



# AVANCES EN EL ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN LA ELA

Agatha Núñez Doyle. Facultad de Farmacia, UCM

## INTRODUCCIÓN

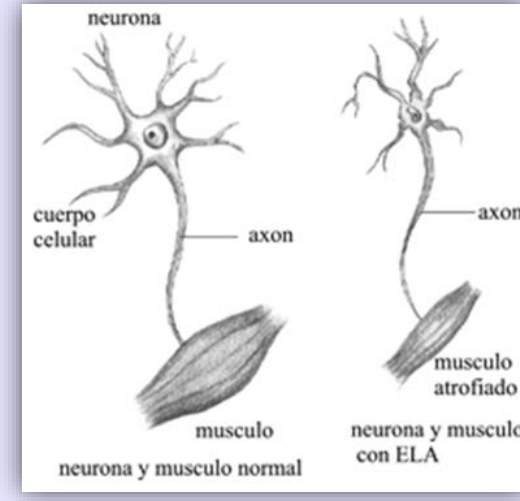
La ELA es una enfermedad letal neurodegenerativa que afecta mayoritariamente a las neuronas motoras.

\* Heterogénea, desconocida y muy poco prevalente.

\* ELA familiar o ESPORÁDICA.

\* Síntomas motores y extra motores. 15-20% de pacientes de ELA presenta DFT → ¿continuo patológico degenerativo mas amplio?

Método diagnóstico actual basado en la clínica. Retraso significativo en el establecimiento del diagnóstico adecuado y en el inicio del tratamiento.



**BIOMARCADORES:** potencial de revolucionar la práctica clínica. Características objetivas que indican procesos biológicos normales, patológicos o respuestas a intervenciones terapéuticas.

- ✓ Establecimiento temprano de un diagnóstico concreto.
- ✓ Seguimiento de la enfermedad.
- ✓ Entendimiento fisiopatológico, necesario para el desarrollo de tratamientos efectivos.
- Menos clínicos y genéticos, aún no validados.

## OBJETIVOS

- Analizar los recientes avances en el estudio de biomarcadores en la ELA.
- Evaluar su potencial y sus limitaciones frente al método diagnóstico y pronóstico actual.
- Relacionar los biomarcadores encontrados en la ELA con los de otras enfermedades neurológicas, sobre todo la DFT.

## METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica mayoritariamente en la base de datos "PubMed".

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. MARCADORES GENÉTICOS

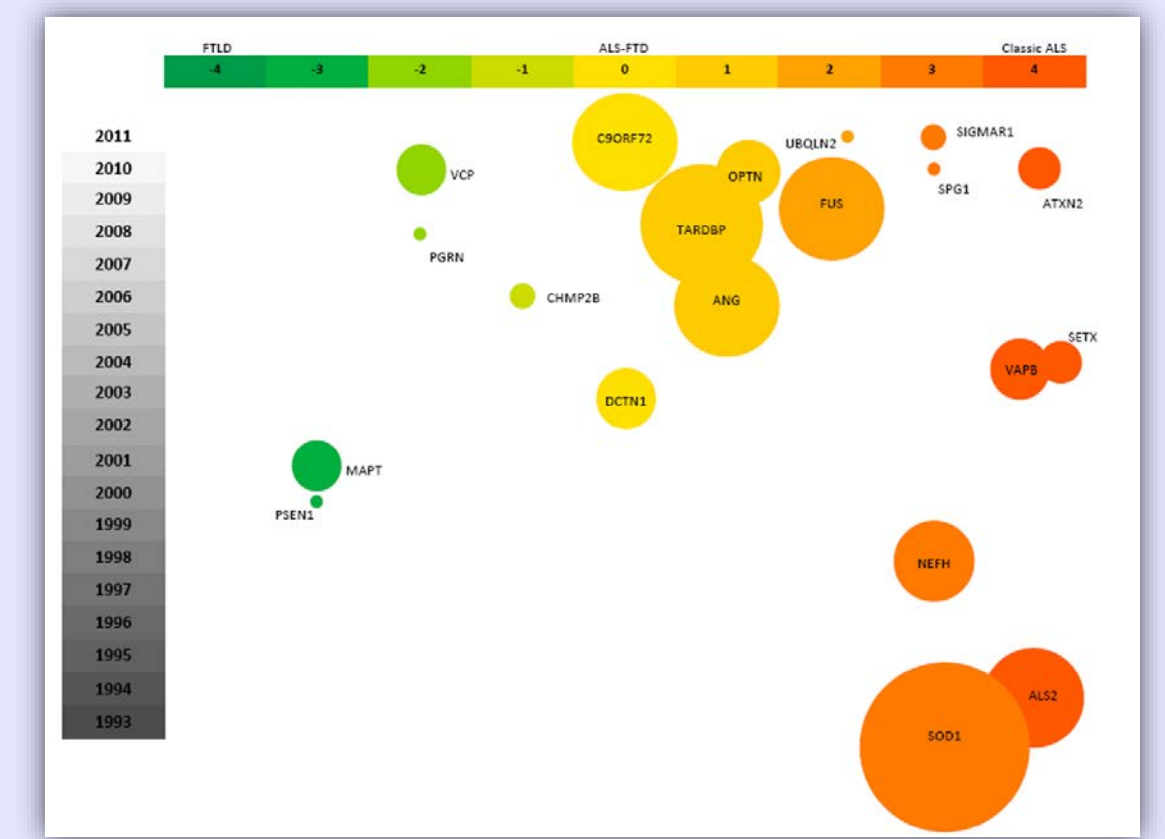
Mutaciones asociadas con la enfermedad: en *C9ORF72*, *SOD1*, *TARDBP-43*, *FUS*...

- Potencial diagnóstico y pronóstico. Pacientes pre-sintomáticos.
- También indican otras enfermedades.
- No posible ni aplicable a todos los pacientes.

### 2. MARCADORES EN FLUIDOS

- LCR
- Sangre

¿Por qué se estudian como biomarcadores? ¿Qué se ha encontrado?



Mutaciones en ELA-DFT

1. Neurofilamentos 	Proteínas estructurales de las neuronas. Son liberadas a los fluidos tras daño o muerte neuronal.	Potencial diagnóstico: - niveles ELA > otras enfermedades neurodegenerativas (DFT) > controles → diagnóstico diferencial. - Diferenciación subtipos ELA y detección pre-sintomáticos. Potencial pronóstico: ↑ niveles ↓ supervivencia.
2. Proteínas DPR y SOD1 	Mutación C9ORF72: proteína DPR Mutación SOD1: proteína SOD1	- Específicos de estas mutaciones. - No utilidad diagnóstica ni pronóstica.
3. Proteína TDP-43 	Forma agregados citoplasmáticos (inclusiones) en las neuronas de la mayoría de los pacientes.	- Niveles ↑ en fluidos ELA y otras enfermedades (DFT). - Posible poder diagnóstico diferencial y de subtipos ELA. - Universales pero resultados heterogéneos. ¿Fases tempranas?
4. MicroARNs 	ARN regulatorio. Expresión alterada en ELA y otras enfermedades neurodegenerativas.	- Niveles ↓ y perfil alterado en fluidos. Especies generales y específicas → Diagnóstico diferencial y de subtipos. - Detección pre-sintomáticos. - Resultados heterogéneos.
5. Biomarcadores inflamatorios Citoquinas, linfocitos, marcadores de activación microglial y astrocítica.	Neuroinflamación en varias enfermedades neurodegenerativas. Asociada a muerte neuronal.	- Alteración niveles o función. - Potencial diagnóstico diferencial y de pre-sintomáticos. - Potencial pronóstico. - Resultados incompletos o heterogéneos.
6. Biomarcadores metabólicos - Ácido úrico - Albúmina, creatinina y lípidos	- Estrés oxidativo en ELA. - Malnutrición e IMC↓ en clínica.	- Potencial diagnóstico: niveles ↓ - Potencial pronóstico.

## 3. DIFICULTADES ENCONTRADAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

- Pocos pacientes para los estudios y difícil validación BM → Coordinación grupos investigación.
- Distinción enfermedades neurodegenerativas: poco conocimiento y límites imprecisos. ELA Y DFT, ¿visualizar conjuntamente?
- Obtención de muestras invasiva → Desarrollar BM en sangre. Posible cribado, más pacientes, detección pre-sintomáticos.
- Difícil estudio fases tempranas por el método diagnóstico actual → portadores pre-sintomáticos ELA familiar.

- 1) Validación BM general y accesible.
- 2) Estudiar posibilidades diagnóstico temprano o específico.

- Neurofilamentos
- MicroARNs especificidad
- Conjunto

## CONCLUSIONES

1. BM clínicos y genéticos incapaces de diagnóstico y pronóstico necesario.
2. BM en fluidos gran potencial → limitaciones impiden validación → ¿contribución real?
3. Neurofilamentos mayor potencial. Validados en futuro cercano.
4. BM información enfermedades neurodegenerativas. Tratamiento ELA-DFT como un continuo patológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor, J. P., Brown Jr, R. H., & Cleveland, D. W. (2016). Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature*, 539(7628), 197.
2. Ricci, C., Marzocchi, C., & Battistini, S. (2018). MicroRNAs as Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells*, 7(11), 219.
3. Mazón, M., Vázquez Costa, J. F., Ten-Esteve, A., & Martí-Bonmati, L. (2018). Imaging Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. The example of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in neuroscience*, 12, 784.
4. Pampalakis, G., Mitropoulos, K., Xeromerisiou, G., Dardiotis, E., Deretzi, G., Anagnostouli, M., & Patrinos, G. P. (2018). New molecular diagnostic trends and biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Human mutation*.
5. Taga, A., & Maragakis, N. J. (2018). Current and emerging ALS biomarkers: utility and potential in clinical trials. *Expert review of neurotherapeutics*, 18(11), 871-886.