

Descubrimiento de nuevos genes relacionados con la ELA

Descifrando un poco más del puzzle



Hop PJ, Kooyman M, Kenna BJ, Zwamborn RAJ, van Eijk KR, Wang Y, van Dijk CH, Bekema E, van Rheeën W, Beele P, van Vugt JFA; Project MinE ALS sequencing Consortium; NYGC ALS Consortium; FALS sequencing Consortium; GTAC Consortium; Khleifat AA, Iacoangeli A, Cooper-Knock J, Smith BN, Topp S, van der Kooi AJ, Fominykh V, Drory V, Lerner Y, Shovman Y, Rowe DB, Williams KL, McLaughlin RL, Hurt J, Huang Y, Chen CY, Tsai E, Runz H, Aronica E, Groen EJN, van Es MA, Pasterkamp RJ, Farhan SMK, Garton FC, McRae AF, McCombe PA, Henderson RD, Fan D, Šlachťová L, Høyer H, Nishimura AL, Cauchi RJ, Brylev L, Rogelj B, Koritnik B, Zidar J, Salas T, Mora Pardina JS, Gotkine M, Povedano M, Corcia P, Vourc'h P, Couratier P, Weber M, Kiernan MC, Pamphlett R, Blair IP, de Carvalho M, Başak NA, Ingre C, Andersen PM, Zinman L, Rogaeva E, MacKenzie IR, Dupre N, Rouleau GA, Traynor BJ, Ticozzi N, Chiò A, Silani V, Hardiman O, Phatnani H, Harms MB, Dalgard CL, Glass JD, Landers JE, Van Damme P, Morrison KE, Shaw PJ, Shaw CE, Al-Chalabi A, van den Berg LH, Kenna KP, Veldink JH.

Large-scale exome analyses reveal new rare variant contributions in amyotrophic lateral sclerosis.

Nat Genet. 2026 Apr;58(4):717–725. doi: 10.1038/s41588-026-02535-9. Epub 2026 Mar 31.

Como enferma de ELA, cada vez que me topo con un artículo como éste me lleno de esperanza. Comprendes de verdad el esfuerzo que están haciendo nuestros investigadores con todos sus estudios clínicos para desentrañar esta enfermedad nuestra tan compleja: "La ELA".

Saber que han descubierto nuevos genes responsables de muchos de nuestros procesos proteicos y enzimáticos me da aliento. Porque esos genes podrían permitirnos un "diagnóstico precoz", antes de que se produzca la degeneración en nuestra neurona motora.

Se trata de uno de los mayores estudios genéticos sobre la ELA, publicado este mismo año 2026.

En este Proyecto de ámbito internacional (solo hay que leer la cantidad de autores responsables de estos resultados) se han analizado datos de secuenciación del exoma provenientes de:

- **17.919 personas con ELA**
- **200.703 participantes de control**
- **22 centros de investigación internacionales**

Se enmarca dentro del famoso "Proyecto MinE", coordinado desde Holanda, por el Dr. Van den Berg, a quien muchos de nosotros conocemos pues ha venido en varias ocasiones a España para fomentar colaboraciones y explicar los últimos hallazgos en la enfermedad.

Este Proyecto se inició en 2013, con la finalidad de secuenciar el genoma de 15.000 pacientes con ELA y, de ese modo, comprender mejor cuál es el origen de la ELA y así poder contrarrestarlo con tratamientos eficaces. Con el tiempo se ha ido ampliando a 22.500 genomas completos de personas que viven con ELA y, como podemos comprender, se trata del Proyecto más importante del mundo en genética en la ELA y, probablemente, en general del mundo de la medicina (compitiendo con los grandes proyectos de Cáncer).

El objetivo era claro: entender que la ELA no es una enfermedad única. Hoy sabemos que la ELA es un grupo de trastornos impulsados por múltiples vías biológicas. Por eso, cada nuevo descubrimiento genético es un paso importante para comprenderla y para desarrollar futuros tratamientos.

El Proyecto ha ido evolucionando y se han publicado resultados muy relevantes a lo largo de estos últimos 12 años, y el presente artículo habla de los últimos resultados de este gigantesco Proyecto.

Se han identificado varias variantes genéticas poco frecuentes asociadas a la ELA, aportando nuevos conocimientos sobre la arquitectura genética de la enfermedad.

YKT6: el hallazgo más importante

El gen YKT6 codifica por una proteína que interviene en el transporte de vesículas, el sistema que desplaza proteínas y otras moléculas esenciales dentro de las células, dentro de las neuronas, desde el centro hasta los extremos, con la finalidad de que se muevan moléculas por toda la neurona y puedan estar las moléculas adecuadas en todas las zonas de la célula (para generar alimento y energía, o comunicarse con otras neuronas).

Cuando este sistema de transporte se altera:

1. El tráfico de proteínas puede fallar.
2. Pueden acumularse proteínas anómalas en el interior de las neuronas.
3. Las neuronas motoras pueden perder gradualmente su función normal y, finalmente, degenerar.

Este hallazgo refuerza algo clave: la alteración del transporte intracelular es una vía biológica muy importante en la ELA.

Otros genes destacados:

El estudio también identificó HTR3C, GBGT1 y KNTC1 como genes estadísticamente asociados a la ELA.

Aún no se han confirmado sus funciones biológicas exactas en relación con la enfermedad y se requiere más investigación. Pero estos hallazgos sugieren que las vías en que actúan las proteínas por las que codifican estos genes, están relacionadas con la ELA:

- La comunicación entre células nerviosas
- La biología de la membrana celular
- La regulación celular interna

Y, por lo tanto, podrían contribuir al desarrollo y evolución de la enfermedad.

Por otro lado, estas funciones refuerzan la evidencia previa que existía para genes ya sospechosos. Pues el estudio aportó pruebas más firmes que respaldan la implicación de: DNAJC7, ARPP21 y CFAP410.

Concretamente, en el caso de ARPP21, una colaboración de diferentes grupos españoles han encontrado hace poco el caso de varias familias en el entorno de La Rioja, Navarra y el País Vasco cuya ELA procede de mutaciones patogénicas en dicho gen.

Dols-Icardo O, Carbayo Á, Jericó I, Blasco-Martínez O, Álvarez-Sánchez E, López Pérez MA, Bernal S, Rodríguez-Santiago B, Cusco I, Turon-Sans J, Cabezas-Torres M, Caballero-Ávila M, Vesperinas A, Llansó L, Pagola-Lorz I, Torné L, Valle-Tamayo N, Muñoz L, Rubio-Guerra S, Illán-Gala I, Cortés-Vicente E, Gelpi E, Rojas-García R.

Identification of a pathogenic mutation in ARPP21 in patients with amyotrophic lateral sclerosis.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2025 Jan 16;96(2):132–139. doi: 10.1136/jnnp-2024-333834.

¿Y qué significa para la ELA esporádica?

Es decir, para todos aquellos casos (la gran mayoría) que no poseen un origen genético. Alrededor del 90–95% de los casos de ELA son esporádicos, es decir, no hay antecedentes familiares evidentes.

La mayor parte de estas personas no presentan mutaciones en los genes más conocidos como SOD1, C9orf72, TARDBP o FUS.

Este estudio sugiere que las variantes genéticas poco frecuentes también pueden contribuir al riesgo en al menos algunas personas con ELA esporádica. De hecho, el Proyecto MinE estudia variantes genéticas en la ELA esporádica (los 22500 pacientes son del grupo que no tiene historia familiar).

En definitiva, aún queda mucho por investigar para entender su papel completo, pero es una pista enorme. Y el avance de la investigación es continuo y, poco a poco, genera un conocimiento tremendamente útil para todos, incluso para las personas que no viven con ELA.

Implicaciones para futuros tratamientos

Este descubrimiento no es un tratamiento nuevo. Todavía no.

Pero sí abre puertas reales para desarrollar:

- Terapias dirigidas a genes específicos
- Terapias basadas en ARN (los famosos oligonucleótidos antisentido, como Tofersen – QALSODY)
- Enfoques de medicina de precisión (tratamientos específicos y eficaces para cada persona, o al menos para pequeños grupos de personas)
- Nuevas dianas terapéuticas para fármacos (desarrollo de nuevas terapias)

El objetivo a largo plazo es avanzar hacia tratamientos personalizados, donde la terapia se adapte al perfil genético único de cada paciente.

En resumen:

Podemos concluir que este estudio no responde a todas las preguntas sobre la ELA pero representa un hito importante en la comprensión de la enfermedad porque cada gen recién descubierto aporta una nueva pista; cada avance científico nos acerca un poco más a tratamientos más eficaces y, como podemos comprobar, la investigación sobre la ELA sigue avanzando y, con ella, crece la esperanza.

#ELA

#InvestigaciónELA

#Genética

#MedicinaDePrecisión

#YKT6

#EnfermedadDeNeuronaMotora

#Esperanza



Información aportada y texto elaborado por **Juana Huete**, persona con ELA



Trabajo supervisado por el **Dr. Alberto García Redondo** de GenELA – Laboratorio de Diagnóstico Genético e Investigación en ELA (Itto. Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre "**i+12**")