



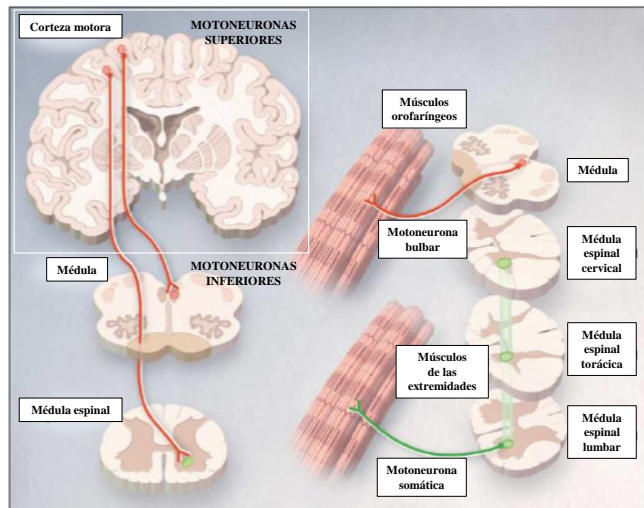
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Epidemiología, factores de riesgo, síntomas,
mecanismos patobiológicos asociados y
tratamientos

Elisa Rojas Prats
Dr. Química Orgánica



La esclerosis lateral amiotrófica o ELA es una enfermedad neurodegenerativa mortal caracterizada por la muerte progresiva de las motoneuronas presentes en la corteza motora (motoneuronas superiores) y en la médula espinal y bulbo raquídeo (motoneuronas inferiores que inervan los músculos esqueléticos) [1, 2].



Jean-Martin Charcot

Fue descrita por primera vez en 1869 por el neurólogo francés Jean-Martin Charcot, recibiendo el nombre de “Enfermedad de Charcot” [3]. Más tarde, en 1939, empezó a hacerse muy conocida en los Estados Unidos cuando el famoso jugador de béisbol Lou Gehrig fue diagnosticado con la enfermedad, pasando a llamarse “Enfermedad de Lou Gehrig” [1]. Finalmente, la ELA se hizo famosa mundialmente cuando el físico teórico Stephen Hawking fue diagnosticado a los 21 años de edad, siendo uno de los casos más excepcionales, llegando a convivir durante más de 50 años con esta enfermedad.



Lou Gehrig

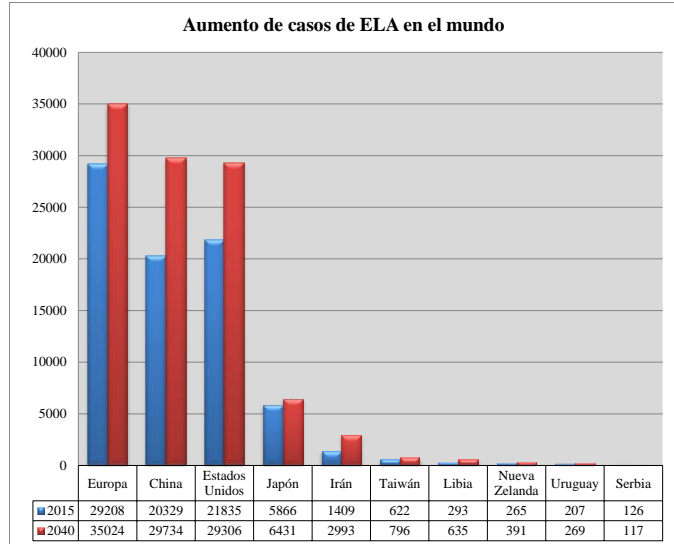


Stephen Hawking

◆ Epidemiología.

La prevalencia de la ELA oscila de 2 a 5 casos por cada 100.000 habitantes y se calcula que en el mundo hay medio millón de personas afectadas. Debido a su baja prevalencia por su alta y rápida mortalidad, la ELA se considera una enfermedad rara o “invisible” y frecuentemente es relegada al olvido y no se invierten suficientes recursos en su investigación ni en la atención de los pacientes a pesar de ser una patología mortal.

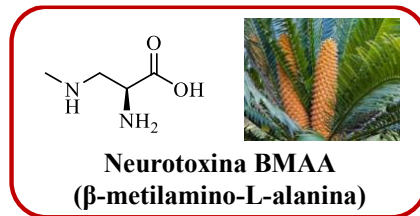
La incidencia es de 0.6 a 3.8 casos por cada 100.000 habitantes por año y esta cifra va en aumento [4]. Cada año se diagnostican 120.000 nuevos casos de ELA en todo el mundo, 17 cada hora, y se espera un incremento del 69% en el número de casos para el año 2040 [5].



En Europa, la incidencia es mayor, entre 2.1 y 3.8 casos por cada 100.000 habitantes por año [6] y se sabe que es de 50 a 100 veces mayor en algunas partes del mundo, como en la isla de Guam [7]. Esta mayor incidencia es debido a la presencia de la neurotoxina β -metilamino-L-alanina (BMAA) en las semillas de las plantas cícadadas autóctonas de esta región. Esta toxina, descubierta posteriormente en las algas verdes presentes en las aguas contaminadas o en las arenas del desierto, se considera también el agente causante del gran número de casos de ELA entre los soldados americanos de la Guerra del Golfo y los jugadores de fútbol italianos.



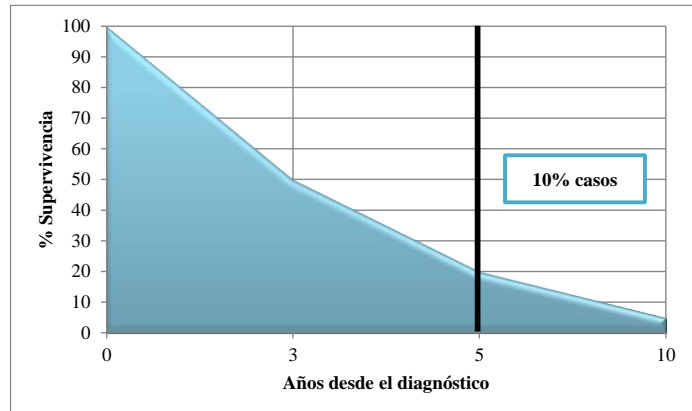
Isla de Guam
50-100 veces mayor



En España, el número de afectados alcanza los 4.000 y se diagnostican 900 nuevos casos al año. Esto significa que 1 de cada 400 españoles desarrollará la enfermedad en un futuro próximo [8].

La edad de aparición de la enfermedad está comprendida entre los 55 y 69 años, con una edad media de inicio de 64 años y un pico de incidencia entre los 70 y 75 años [4], aunque cada vez más se diagnostican nuevos casos en personas más jóvenes. En el 5% de los casos, la edad de inicio se encuentra por debajo de los 30 años. Estos casos se conocen como ELA juvenil o de inicio joven y están siendo cada vez más reconocidos y estudiados [9].

La esperanza de vida media de los enfermos de ELA es de 2 a 5 años post-diagnóstico. La mitad de los pacientes fallecen antes de los 3 años, el 80% a los 5 años y la mayoría (95%) en menos de 10 años. Sólo en el 10% de los casos se superan los 5 años de supervivencia tras el diagnóstico [10].



Con respecto al sexo, la enfermedad afecta ligeramente más a los hombres que a las mujeres en una proporción de 1.5:1 [2, 11].

◆ Tipos de ELA.

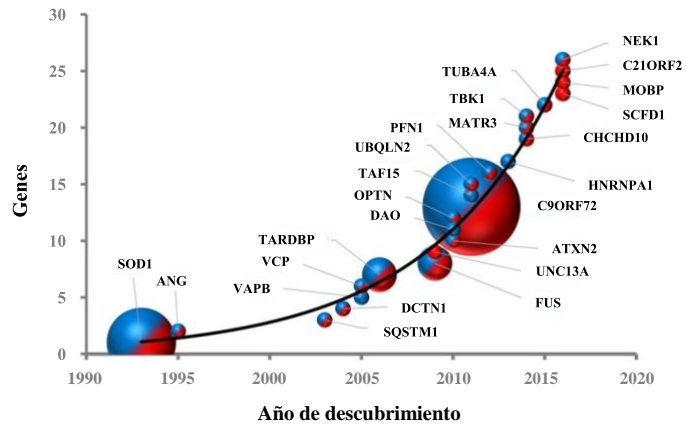
Existen dos tipos de ELA. El primero se denomina ELA familiar y está asociado a un factor genético dominante. Representa el 5-10% de todos los casos y suele presentar un inicio mucho más temprano (10 años) con una menor supervivencia [12]. El segundo tipo se denomina ELA esporádica ya que no presenta un componente genético inherente. Este tipo es el más común y representa entre el 90% y 95% de todos los casos y puede afectar a cualquier persona sin ningún factor de riesgo claramente asociado.

◆ Factores de riesgo.

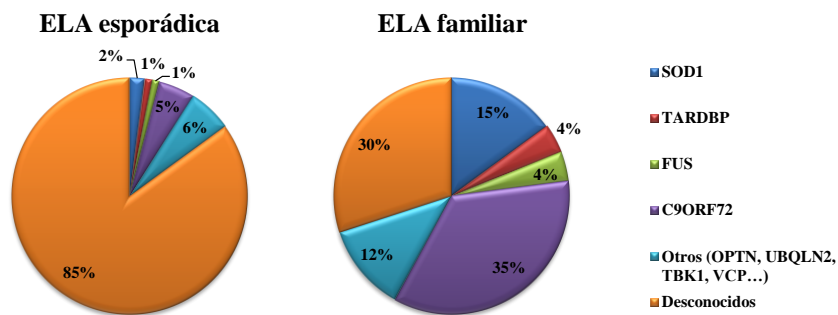
La ELA es una enfermedad de origen multifactorial, aunque los mecanismos causantes de la misma no están del todo claros, siendo una enfermedad de origen idiopático. A pesar de ello, se han identificado algunos factores de riesgo asociados como los genéticos y ambientales [13].

- **Factores genéticos.**

Se conocen más de 25 genes asociados con el riesgo de desarrollar ELA, representando el 70% de los casos de ELA familiar y el 15% de los casos de ELA esporádica [14].



En 1993, se descubrió una mutación en el gen *SOD1* que codifica la proteína superóxido dismutasa 1 (SOD1) [15]. SOD1 es una proteína encargada de proteger a las células frente al estrés oxidativo mediante la neutralización de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Se localiza en el núcleo, citosol, en la mitocondria y en los peroxisomas, donde convierte ROS en oxígeno (O₂) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) [16]. Mutaciones en este gen hacen que la proteína se desestabilice y se pliegue de forma anómala, formando agregados proteicos insolubles en las neuronas motoras [17]. Sin embargo, solo afecta al 15% de los casos de ELA familiar y al 2% de los casos esporádicos



Más tarde, se identificaron mutaciones en el gen *TARDBP* que codifica la proteína de unión a ADN de respuesta transactiva de 43 kDa (TDP-43) [18]. Se trata de una proteína de localización nuclear que se encarga de regular numerosos procesos, como la transcripción, el transporte de ARNm y la biosíntesis de microARN. Las mutaciones en este gen están ligadas a la ELA esporádica y familiar, pero en muy bajo porcentaje.

En los últimos años, se han descubierto nuevos genes implicados en la ELA. Entre ellos cabe destacar el gen *FUS* que codifica la proteína fusionada en el sarcoma (FUS) [19] y el gen *C9ORF72* que codifica la proteína de marco de lectura abierta 72 del cromosoma 9 (C9ORF72) [20]. La proteína FUS es predominantemente nuclear y se encarga de la reparación del ADN y de la regulación de la transcripción, el *splicing* de

ARN y el transporte de ARNm. La función de la proteína C9ORF72 no se conoce con claridad, aunque se ha demostrado su papel en la autofagia y en el transporte de membrana endosomal y nuclear. Las mutaciones en este gen constituyen la mayoría de los casos de ELA familiar (35%) y esporádica (5%).

- **Factores ambientales.**

Se ha estudiado la relación entre diferentes factores ambientales, como la exposición a diferentes toxinas ambientales (productos químicos, metales pesados o disolventes) y el riesgo de desarrollar ELA [1].

Por ejemplo, se ha estudiado el papel de la neurotoxina BMAA en la ELA debido a la presencia de ésta en el cerebro de algunos pacientes [21]. Se ha visto que esta sustancia, producida por cianobacterias, está presente en grandes cantidades en las semillas de las plantas cícadadas, nativas de la isla de Guam, y que la incidencia de ELA en esta zona es muy elevada debido al consumo de la harina de estas semillas en forma de tortilla. Además, se han encontrado altas cantidades de esta neurotoxina en algas verde-azuladas que se encuentran en aguas cálidas y estancadas, en las arenas del desierto y en peces y crustáceos de consumo humano en lugares como Florida, el Mar Báltico, Francia y Suecia [22].

También se ha estudiado la relación entre la actividad física y el riesgo de desarrollar ELA debido a los numerosos casos identificados en jugadores de fútbol profesionales y otros atletas [23, 24]. En concreto, se han registrado numerosos casos en jugadores de fútbol italianos [25], aunque esta mayor incidencia se ha visto que es debido a la exposición a los productos químicos usados para tratar el césped de los campos de juego [26].

Finalmente, se ha estudiado la relación entre el tabaco y el riesgo de desarrollar ELA, aunque existen resultados contradictorios. Por un lado, se ha observado un ligero mayor riesgo de padecer ELA en fumadores que en no fumadores debido a los procesos patológicos asociados a los químicos contenidos en el humo de los cigarrillos [27]. Sin embargo, otros estudios muestran que no existe una relación clara entre ambos factores.

◆ **Síntomas y diagnóstico.**

La ELA es una enfermedad de las motoneuronas, las cuales son las responsables de los llamados movimientos voluntarios o conscientes e involuntarios como la respiración, por lo que los síntomas derivados de su degeneración son muy variados y difieren de un paciente a otro dificultando su diagnóstico y tratamiento. De entre los más comunes destacan la debilidad muscular, calambres, espasmos, parálisis muscular (total o parcial), disfagia y problemas respiratorios [11]. Además, la aparición de unos u otros síntomas depende del tipo de motoneurona afectada [2]. Cuando las motoneuronas superiores fallan se producen calambres, espasmos y rigidez muscular. Cuando las motoneuronas inferiores son las afectadas aparecen contracciones musculares espontáneas (fasciculaciones), debilidad y atrofia muscular. También aparecen problemas respiratorios, aunque sólo en el 5% de los casos éstos preceden al resto de síntomas [28].

Por el contrario, la ELA no afecta a la musculatura ocular, al esfínter ni a las fibras sensitivas. Además, muchos pacientes son totalmente conscientes de su deterioro ya que su capacidad cognitiva se encuentra intacta, llegando a estar atrapados en un cuerpo que poco a poco deja de funcionar. De esta forma, la mayoría de los pacientes fallecen a los 2 o 5 años desde su diagnóstico debido a complicaciones respiratorias, y los que logran sobrevivir más tiempo gracias a una traqueotomía o respiración asistida, suelen llegar a un estado de bloqueo o parálisis motora total, en el que sólo pueden mover los ojos [29].

Debido a que los síntomas de la ELA no siguen un patrón único, puede llegar a confundirse en algunas ocasiones con otras enfermedades neurodegenerativas que también afectan a las neuronas motoras [30]. La ausencia de un marcador biológico validado dificulta el diagnóstico precoz de la enfermedad. Además, no existe un test específico para ello, realizándose diferentes pruebas médicas para buscar la presencia de los rasgos clínicos característicos de la enfermedad y, al mismo tiempo, descartar otro tipo de patologías miméticas [31]. Actualmente, se sigue el criterio clínico de “El Escorial” para el diagnóstico de la ELA, publicado en 1994 por la Federación Mundial de Neurología [32]. De esta forma, el diagnóstico clínico de la enfermedad puede prolongarse de 9 a 14 meses, siendo correcto en aproximadamente el 95% de los casos.

◆ **Mecanismos patobiológicos de la ELA.**

La ELA es una enfermedad multifactorial y existen diferentes mecanismos patobiológicos implicados en su desarrollo. Algunos de ellos son los siguientes:

- **Excitotoxicidad por glutamato.**

La excitotoxicidad es el proceso mediante el cual se produce un daño neuronal causado por la sobreactuación de los receptores de glutamato [33]. El glutamato es un neurotransmisor que activa los receptores postsinápticos como los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA). En los enfermos de ELA, se ha observado un aumento del nivel de glutamato extracelular, lo que produce una sobreactivación de estos receptores [34]. Esta sobreactivación provoca la entrada masiva de iones calcio (Ca^{2+}) en las neuronas, activando diferentes proteasas, lipasas, fosfatasa y endonucleasas que dañan la estructura celular [35]. Además, la entrada masiva de calcio produce un aumento en la formación de óxido nítrico (NO), el cual puede reaccionar con radicales libres de superóxido, provocando la oxidación de proteínas y, finalmente, la muerte neuronal. Se cree que este aumento de los niveles de glutamato extracelular puede ser debido a una menor expresión y función del transportador de aminoácidos excitatorio 2 (EAAT2), encargado de mantener el gradiente de concentración del glutamato [36]. En pacientes de ELA y en el modelo de ratón transgénico SOD1, se ha observado una reducción en los niveles del transportador EAAT2, lo que produce el aumento de glutamato extracelular [37].

- **Estrés oxidativo.**

El estrés oxidativo se produce por el desequilibrio entre la formación y eliminación de especies reactivas de oxígeno como resultado del metabolismo normal del oxígeno [38]. Una de las proteínas antioxidantes más importante en las células es SOD1 y, como se ha indicado anteriormente, se han encontrado mutaciones en este gen en algunos pacientes de ELA [15]. Estas mutaciones provocan alteraciones en la estructura de SOD1, dando lugar a un aumento de ROS en las células con el consecuente daño neuronal [39]. Además, se han llevado a cabo estudios en fibroblastos de pacientes de ELA y se ha observado una mayor sensibilidad al daño oxidativo que en los controles [40].

- **Disfunción mitocondrial.**

La mitocondria es el orgánulo encargado de la respiración celular, la producción de energía (ATP), el control de la homeostasis del calcio y el control de la apoptosis. Se ha visto que alteraciones en su función normal y/o en su estructura también juegan un papel importante en la neurodegeneración [41]. Se han observado defectos en la función y la morfología de este orgánulo en pacientes de ELA esporádica, en el modelo de ratón transgénico SOD1 y en diferentes modelos celulares [42]. La mitocondria de los pacientes de ELA muestra una menor actividad respiratoria, dando lugar a un metabolismo energético deficiente, y una alteración en la homeostasis del calcio. Al igual que ocurre en el caso anterior, se considera a la proteína SOD1 mutante como la principal razón de esta función anormal de la mitocondria por su toxicidad al formar agregados insolubles en la matriz y la membrana [43]. También se han encontrado mutaciones en el ADN mitocondrial en pacientes de ELA esporádica que provocan una alteración en la función normal de este orgánulo [44]. Además, la mitocondria se encarga de generar las especies reactivas de oxígeno, estando relacionada con el estrés oxidativo. Así, una entrada masiva de iones calcio en las neuronas provoca un aumento de la actividad mitocondrial y, en consecuencia, un aumento de ROS.

- **Daño axonal.**

La desregulación en el transporte axonal y en la estructura del axón también juega un papel importante en la enfermedad. En diferentes estudios en modelos animales y en pacientes de ELA se ha observado un transporte axonal defectuoso [45]. Esto provoca la acumulación de neurofilamentos en las motoneuronas, los cuales constituyen el componente principal de su citoesqueleto y tienen importantes funciones, como la de mantener la forma y la longitud del axón y mantener el transporte axonal [46]. Sin embargo, las causas por las cuales se produce este defecto en el transporte axonal no están del todo claras. Por un lado, se ha visto que mutaciones en el gen SOD1 tienen relación con defectos en el transporte axonal, tanto anterógrado como retrogrado, provocando la acumulación de mitocondrias [47]. También se ha estudiado el papel de TDP-43 en el daño axonal ya que se ha visto que regula su crecimiento tanto *in vitro* como *in vivo* [48]. Otra de las causas sugeridas es la alteración en la expresión de la proteína dinactina-1 (DCTN1), la cual está implicada en el transporte los neurofilamentos a través de microtúbulos [49]. Más recientemente, se han descubierto mutaciones en los genes que

codifican la proteína profilina 1 (PFN1) [50], relacionada con el crecimiento axonal, y tubulina 4A (TUBA4A) [51], una proteína que forma parte de microtúbulos y es esencial para la estructura axonal.

- **Neuroinflamación.**

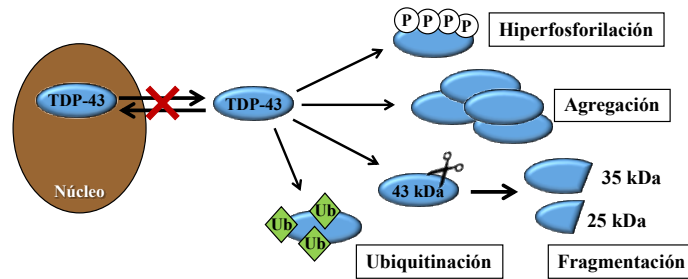
La neuroinflamación es el proceso por el que el Sistema Nervioso Central (SNC) se protege frente a un daño celular, infección o patología. Se encuentra mediado por dos sistemas celulares: por un lado, la microglía y los astrocitos, y por otro, los monocitos y macrófagos del sistema hematopoyético. La activación de la microglía produce la liberación de citoquinas pro- y anti-inflamatorias, como las interleuquinas, COX-2, TNF α y MCP-1 [52]. Se ha visto que la activación de la microglía es una característica presente en los pacientes de ELA [53, 54]. Aunque la microglía protege inicialmente a las motoneuronas, un aumento del estrés y daño celular producido, por ejemplo, por la agregación proteica de SOD1 mutada, puede provocar el efecto contrario: de un efecto anti-inflamatorio y neuroprotector se pasa a uno pro-inflamatorio y neurotóxico. Este efecto neurotóxico promueve la liberación de ROS y citoquinas pro-inflamatorias que aumentan el daño celular.

- **Agregación proteica.**

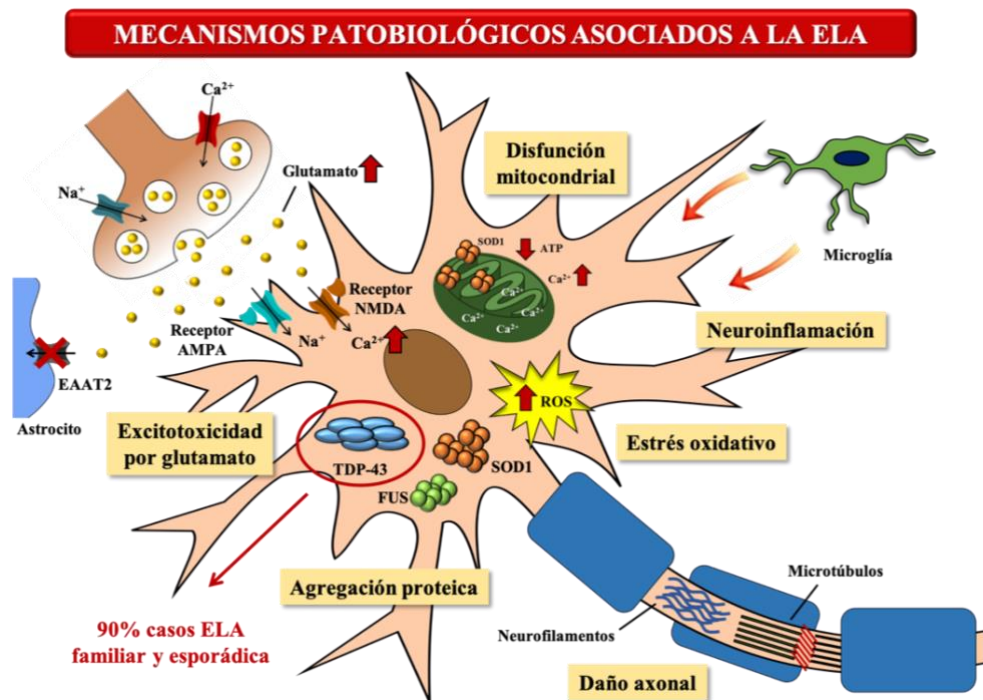
La presencia de agregados proteicos en el citoplasma de las neuronas son un “sello de identidad” de las enfermedades neurodegenerativas, en general, y de la ELA de tipo familiar y esporádico [55]. La primera proteína que se identificó que formaba agregados en los casos de ELA familiar es la proteína SOD1 [15]. Más tarde, con la identificación de nuevos genes, se identificaron nuevas proteínas que también están involucradas en la neurodegeneración, como TDP-43, FUS, y C9ORF72. De entre todas ellas, la proteína TDP-43 es la proteína mayoritaria presente en estas inclusiones proteicas en el cerebro de diferentes pacientes de ELA [56]. Se han encontrado agregados insolubles de esta proteína en más del 90% de los pacientes tanto de ELA familiar como esporádica.

TDP-43 es una proteína de unión a ADN y ARN y se encarga de regular diferentes procesos celulares, como la transcripción, el *splicing* de ARN, el transporte de ARNm y la biosíntesis de microARN [57, 58]. En condiciones normales, TDP-43 se localiza principalmente en el núcleo de las células. En cambio, en condiciones anómalas, TDP-43 migra al citoplasma y sufre una serie de modificaciones post-traduccionales que provocan

su acumulación de forma irreversible [59]. Entre estas modificaciones destacan la hiperfosforilación, ubiquitinación y fragmentación proteica [60], siendo la primera el proceso más consistente para la acumulación citosólica de TDP-43 [61].



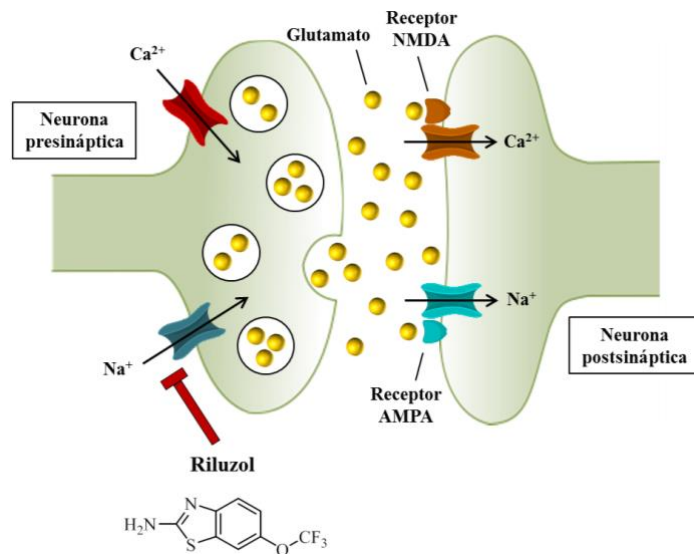
La fosforilación de TDP-43 en determinadas posiciones induce la agregación proteica, la neurotoxicidad y la neurodegeneración, aumentando su acumulación en el citoplasma de las motoneuronas [62]. Sin embargo, las causas por las que se producen estas modificaciones patológicas de TDP-43 no se conocen del todo bien. La identificación de mutaciones en los genes *SQSTM1*, *VCP*, *UBQLN2* y *OPTN* que codifican proteínas encargadas de regular la degradación proteica mediante la autofagia o el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) apoyan la idea de que la existencia de defectos en los mecanismos de degradación proteica puede influir en la agregación y acumulación de TDP-43 [63]. Como resultado, se producen dos efectos dañinos para las células: el primero, la pérdida de su función nuclear; el segundo, la toxicidad derivada de su acumulación en el citoplasma.



◆ **Tratamientos.**

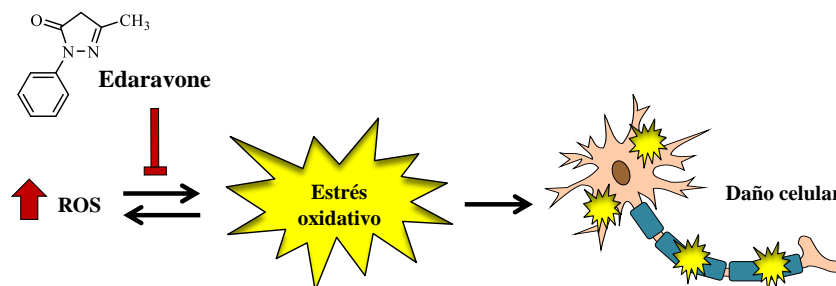
Al igual que ocurre con el resto de las enfermedades neurodegenerativas, no existe una terapia eficaz para la ELA. Actualmente, existen diferentes fármacos en fases clínicas [64] y sólo dos medicamentos aprobados para su tratamiento paliativo: el riluzol (Rilutek® 1995) [65] y el edaravone (Radicava® 2017) [66], éste último sólo está aprobado para su uso en Japón y Estados Unidos.

El riluzol actúa bloqueando la entrada de iones sodio (Na^+) en las neuronas, reduciendo la liberación de glutamato en la región presináptica y aumentando su consumo mediante la activación de transportadores de glutamato, reduciendo así su efecto excitotóxico. A pesar de ser el único medicamento aprobado



mundialmente para el tratamiento de la ELA, sólo es capaz de prolongar la esperanza de vida de los pacientes de 2 a 3 meses y posee numerosos efectos secundarios como astenia, náuseas, somnolencia, dolor de cabeza, problemas gastrointestinales y alteraciones en la función normal del hígado [67].

El edaravone, es un fármaco de reposicionamiento utilizado en isquemia cerebral en Japón y administrado de forma hospitalaria por infusión intravenosa [68]. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud y se considera que su efecto terapéutico proviene de sus propiedades antioxidantes.



Al igual que en el caso del riluzol, el edaravone posee una eficacia limitada y presenta numerosos efectos secundarios, como dolor de cabeza, problemas para caminar y hematomas, además de provocar reacciones alérgicas severas después de ser administrado [69].

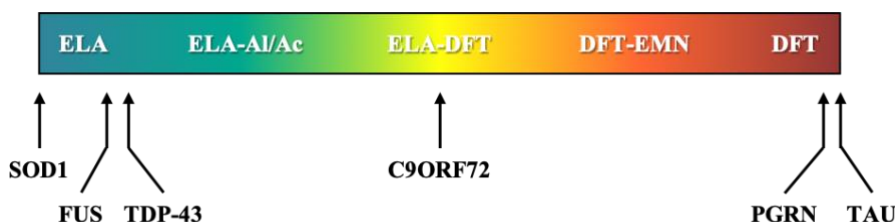
En ambos casos, no se consigue frenar la progresión de la ELA, por lo que los tratamientos modificadores de la enfermedad o agentes de neuroprotección son urgentes y necesarios.

◆ **ELA y DLFT: dos extremos de una misma enfermedad.**

Aunque en muchos casos la capacidad cognitiva no se ve alterada, muchos pacientes de ELA presentan algún deterioro cognitivo leve ya que las neuronas de la corteza temporal y prefrontal también se ven afectadas [70]. En el 15% de los casos, los pacientes pueden presentar demencia frontotemporal (DFT), la forma clínica más común de demencia lobar frontotemporal (DLFT), caracterizada por cambios en la conducta, mientras que al menos el 50% presentan evidencias de alguna disfunción cognitiva y/o conductual leve [71].

La DFT fue descrita por primera vez en 1892 con el nombre de enfermedad de Pick. Afecta entre 10 y 30 personas por cada 100.000 habitantes de 45-65 años y se caracteriza por alteraciones en el lenguaje y en la conducta [72]. Es la segunda causa más común de demencia presenil después de la Enfermedad de Alzheimer, con una esperanza de vida de 6 a 11 años desde la aparición de los primeros síntomas [73]. Más del 30% de los casos son de tipo familiar, mientras que el 70% son de tipo esporádico.

De todos los pacientes de DFT, el 15% desarrollan ELA. Por ello, muchos consideran a la ELA y la DFT como dos extremos opuestos de una misma enfermedad [74]. Además, la identificación de una mutación común en el gen que codifica C9ORF72 en ambas enfermedades apoya este concepto [20]. De igual forma, se han encontrado agregados insolubles de la proteína TDP-43 en más del 40% de los pacientes con DFT [74].



En resumen, la ELA es una enfermedad neurodegenerativa devastadora que cada vez afecta a más personas en todo el mundo y para la cual no existe un tratamiento eficaz a día de hoy. Se han identificado algunos factores de riesgo asociados y diferentes mecanismos patobiológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, se necesita seguir aunando esfuerzos para poder entender mejor y profundizar en los procesos que tienen lugar en la ELA y así poder desarrollar tratamientos más eficaces para combatirla.

Referencias:

1. Zarei, S.; Carr, K.; Reiley, L.; Diaz, K.; Guerra, O.; Altamirano, P. F.; Pagani, W.; Lodin, D.; Orozco, G.; China, A., A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int* **2015**, *6*, 171.
2. Brown, R. H.; Al-Chalabi, A., Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* **2017**, *377* (16), 1602.
3. Goetz, C. G., Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* **2000**, *23* (3), 336-343.
4. Longinetti, E.; Fang, F., Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* **2019**, *32* (5), 771-776.
5. Arthur, K. C.; Calvo, A.; Price, T. R.; Geiger, J. T.; Chiò, A.; Traynor, B. J., Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun* **2016**, *7*, 12408.
6. Logroscino, G.; Traynor, B. J.; Hardiman, O.; Chiò, A.; Mitchell, D.; Swingler, R. J.; Millul, A.; Benn, E.; Beghi, E.; EURALS, Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2010**, *81* (4), 385-390.
7. Bradley, W. G.; Mash, D. C., Beyond Guam: the cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative diseases. *Amyotroph Lateral Scler* **2009**, *10* Suppl 2, 7-20.
8. Sociedad Española de Neurología. <http://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link217.pdf>.
9. Turner, M. R.; Bamwell, J.; Al-Chalabi, A.; Eisen, A., Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: historical and other observations. *Brain* **2012**, *135* (Pt 9), 2883-2891.
10. Camacho, A.; Esteban, J.; Paradas, C., Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares. *Neurología* **2018**, *33* (1), 35-46.
11. Wijesekera, L. C.; Leigh, P. N., Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* **2009**, *4*, 3.
12. Chen, S.; Sayana, P.; Zhang, X.; Le, W., Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Mol Neurodegener* **2013**, *8*, 28.
13. Ingre, C.; Roos, P. M.; Piehl, F.; Kamel, F.; Fang, F., Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol* **2015**, *7*, 181-193.
14. Volk, A. E.; Weishaupt, J. H.; Andersen, P. M.; Ludolph, A. C.; Kubisch, C., Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Med Genet* **2018**, *30* (2), 252-258.
15. Rosen, D. R., Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* **1993**, *364* (6435), 362.
16. Clerc, P.; Lipnick, S.; Willett, C., A look into the future of ALS research. *Drug Discov Today* **2016**, *21* (6), 939-949.
17. Rouleau, G. A.; Clark, A. W.; Rooke, K.; Pramatarova, A.; Krizus, A.; Suchowersky, O.; Julien, J. P.; Figlewicz, D., SOD1 mutation is associated with accumulation of neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* **1996**, *39* (1), 128-131.
18. Kabashi, E.; Valdmanis, P. N.; Dion, P.; Spiegelman, D.; McConkey, B. J.; Vande Velde, C.; Bouchard, J. P.; Lacomblez, L.; Pochigaeva, K.; Salachas, F.; Pradat, P. F.; Camu, W.; Meininger, V.; Dupre, N.; Rouleau, G. A., TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* **2008**, *40* (5), 572-574.
19. Vance, C.; Rogelj, B.; Hortobágyi, T.; De Vos, K. J.; Nishimura, A. L.; Sreedharan, J.; Hu, X.; Smith, B.; Ruddy, D.; Wright, P.; Ganesalingam, J.; Williams, K. L.; Tripathi, V.; Al-Saraj, S.; Al-Chalabi, A.; Leigh, P. N.; Blair, I. P.; Nicholson, G.; de Belleruche, J.; Gallo, J. M.; Miller, C. C.; Shaw, C. E., Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* **2009**, *323* (5918), 1208-1211.
20. DeJesus-Hernandez, M.; Mackenzie, I. R.; Boeve, B. F.; Boxer, A. L.; Baker, M.; Rutherford, N. J.; Nicholson, A. M.; Finch, N. A.; Flynn, H.; Adamson, J.; Kouri, N.; Wojtas, A.; Sengdy, P.; Hsiung, G. Y.; Karydas, A.; Seeley, W. W.; Josephs, K. A.; Coppola, G.; Geschwind, D. H.; Wszolek, Z. K.; Feldman, H.; Knopman, D. S.; Petersen, R. C.; Miller, B. L.; Dickson, D. W.; Boylan, K. B.; Graff-Radford, N. R.; Rademakers, R., Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* **2011**, *72* (2), 245-256.
21. Pablo, J.; Banack, S. A.; Cox, P. A.; Johnson, T. E.; Papapetropoulos, S.; Bradley, W. G.; Buck, A.; Mash, D. C., Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* **2009**, *120* (4), 216-225.
22. Torbick, N.; Ziniti, B.; Stommel, E.; Linder, E.; Andrew, A.; Caller, T.; Haney, J.; Bradley, W.; Henegan, P. L.; Shi, X., Assessing cyanobacterial harmful algal blooms as risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotox Res* **2018**, *33* (1), 199-212.

23. Al-Chalabi, A.; Leigh, P. N., Trouble on the pitch: are professional football players at increased risk of developing amyotrophic lateral sclerosis? *Brain* **2005**, *128* (Pt 3), 451-453.
24. Abel, E. L., Football increases the risk for Lou Gehrig's disease, amyotrophic lateral sclerosis. *Percept Mot Skills* **2007**, *104* (3 Pt 2), 1251-1254.
25. Chiò, A.; Benzi, G.; Dossena, M.; Mutani, R.; Mora, G., Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* **2005**, *128* (Pt 3), 472-476.
26. Oskarsson, B.; Horton, D. K.; Mitsumoto, H., Potential environmental factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* **2015**, *33* (4), 877-888.
27. Weisskopf, M. G.; McCullough, M. L.; Calle, E. E.; Thun, M. J.; Cudkowicz, M.; Ascherio, A., Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* **2004**, *160* (1), 26-33.
28. de Carvalho, M.; Matias, T.; Coelho, F.; Evangelista, T.; Pinto, A.; Luís, M. L., Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci* **1996**, *139 Suppl*, 117-122.
29. Hayashi, H.; Kato, S., Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci* **1989**, *93* (1), 19-35.
30. Traynor, B. J.; Codd, M. B.; Corr, B.; Forde, C.; Frost, E.; Hardiman, O., Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Arch Neurol* **2000**, *57* (1), 109-113.
31. Hardiman, O.; van den Berg, L. H.; Kiernan, M. C., Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* **2011**, *7* (11), 639-649.
32. Agosta, F.; Al-Chalabi, A.; Filippi, M.; Hardiman, O.; Kaji, R.; Meininger, V.; Nakano, I.; Shaw, P.; Shefner, J.; van den Berg, L. H.; Ludolph, A.; ALS/MND, W. R. G. o., The El Escorial criteria: strengths and weaknesses. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* **2015**, *16* (1-2), 1-7.
33. Shaw, P. J., Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2005**, *76* (8), 1046-1057.
34. Rothstein, J. D.; Tsai, G.; Kuncl, R. W.; Clawson, L.; Cornblath, D. R.; Drachman, D. B.; Pestronk, A.; Stauch, B. L.; Coyle, J. T., Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* **1990**, *28* (1), 18-25.
35. Arundine, M.; Tymianski, M., Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium* **2003**, *34* (4-5), 325-337.
36. Kim, K.; Lee, S. G.; Kegelman, T. P.; Su, Z. Z.; Das, S. K.; Dash, R.; Dasgupta, S.; Barral, P. M.; Hedvat, M.; Diaz, P.; Reed, J. C.; Stebbins, J. L.; Pellecchia, M.; Sarkar, D.; Fisher, P. B., Role of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: opportunities for developing novel therapeutics. *J Cell Physiol* **2011**, *226* (10), 2484-2493.
37. Lin, C. L.; Bristol, L. A.; Jin, L.; Dykes-Hoberg, M.; Crawford, T.; Clawson, L.; Rothstein, J. D., Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* **1998**, *20* (3), 589-602.
38. Kim, G. H.; Kim, J. E.; Rhie, S. J.; Yoon, S., The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* **2015**, *24* (4), 325-340.
39. Ferrante, R. J.; Browne, S. E.; Shinobu, L. A.; Bowling, A. C.; Baik, M. J.; MacGarvey, U.; Kowall, N. W.; Brown, R. H.; Beal, M. F., Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* **1997**, *69* (5), 2064-2074.
40. Aguirre, T.; Van Den Bosch, L.; Goetschalckx, K.; Tilkin, P.; Mathijs, G.; Cassiman, J. J.; Robberecht, W., Increased sensitivity of fibroblasts from amyotrophic lateral sclerosis patients to oxidative stress. *Ann Neurol* **1998**, *43* (4), 452-457.
41. Magrané, J.; Manfredi, G., Mitochondrial function, morphology, and axonal transport in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxid Redox Signal* **2009**, *11* (7), 1615-1626.
42. Kong, J.; Xu, Z., Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1. *J Neurosci* **1998**, *18* (9), 3241-3250.
43. Vande Velde, C.; Miller, T. M.; Cashman, N. R.; Cleveland, D. W., Selective association of misfolded ALS-linked mutant SOD1 with the cytoplasmic face of mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2008**, *105* (10), 4022-4027.
44. Ro, L. S.; Lai, S. L.; Chen, C. M.; Chen, S. T., Deleted 4977-bp mitochondrial DNA mutation is associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a hospital-based case-control study. *Muscle Nerve* **2003**, *28* (6), 737-743.
45. Borchelt, D. R.; Wong, P. C.; Becher, M. W.; Pardo, C. A.; Lee, M. K.; Xu, Z. S.; Thinakaran, G.; Jenkins, N. A.; Copeland, N. G.; Sisodia, S. S.; Cleveland, D. W.; Price, D. L.; Hoffman, P. N., Axonal transport of mutant superoxide dismutase 1 and focal axonal abnormalities in the proximal axons of transgenic mice. *Neurobiol Dis* **1998**, *5* (1), 27-35.
46. Ikenaka, K.; Katsuno, M.; Kawai, K.; Ishigaki, S.; Tanaka, F.; Sobue, G., Disruption of axonal transport in motor neuron diseases. *Int J Mol Sci* **2012**, *13* (1), 1225-1238.

47. De Vos, K. J.; Chapman, A. L.; Tennant, M. E.; Manser, C.; Tudor, E. L.; Lau, K. F.; Brownlees, J.; Ackerley, S.; Shaw, P. J.; McLoughlin, D. M.; Shaw, C. E.; Leigh, P. N.; Miller, C. C. J.; Grierson, A. J., Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content. *Hum Mol Genet* **2007**, *16* (22), 2720-2728.
48. Tripathi, V. B.; Baskaran, P.; Shaw, C. E.; Guthrie, S., Tar DNA-binding protein-43 (TDP-43) regulates axon growth in vitro and in vivo. *Neurobiol Dis* **2014**, *65*, 25-34.
49. Puls, I.; Jonnakuty, C.; LaMonte, B. H.; Holzbaur, E. L.; Tokito, M.; Mann, E.; Floeter, M. K.; Bidus, K.; Drayna, D.; Oh, S. J.; Brown, R. H.; Ludlow, C. L.; Fischbeck, K. H., Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet* **2003**, *33* (4), 455-456.
50. Wu, C. H.; Fallini, C.; Ticozzi, N.; Keagle, P. J.; Sapp, P. C.; Piotrowska, K.; Lowe, P.; Koppers, M.; McKenna-Yasek, D.; Baron, D. M.; Kost, J. E.; Gonzalez-Perez, P.; Fox, A. D.; Adams, J.; Taroni, F.; Tiloca, C.; Leclerc, A. L.; Chafe, S. C.; Mangroo, D.; Moore, M. J.; Zitzewitz, J. A.; Xu, Z. S.; van den Berg, L. H.; Glass, J. D.; Siciliano, G.; Cirulli, E. T.; Goldstein, D. B.; Salachas, F.; Meininger, V.; Rossoll, W.; Ratti, A.; Gellera, C.; Bosco, D. A.; Bassell, G. J.; Silani, V.; Drory, V. E.; Brown, R. H.; Landers, J. E., Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* **2012**, *488* (7412), 499-503.
51. Pensato, V.; Tiloca, C.; Corrado, L.; Bertolin, C.; Sardone, V.; Del Bo, R.; Calini, D.; Mandrioli, J.; Lauria, G.; Mazzini, L.; Querin, G.; Ceroni, M.; Cantello, R.; Corti, S.; Castellotti, B.; Soldà, G.; Duga, S.; Comi, G. P.; Cereda, C.; Sorarù, G.; D'Alfonso, S.; Taroni, F.; Shaw, C. E.; Landers, J. E.; Ticozzi, N.; Ratti, A.; Gellera, C.; Silani, V.; Consortium, S., TUBA4A gene analysis in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: identification of novel mutations. *J Neurol* **2015**, *262* (5), 1376-1378.
52. Hurley, L. L.; Tizabi, Y., Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotox Res* **2013**, *23* (2), 131-144.
53. Phillips, T.; Robberecht, W., Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease. *Lancet Neurol* **2011**, *10* (3), 253-263.
54. Phillips, T.; Rothstein, J. D., Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* **2014**, *262 Pt B*, 111-120.
55. Blokhuis, A. M.; Groen, E. J.; Koppers, M.; van den Berg, L. H.; Pasterkamp, R. J., Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* **2013**, *125* (6), 777-794.
56. Neumann, M.; Sampathu, D. M.; Kwong, L. K.; Truax, A. C.; Micsenyi, M. C.; Chou, T. T.; Bruce, J.; Schuck, T.; Grossman, M.; Clark, C. M.; McCluskey, L. F.; Miller, B. L.; Masliah, E.; Mackenzie, I. R.; Feldman, H.; Feiden, W.; Kretschmar, H. A.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M., Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* **2006**, *314* (5796), 130-133.
57. Buratti, E.; Baralle, F. E., Multiple roles of TDP-43 in gene expression, splicing regulation, and human disease. *Front Biosci* **2008**, *13*, 867-878.
58. Ratti, A.; Buratti, E., Physiological functions and pathobiology of TDP-43 and FUS/TLS proteins. *J Neurochem* **2016**, *138 Suppl 1*, 95-111.
59. Gao, J.; Wang, L.; Huntley, M. L.; Perry, G.; Wang, X., Pathomechanisms of TDP-43 in neurodegeneration. *J Neurochem* **2018**.
60. Buratti, E., TDP-43 post-translational modifications in health and disease. *Expert Opin Ther Targets* **2018**, *22* (3), 279-293.
61. Neumann, M.; Kwong, L. K.; Lee, E. B.; Kremmer, E.; Flatley, A.; Xu, Y.; Forman, M. S.; Troost, D.; Kretschmar, H. A.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M., Phosphorylation of S409/410 of TDP-43 is a consistent feature in all sporadic and familial forms of TDP-43 proteinopathies. *Acta Neuropathol* **2009**, *117* (2), 137-149.
62. Liachko, N. F.; Guthrie, C. R.; Kraemer, B. C., Phosphorylation promotes neurotoxicity in a *Caenorhabditis elegans* model of TDP-43 proteinopathy. *J Neurosci* **2010**, *30* (48), 16208-16219.
63. Scotter, E. L.; Chen, H. J.; Shaw, C. E., TDP-43 proteinopathy and ALS: Insights into disease mechanisms and therapeutic targets. *Neurotherapeutics* **2015**, *12* (2), 352-363.
64. ALS clinical trials. <https://www.als.net/als-research/als-clinical-trials/#!#enrollingTrialsCarousel>.
65. Bensimon, G.; Lacomblez, L.; Meininger, V., A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* **1994**, *330* (9), 585-591.
66. Takei, K.; Watanabe, K.; Yuki, S.; Akimoto, M.; Sakata, T.; Palumbo, J., Edaravone and its clinical development for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* **2017**, *18* (sup1), 5-10.
67. Bensimon, G.; Doble, A., The tolerability of riluzole in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* **2004**, *3* (6), 525-534.

68. Watanabe, T.; Tahara, M.; Todo, S., The novel antioxidant edaravone: from bench to bedside. *Cardiovasc Ther* **2008**, *26* (2), 101-114.
69. Cruz, M. P., Edaravone (Radicava): A novel neuroprotective agent for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *P T* **2018**, *43* (1), 25-28.
70. Ringholz, G. M.; Appel, S. H.; Bradshaw, M.; Cooke, N. A.; Mosnik, D. M.; Schulz, P. E., Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* **2005**, *65* (4), 586-590.
71. Phukan, J.; Pender, N. P.; Hardiman, O., Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* **2007**, *6* (11), 994-1003.
72. Rabinovici, G. D.; Miller, B. L., Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* **2010**, *24* (5), 375-398.
73. Li, Y. Q.; Tan, M. S.; Yu, J. T.; Tan, L., Frontotemporal Lobar Degeneration: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Mol Neurobiol* **2016**, *53* (9), 6091-6105.
74. Ling, S. C.; Polymeridou, M.; Cleveland, D. W., Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron* **2013**, *79* (3), 416-438.