comi, 2020).

Se han encontrado un epítipo conformacional de SOD1 de tipo salvaje oxidado (wtSOD1), lo que muestra que la wtSOD1 puede adquirir cambios postraduccionales: desmetilación o sobreoxidación relacionada con la ELAs (Abati, Bresolin, & Comi, 2020). Los dos mecanismos mutacionales del SOD1 presentan un comportamiento hidrofóbico aberrante similar, lo que establecería una misma propiedad estructural a través de diferentes procesos (Huai, 2019).

De acuerdo a (Huai, 2019), la toxicidad de mutSOD1 es causada por la ganancia de función y no por la pérdida de la actividad desintoxicante.

FUS es el cuarto gen más común causante de ELAf en Estados Unidos y Europa, después de **C9ORF72/SOD1/TARDPB**, las mutaciones de **FUS** son altas en pacientes con ELAs y de aparición temprana (inicio alrededor de 44.5 años) con un promedio de supervivencia de 33 meses, lo que indica un inicio temprano y un curso rápido de la enfermedad (Suzuki, Nishiyama, & Warita, 2023).

FUS es una proteína localizada principalmente en el núcleo, pero también puede transportarse al citoplasma; este transporte se ve facilitado por la señal de localización nuclear C-terminal (NLS) y es esta región mutada es la causante de ELA, pues provoca disfunción en la importación nuclear y una mala localización citoplasmática. Estas mutaciones de **FUS** generan agregados patológicos que se acumulan en los gránulos de estrés (SG) haciéndolos más grandes, abundantes y cambiando su dinámica por lo que se cree que están relacionados con una mayor muerte celular. Los SG son compartimientos sin membrana que contienen ARNm detenido en el inicio de la traducción o liberado prematuramente del polisoma y múltiples proteínas, la formación de SG es una respuesta transitoria al estrés, que provoca la represión de la traducción de proteínas y aumenta la traducción de transcripciones relacionadas con el estrés (Szewczyk, Gunther, Japtok, Naumann, & Lee, 2023). Además; se ha descrito que las propiedades de separación de fases líquido-líquido (LLPS) de **FUS** le permiten ganar funciones en el citoplasma y esto es dado por la alta concentración de **FUS** en el citoplasma, pues en concentraciones bajas su propiedad de LLPS está limitada (Nicol, y otros, 2021).

El gen **TARDPB** es el tercer gen descrito en la ELAf, después de **SOD1** y **FUS** en pacientes japoneses, este gen codifica para la proteína TDP-43 en pacientes con ELAs y ELAf que también presentan la mutación del gen **C9ORF72**, se ha encontrado esta proteína acumulada en el citoplasma de las neuronas de la asta anterior de la columna vertebral en el 90 % de los casos. Existen varias mutaciones de este gen; por ejemplo, p.G376D tiene una progresión rápida con un promedio de vida de 1.5 años, p.G298S también presentan una corta duración, mientras que p.A315T tuvo un promedio de vida de entre 8 y 10 años (Suzuki, Nishiyama, & Warita, 2023).

Al igual que **FUS** la proteína TDP-43 se encuentra predominantemente en el núcleo, pero puede trasladarse hacia el citoplasma, en donde se encuentra mal localizada y tiene la capacidad de auto agregarse y modificarse postraduccionalmente (San Martín & Wang, 2020). TDP-43 tiende a la agregación, por lo que tiene la capacidad de autorregularse al unirse y regular la estabilidad de su propio transcrito de ARNm. Se cree que esta proteína causa la enfermedad por dos mecanismos, el

primero es la pérdida de la función nuclear por su agotamiento en el núcleo alterando su papel pleiotrópico en el metabolismo del ARN y el otro mecanismo es la acumulación citoplasmática y la agregación de TPD-43 que origina el secuestro de varias proteínas y la sobrecarga de la maquinaria de degradación de proteínas (Fazal, y otros, 2021).

Esta proteína vincula a la ELAf y la ELAs, pues sus mutaciones son causantes de la enfermedad y los agregados citoplasmáticos son un sello distintivo en casi todos los casos, independientemente del estado mutacional de TDP-43 (Terry, 2020).

La mutación del gen C9ORF72 es alta en Europa y Estados Unidos, las mutaciones que causan ELA en este gen son la expansión repetida de hexanucleótidos en el intrón 1, afecta inicialmente al bulbo raquídeo con mayor frecuencia y se cree que esta relacionada con la edad aproximada de 80 años. Se han planteado tres hipótesis sobre la patología de este gen en la ELA; la primera es la pérdida de la función del gen, la segunda es la traducción no AUG (RAN) asociada a la repetición de G4C2 sintetizada sin la necesidad de un sitio de inicio de la transcripción y el tercero es la toxicidad causada por una proteína de repetición dipeptídica sintetizada en la traducción de la repetición G4C2 (Suzuki, Nishiyama, & Warita, 2023).

“La mutación de C9ORF72 provoca respuestas inmunitarias anormales, incluidas la liberación de citoquinas asociadas a la neurodegeneración. Las repeticiones de G4C2 se transcribieron como ARN y se acumularon en el núcleo de las células nerviosas para formar focos de ARN mediante un mecanismo de separación de fases líquido – líquido; además, el ARN repetido de G4C2 y su producto de traducción, la proteína repetida dipéptido causan neurodegeneración al aumentar las roturas de la doble hebra del ADN provocando deficiencia de ataxia telangiectasia mutada que es la que repara el daño del ADN (Huai, 2019)” (Suzuki, Nishiyama, & Warita, 2023).

La expansión de la repetición del hexanucleótido de GC en el primer intrón del gen C9ORF72 es la principal causa de ELA (Pang, 2020). Este gen causa la enfermedad a través de dos mecanismos no exclusivos; el primero es el aumento de la toxicidad por repeticiones de ARN pues este gen se puede transcribir bidireccionalmente dando como resultado la formación de ARN sentido y antisentido y también focos de ARN que se acumulan en el núcleo y secuestran proteínas de unión a ARN e interrumpen procesos como el empalme, transporte y traducción de ARNm. Además, la traducción no convencional AUG que tiene la mutación del gen da lugar a cinco proteínas repetidas dipéptidos (DPR): glicina-alanina, glicina-arginina, prolina-arginina, prolina-alanina y glicina-prolina, estas proteínas causan toxicidad por la unión o secuestro de proteínas como las

subunidades proteosomales, altera la síntesis de ARNr, la biogénesis de ribosomas y la traducción; las DPR que tienen arginina, poli-GR y poli-PR interfieren en el transporte nucleocitoplasmático que estaría relacionado con la degradación de TDP-43 del citoplasma y los poli-GR induce la formación espontánea, la deposición aberrante y el desmontaje retardado de los gránulos de estrés. El segundo mecanismo de toxicidad es la pérdida de función a través de la agregación de TDP-43 que causa daños en su empalme de pre-ARNm y la agregación de p62/SQSTM1 que es un adaptador de autofagia e intervendría en su degradación afectando a la homeostasis celular de las neuronas. (Pang, 2020).

Se ha descrito también que C9ORF72 puede formar un complejo con SMCR8 y WDR41 que tienen la capacidad de regular los lisosomas y las vías de autofagia; en el lisosoma se cree que afecta a la actividad inmune, aunque no están clara la función específica (Jian, Zhang, Lu, & Qi, 2021).

De acuerdo a (Chia & Chió, 2018) se han identificado 20 genes relacionados con daños en vías moleculares involucradas en ELA, entre las que se encuentran la disfunción de la homeostasis global de proteínas tanto en su agregación anormal o defectos en la vía de eliminación, alteración en el metabolismo de ARN, disfunción mitocondrial, alteración del transporte axonal y acumulación de ADN dañado por una reparación defectuosa de esta molécula; estos genes, aún no han sido investigados en modelos animales por lo que no se puede establecer un amplio grado y relación patológica dentro de la enfermedad.

Discusión

A pesar de la intensa investigación en diferentes partes del mundo, la ELA sigue siendo un misterio desde su diagnóstico, pronóstico hasta el tratamiento. Sin embargo, la heterogeneidad fenotípica, la disfunción global del SNC, la arquitectura genética, la superposición con otros trastornos neurológicos y el desarrollo de nuevos criterios de diagnóstico como los conocimientos desarrollados sobre la fisiopatología de la enfermedad, los biomarcadores, riesgos modificables, nuevos modelos predictivos, escalas y sistemas de puntuación, ensayos clínicos con terapias basadas en los posibles mecanismos de la enfermedad, están cambiando la perspectiva del diagnóstico y los tratamientos de la enfermedad (Feldman, y otros, 2022).

La información recopilada sobre el origen de la ELA se ha basado en estudios realizados en pacientes con ELAf y considerando que aproximadamente el 90% de casos son esporádicos (ELAs) y apenas el 10 % ELAf (Merjane, Chung, & Patani, 2023). Además, que se han encontrado

diferencias significativas de los genes afectados en pacientes que se encuentran en diferentes sitios geográficos; sin embargo, no se han realizado estudios en Latinoamérica a excepción de países como Brasil, Argentina, Colombia y Uruguay (Feldman, y otros, 2022).

Se han encontrado alrededor de 30 genes relacionados con el origen de la enfermedad, pero los estudios se han concentrado en 4 genes que son también estudiados en otras enfermedades neurodegenerativas. Genes como el SOD1 y FUS están ampliamente relacionados en la ELAf y los genes TARDP y C9ORF72 con la ELAs; sin embargo, existen casos en los que estos genes no cumplen esta regla pero siempre están relacionados, por lo que comprender la actividad a nivel celular y molecular de interacción entre ellos es necesarios para describir el inicio y progresión de la enfermedad .

Se realizan pruebas inmunológicas del antígeno MS758 que detecta el epítipo mutado del SOD1, pero no es específica para ELA porque esta mutación se presenta en varias enfermedades en las que están afectadas las motoneuronas (Huai, 2019). Los neurofilamentos son ampliamente usados como biomarcadores en enfermedades neurodegenerativas como marcadores de lesión o degeneración neuronal, pero no son específicos para ELA pues no se ha establecido aún el tipo de muestra (sangre, líquido cefalorraquídeo, plasma o suero), tipos de neurofilamentos, sensibilidad y rigor analítico, rangos normativos o posibles factores de confusión. La proteína TDP-43 esta presente en el 97 % de casos de ELA en las que se eliminan los núcleos de las neuronas y glia y forma inclusiones patológicas en el citoplasma, estudios con ELISA en líquido cefalorraquídeo o plasma han demostrado alta expresión de esta proteína en pacientes dentro de los 10 primeros meses después de aparecer la enfermedad en comparación con análisis posteriores a este tiempo, lo que sugiere un posible marcador temprano de la enfermedad. Combinar el análisis de neurofilamentos con TDP-43 elevó el grado de identificación de ELA (Irwin, Sheth, & Wong, 2024) .

Conclusiones

Análisis moleculares del grado de expresión, represión e interacciones que se presentan en los principales genes asociados con la ELA permitirán discriminar a la enfermedad de otras que son neurodegenerativas. Las variaciones de mutaciones que presentan los pacientes por la distribución geográfica en la que se encuentran es motivo de estudio pues las características fenotípicas o genotípicas de los pacientes influyen en las mutaciones de los genes, por lo que se debería

establecer dianas moleculares de acuerdo a la ubicación del paciente. Ahondar estudios en la población latinoamericana en donde la enfermedad también tiene alto índice de prevalencia permitiría identificar otros genes o mecanismos de la enfermedad.

Combinar diferentes biomarcadores que sean específicos de cada gen identificado y además se puedan obtener de muestras accesibles como: sangre, plasma o suero, como posible causante de ELA potenciaría el diagnóstico clínico de la enfermedad; pero es necesario seguir trabajando en conjunto con el procedimiento de análisis para establecer patrones de mutaciones con los signos y síntomas de los pacientes. Realizar estudios en los nuevos genes relacionados con la ELA brindaría mayor información sobre si realmente influyen o no en la enfermedad. La disfunción de las vías de degradación de proteínas y del metabolismo del ARN está surgiendo como fundamental en la patogénesis de la ELA.

Referencias

1. Abati, E., Bresolin, N., & Comi, G. &. (2020). Silence superoxide dismutase 1 (SOD1): a promising therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Retrieved from Expert Opinion on Therapeutic Targets: <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1738390>
2. Barrios, Y., & Anoceto Mesa, M. &. (2023, 10 12). Scales and Classifications Applied in the Evaluation of Persons with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Revista Cubana de Neurología y Neurociencia*, 13(3), 25.
3. BMJ. (2023, 10 23). Advances in molecular pathology, diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Retrieved from <https://www.bmj.com/content/383/bmj-2023-075037>
4. Brown, C., Lally, C., & Kupelian, V. &. (2021, 07 09). Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9ORF72 genetic variants. *Neuroepidemiology*, 55, 342 - 353. <https://doi.org/10.1159/000516752>
5. Chia, R., & Chió, A. &. (2018, 01). Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *National Library of Medicine*, 17(1), 94-102. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30401-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30401-5).
6. Fazal, R., Boeynaems, S., Swijsen, A., Decker, M., Fumagalli, L., Moisse, M., . . . Pieter, V. T. (2021, 04 1). HDAC6 inhibition restores TDP-43 pathology and axonal transport

- defects in human motor neurons with TARDBP mutations. National Library of Medicine. <https://doi.org/10.15252/embj.2020106177>
7. Feldman, E., G. S., Petri, S., Mazzini, L., Savelieff, M., & Shaw, P. &. (2022). Amyotrophic lateral sclerosis. National Library of Medicine, 1363-1380.
 8. Feldman, E., Goutman, S., Petri, S., Mazzini, L., Savelieff, M., & Shaw, P. &. (2022, 10 15). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 400, 1363 - 1380. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01272-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01272-7)
 9. Huai, J. &. (2019). *Front Neurol*. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00527>
 10. Irwin, K., Sheth, U., & Wong, P. &. (2024, 01 24). Fluid biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: a review. *BioMed Central*, 19(9). <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13024-023-00685-6>
 11. Jian, L., Zhang, T., Lu, K., & Qi, S. (2021, 03 05). The progress in C9ORF72 research: ASL/FTD pathogenesis, functions and structure. *Taylor y Francis*, 13(1), 56-76. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/21541248.2021.1892443>
 12. Merjane Jessica, C. R. (2023, 02 14). Molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis as broad therapeutic targets for gene therapy applications utilizing adeno-associated viral vectors. *Wiley*, 43(4), 829-854.
 13. Merjane, J., Chung, R., & Patani, R. &. (2023, 02 14). Molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis as broad therapeutic targets for gene therapy applications utilizing adeno-associated viral vectos. *WILEY*, 43(4), 829 - 854. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/med.21937>
 14. Nicol, B., Agnieszka, M. U., Maria, G., Brian, T., Francesca, M., Andrew, C., . . . Fratta, P. (2021). FUS ALS mutants alter FMRP phase separation equilibrium and impair protein translation. National Library of Medicine. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8660>
 15. Nikseresht Sara, H. J. (2020). Copper ATSM as a Treatment for ALS: Support from Mutant SOD1 models and Beyond . *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 271.
 16. Pang, W. &. (2020, 12 01). Cellular and physiological functions of C9ORF72 and implications for ALS/FTD. *Wiley Revista de Neurociencias*, 157(3), 334-350. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jnc.15255>

17. Peggion, C., Scalcon, V., Massimino, M., Nies, K., Lopreiato, R., & Rigobello, M. &. (2022, 03 23). SOD1 in ALS: taking stock in pathogenic mechanisms and the role of glial and muscle cells. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 11(4), 614.
18. San Martín, J., & Wang, L. &. (2020, 01 18). ScienceDirect. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394019307244?via%3Dihub>
19. Suzuki, N., Nishiyama, A., & Warita, H. &. (2023). Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: seeking therapeutic targets in the era of gene therapy. *Journal of Human Genetics*, 131-152.
20. Szewczyk, B., Gunther, R., Japtok, J., Naumann, M., & Lee, H. &. (2023, 02 28). FUS ALS neurons activate major stress pathways and reduce translation as an early protective mechanism against neurodegeneration. *National Library of Medicine*, 42(2).
21. Terry, S. &. (2020). The role of TDP-43 mislocalization in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurodegeneration*, 15(45). <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13024-020-00397-1>

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).