

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México

Nada humano me es ajeno

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE
MÉXICO

COLEGIO DE CIENCIA Y

TECNOLOGÍA PROGRAMA DE

CIENCIAS GENÓMICAS

**Análisis de asociación de genoma completo en
pacientes mexicanos con Esclerosis Lateral
Amiotrófica.**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS GENÓMICAS

P R E S E N T A:

Carlos Alberto Gómez Pérez

DIRECTOR

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez

CODIRECTOR

Dra. Petra Yescas Gómez

**POSGRADO
EN CIENCIAS
GENÓMICAS**

Ciudad de México, SEPTIEMBRE, 2025

SISTEMA BIBLIOTECARIO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO COORDINACIÓN ACADÉMICA

RESTRICCIONES DE USO PARA LAS TESIS DIGITALES

DERECHOS RESERVADOS ©

La presente obra y cada uno de sus elementos está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor; por la Ley de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, así como lo dispuesto por el Estatuto General Orgánico de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México; del mismo modo por lo establecido en el Acuerdo por el cual se aprueba la Norma mediante la que se Modifican, Adicionan y Derogan Diversas Disposiciones del Estatuto Orgánico de la Universidad de la Ciudad de México, aprobado por el Consejo de Gobierno el 29 de enero de 2002, con el objeto de definir las atribuciones de las diferentes unidades que forman la estructura de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México como organismo público autónomo y lo establecido en el Reglamento de Titulación de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Por lo que el uso de su contenido, así como cada una de las partes que lo integran y que están bajo la tutela de la Ley Federal de Derecho de Autor, obliga a quien haga uso de la presente obra a considerar que solo lo realizará si es para fines educativos, académicos, de investigación o informativos y se compromete a citar esta fuente, así como a su autor ó autores. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial y cualquier uso diferente a los ya mencionados, los cuales serán reclamados por el titular de los derechos y sancionados conforme a la legislación aplicable.

INTEGRACIÓN DEL JURADO:

Presidente: Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez.
Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Secretario: Dra. Claudia Selene Zárate Guerra
Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Vocal: Dra. Petra Yescas Gómez
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Plantel de adscripción:

PLANTEL DEL VALLE, UACM.

DIRECTOR

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez
Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Grado y nombre del Director
Institución del Director

CODIRECTOR

Dra. Petra Yescas Gómez
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Grado y nombre del Codirector
Institución del Codirector

Lectores de Tesis

Dra. Claudia Selene Zárate Guerra

(Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de
la Ciudad de México).

Dra. Paola Marcela Everardo Martínez

(Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de
la Ciudad de México).

Dr. Máximo Berto Martínez Benítez

(Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de
la Ciudad de México).

Agradecimientos

Por medio de la presente, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, y al Instituto Nacional de Medicina Genómica, por brindarme las facilidades necesarias para la realización de este proyecto. Asimismo, quiero agradecer a la SECIHTI por otorgarme la beca (1307705), la cual fue fundamental para el desarrollo de este trabajo, así como por el financiamiento del proyecto CONACYT SALUD-262111.



Índice

RESUMEN	11
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).....	13
1.2. Epidemiología.....	16
1.2.1. ELA en México.....	17
1.3. Factores de riesgo.....	20
1.4. Diagnóstico	24
1.5. Poblaciones mezcladas y estructura poblacional en México	26
1.6. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)	29
1.6.1. GWAS y transferibilidad de resultados entre poblaciones.	30
1.6.2. Estratificación poblacional.....	32
1.6.3. Inferencia de ancestría global.....	32
1.6.4. Enfoque no-paramétrico.	33
1.6.5. Enfoques paramétricos.	34
1.7. Riesgo poligénico.....	34
1.7.1. Utilidad clínica del PRS.	35
2. ANTECEDENTES	36
Pregunta de investigación	43
Justificación	43
Hipótesis	44
Objetivos	44
General	44
Específicos	44
3. Materiales y Método	45
3.1. Población de estudio.	45
3.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	45
3.3. Procesamiento de datos genómicos.	46
3.3.1. Genotipificación.....	46
3.3.2. Preparación de los datos	46
3.3.3. Análisis de los datos.....	50
4. Resultados	51

4.1	Descripción de la muestra.....	51
4.2	Inferencia de ancestría global.....	52
4.3	Análisis de asociación de genoma completo (GWAS).....	56
4.4	Estimación de riesgo poligénico (PRS).....	67
5.	Discusión.	72
6.	Conclusión	80
7.	Referencias	82

Índice de figuras.

Figura 1 Características clínicas de la ELA.....	14
Figura 2 Tasa de incidencia cruda reportado por continente.	18
Figura 3 Tasa de prevalencia cruda reportado por continente.	19
Figura 4 Procesos biológicos relacionados con el desarrollo de la ELA.....	24
Figura 5 Representación gráfica del proceso de recombinación genómica en individuos mezclados.....	28
Figura 6 Composición genética regional de la población mestiza en México.....	28
Figura 7 Aplicaciones de la puntuación de riesgo poligénico.	36
Figura 8 Resumen de la integración de los datos de los casos de ELA, los grupos control y las poblaciones de referencia.	49
Figura 9 Análisis de escalamiento multidimensional..	53
Figura 10 Análisis de ancestría K=3.....	54
Figura 11 Comparativa entre las proporciones de ancestría promedio de CASOS ELA y CONTROLES.....	55
Figura 12 Gráfica de Manhattan del análisis de GWAS.....	59
Figura 13 Análisis de Splicing de las variantes identificadas en el GWAS..	66
Figura 14 Ontología de genes de los hits obtenidos mediante el análisis de GWAS..	67
Figura 15 Comparativa de la estimación del puntaje de PRS entre CASOS ELA y CONTROLES.....	70
Figura 16 Distribución del número de alelos de riesgo en los CASOS ELA y los CONTROLES.....	71
Figura 17 Desgranulación de neutrófilos y su implicación en los procesos de neurodegeneración.....	76

Índice de tablas.

Tabla 1 Factores de riesgo ambientales asociados a la ELA.	21
Tabla 2 Genes asociados con el desarrollo de la ELA.	22
Tabla 3 Criterios clínicos para un adecuado diagnóstico de acuerdo con El Escorial (Modificado de Bucheli M., et al., (2012).	25
Tabla 4 Resumen de los GWAS publicados en GWAS CATALOG hasta 2023.	38
Tabla 5 Resumen de los controles de calidad empleados en los datos de los microarreglos.	47
Tabla 6 Descripción de los grupos control.	48
Tabla 7 Poblaciones de referencia empleadas en la realización de este trabajo.	49
Tabla 8 Comparativa de las proporciones de ancestría global del grupo de CASOS ELA y los datos del Biobanco Mexicano.	56
Tabla 9 Resumen estadístico y anotación genómica de los hits obtenidos del análisis de GWAS.	60
Tabla 10 Comparativa de las frecuencias alélicas en las 5 poblaciones continentales.	64
Tabla 11 Binarización de los genotipos de acuerdo con el número de alelos de riesgo de cada hit evaluado.	69

RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y altamente heterogéneo que afecta de manera selectiva a las neuronas motoras. Esta afección compromete diversas estructuras del sistema nervioso central, provocando debilidad muscular, parálisis respiratoria y, conduciendo a la muerte en un promedio de 3 a 5 años. Aproximadamente el 90–95 % corresponden a formas esporádicas, mientras que el 5–10 % restante corresponde a formas familiares. Se han identificado más de 50 genes asociados con su patogénesis, y se ha observado una correlación entre la frecuencia de estas variantes genéticas y la ascendencia de los pacientes.

Este estudio presenta el primer análisis genómico de ELA en población mexicana mediante un análisis de asociación de genoma completo (GWAS), utilizando una cohorte de 125 casos y 582 controles. Se identificaron variantes genéticas asociadas con la enfermedad, incluyendo un gen previamente vinculado a ELA, así como asociaciones con genes relacionados con Alzheimer y procesos neurodegenerativos típicos. Complementariamente, el análisis de ontología génica señaló una fuerte asociación con la desgranulación de neutrófilos, proceso vinculado con estados de inflamación crónica y progresión de la ELA

Asimismo, se construyó un modelo de puntaje de riesgo poligénico (PRS) que logró clasificar correctamente el 89.2 % de los casos. A pesar de las limitaciones que el estudio presenta, los resultados muestran coherencia biológica y aportan evidencia genética novedosa en una población subrepresentada. Estos hallazgos constituyen una base sólida para futuras investigaciones en neurogenética y en el desarrollo de estrategias terapéuticas para la ELA en México.

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive and highly heterogeneous neurodegenerative disorder that specifically affects motor neurons. This condition damages various parts of the central nervous system, leading to muscle weakness, respiratory paralysis, and death typically within 3 to 5 years. About 90–95% of cases are sporadic, while the remaining 5–10% are familial. Over 50 genes linked to its development have been identified, and a link has been observed between the frequency of these genetic variants and the patient's ancestry.

This study provides the first genomic analysis of ALS in the Mexican population using a genome-wide association study (GWAS), involving a cohort of 125 cases and 582 controls. It identified genetic variants associated with the disease, including a gene previously linked to ALS, as well as connections with genes related to Alzheimer's disease and common neurodegenerative processes. Additionally, gene ontology analysis highlighted a strong link to neutrophil degranulation, a process associated with chronic inflammation and ALS progression.

A polygenic risk score (PRS) model was also developed, which accurately classified 89.2% of cases. Despite the study's limitations, the results demonstrate biological consistency and offer novel genetic evidence in an underrepresented population. These findings provide a strong foundation for future research in neurogenetics and the development of therapeutic strategies for ALS in Mexico.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es un desorden neurodegenerativo multisistémico de inicio tardío con amplia heterogeneidad clínica, patológica y genética (Hardiman O. et al. 2017). Es la condición más común de las enfermedades de la neurona motora (ENM), que se caracteriza por la muerte selectiva y progresiva de estas neuronas motoras (NM) superiores (NMS) e inferiores (NMI) (Masrori P. & Damme Van P. 2020) (Figura 1A). La ELA se clasifica como un desorden neuromuscular debido a que los individuos presentan síntomas como debilidad y atrofia muscular, mostrando un curso rápidamente progresivo. En las primeras etapas se observa la pérdida de deambulación y en etapas más avanzadas se puede presentar falla respiratoria, siendo esta la principal causa de muerte. Los pacientes con ELA tienen una esperanza de vida promedio de 2-5 años (Wolfson C. et al. 2023; Amado DA & Davidson BL 2021).

Los casos de ELA pueden ser agrupados de dos formas: las formas familiares (ELAf), donde los individuos afectados presentan una historia familiar positiva, es decir, tienen antecedentes de un familiar (ya sea de primer o segundo grado) también afectado y representan del 5-10% de los casos. Por otro lado, el 90-95% de los casos son clasificados como casos esporádicos (ELAe), los cuales no tienen una historia familiar positiva de la enfermedad (Zhang et al., 2016; Boylan K. 2015).

La caracterización clínica de la ELA fue descrita desde 1869 por Jean Martin Charcot y refinada por él en 1874 (Charcot J-M. 1874; Charcot J-M & Joffroy A. 1869) como un síndrome de neurona motora pura (Masrori P. & Damme Van P. 2020). Charcot describe que la “amiotrofia” se refiere a la atrofia de fibras musculares, las cuales se denervan debido a la degeneración de las células de las astas anteriores de la médula espinal, las cuales son un tipo de NMI. Estas cumplen la función de generar una contracción muscular cuando existe un estímulo temporal y espacial adecuado (Singh, B. et al. 2023); pero al estar ausente dicho estímulo, causa debilidad muscular y fasciculaciones; por otro lado, “esclerosis lateral” se refiere al endurecimiento de los tractos corticoespinales laterales y

anteriores conforme las NM se degeneran y son reemplazadas por gliosis (Rowland LP et al. 2001). Sin embargo, hay que resaltar las aportaciones de Bell (1824), Aran (1850), Duchenne (1851) y Cruveilhier (1853), las cuales ayudaron en el entendimiento de este desorden (Tyler HR, Shefner J. 1991; Aran FA., 1850; Duchenne de Boulogne GB. 1851; Cruveilhier J. 1853; Goetz CG. 2000; Rowland LP 2001). Debido a la gran variabilidad clínica que existe entre los pacientes, es posible clasificarlos de acuerdo con su forma de inicio, tomando en consideración sus principales características clínicas en espinal, bulbar y respiratorio (Figura 1B).

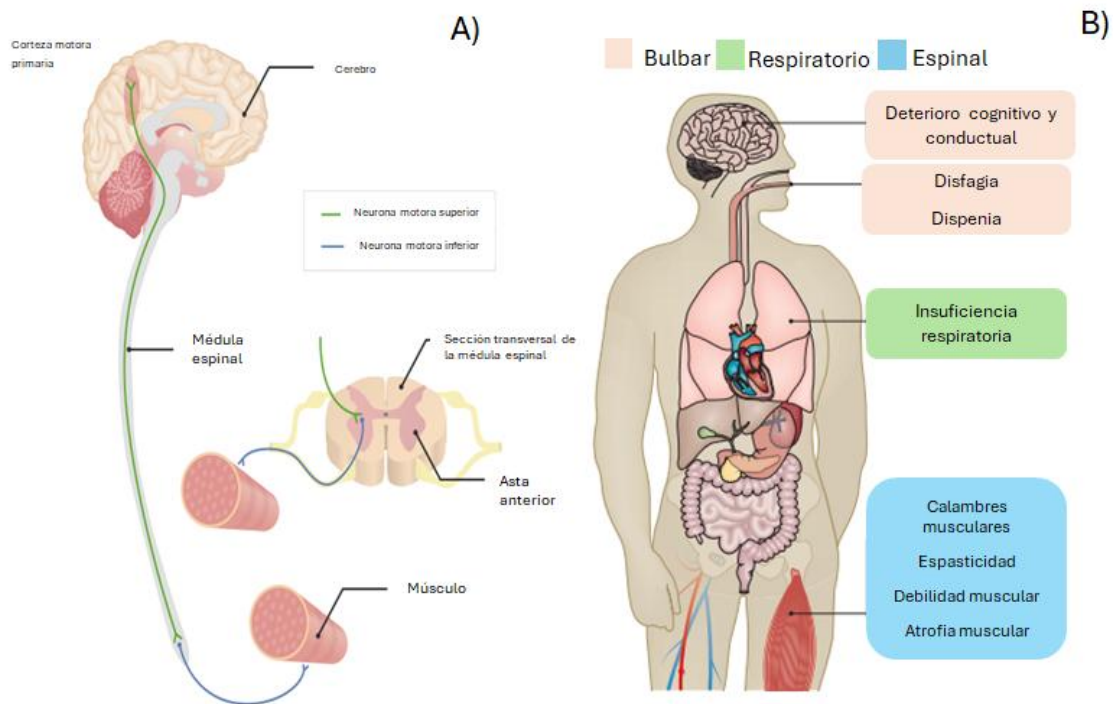


Figura 1. Características clínicas de la ELA. A) Descripción anatómica de las regiones que se ven comprometidas en la enfermedad. B) Afecciones clínicas características de las formas de inicio de la enfermedad Modificado de Hardiman O. et al. 2017.

- Inicio espinal. Es la forma más común de inicio de la enfermedad, observándose en aproximadamente el 70 % de los casos. Se caracteriza por debilidad muscular localizada, principalmente en la musculatura distal de las extremidades superiores e inferiores, con progresión hacia la musculatura proximal. Asimismo, se presentan síntomas como paraparesia espástica, fasciculaciones, calambres, entre otros. Cabe destacar que esta forma de inicio es asimétrica; sin embargo, las demás extremidades también desarrollan debilidad y atrofia. En la mayoría de los casos,

los pacientes también llegan a presentar manifestaciones bulbares y respiratorias. La sobrevida estimada es de 2 a 5 años (Tard, C. et al., 2017; Wijesekera LC. et al., 2009).

- Inicio bulbar. Representa entre el 25 % y el 30 % de los casos, y se caracteriza por síntomas bulbares como disartria, disfagia, disfonía y, en raras ocasiones, debilidad del músculo masetero. Además, la mayoría de los pacientes desarrollan sialorrea y debilidad facial bilateral leve. Este tipo de inicio es más común en mujeres de edad avanzada. No obstante, los pacientes suelen mostrar una sobrevida más corta (2–2.5 años), debido a una presentación más severa. También es frecuente la aparición de síntomas pseudobulbares como labilidad emocional y bostezos excesivos (Tard, C. et al., 2017; Hardiman O. et al., 2017; Wijesekera LC. et al., 2009).
- Inicio respiratorio. Cerca del 5 % de los pacientes inicia con fallas respiratorias, sin síntomas espinales o bulbares significativos. Esta forma se asocia a afectación torácica-espinal, lo que origina insuficiencia respiratoria tipo 2 o hipoventilación nocturna. Los síntomas incluyen disnea, ortopnea, alteraciones del sueño, cefaleas matutinas, somnolencia diurna excesiva, anorexia, disminución de la concentración, irritabilidad y cambios de humor. La sobrevida promedio en estos casos es de aproximadamente 1.4 años (Kiernan M.R. et al., 2011; Swinnen B. & Robberecht W., 2014; Wijesekera LC. et al., 2009).

Más del 50 % de los casos pueden desarrollar manifestaciones extramotoras (Masrori P. & Van Damme P., 2020), y entre el 10 % y el 15 % de ellos pueden recibir un diagnóstico adicional de demencia frontotemporal (DFT) (Phukan J. et al., 2007), que se caracteriza por degeneración de los lóbulos frontales y temporales anteriores, manifestándose clínicamente mediante alteraciones conductuales, deterioro del lenguaje y disfunción ejecutiva (Antonioni A. et al., 2020). Asimismo, entre el 35 % y el 40 % de los pacientes presentan cambios cognitivos y conductuales.

Por esta razón, actualmente se considera que la ELA y la DFT conforman un espectro clínico compartido, con mecanismos fisiopatológicos que se superponen entre ambas enfermedades neurodegenerativas. Este espectro se extiende entre ambos extremos

clínicos, involucrando genes comunes relevantes en cada una de las patologías (Burrell JR. et al., 2011).

1.2. Epidemiología

La ELA presenta una incidencia estimada de entre 1.75 y 3 casos por cada 100,000 personas al año, y una prevalencia que oscila entre 10 y 12 por cada 100,000 personas en Europa (Logroscino G. et al., 2010; Marin B. et al., 2017). Sin embargo, esta enfermedad muestra una notable variabilidad geográfica, lo cual ha sido evidenciado por estudios que describen diferencias en las tasas de incidencia y prevalencia en distintas regiones del mundo.

En África, los reportes epidemiológicos son limitados, ya que solo se ha realizado un estudio que estima una incidencia media de 1.09 por cada 100,000 personas al año, sin datos disponibles sobre la prevalencia (Henning F. et al., 2021). En contraste, Asia cuenta con al menos 16 reportes relacionados a la epidemiología de la ELA, mostrando una amplia variabilidad regional. Por ejemplo, en Irán se ha reportado una incidencia de 0.42 y una prevalencia de 1.57 por cada 100,000 personas (Sajjadi M. et al., 2010), mientras que en Japón se observa una incidencia de 2.20 y una prevalencia de 9.90 por cada 100,000 personas (Doi Y. et al., 2014). Esta variabilidad también puede apreciarse de manera local, donde resulta especialmente llamativo el caso de la región de Oshima, en Japón, donde la incidencia alcanza los 23.46 por cada 100,000 personas al año (Kihira T. et al., 2012).

Por otra parte, en América del Norte, los estudios muestran una incidencia que varía entre 0.50 y 3.29 por cada 100,000 personas al año (Rose L. et al., 2019; Golby R. et al., 2016). En los Estados Unidos, la prevalencia se ubica entre 2.0 y 11.80 por cada 100,000 personas, mientras que en Canadá se ha reportado una prevalencia de 2.30 por cada 100,000 personas (Gordon PH. et al., 2013; Bhattacharya R. et al., 2019). En América Latina, los estudios epidemiológicos son escasos y se limitan a ciertos países. Ecuador reporta una incidencia anual promedio de 0.26 por cada 100,000 personas (Bucheli M. et al., 2016), Colombia presenta una incidencia de 1.40 y una prevalencia de 4.90 por cada

100,000 personas (Zapata-Zapata CH. et al., 2020), Brasil informa una prevalencia de 5.0 (Linden-Junior E. et al., 2013), y Argentina muestra una incidencia de 3.17 y una prevalencia de 8.86 por cada 100,000 personas (Bettini M. et al., 2013).

Por último, en Oceanía se ha realizado un estudio epidemiológico que incluye a individuos de Nueva Zelanda, en donde se reporta una incidencia de 2.90 por cada 100,000 personas al año (Caulfield A. & Cariga P., 2018). Estos datos confirman que, si bien la ELA es una enfermedad global, su distribución no es uniforme, lo que sugiere que factores genéticos, ambientales y de infraestructura sanitaria pueden influir significativamente en su detección y reporte.

1.2.1. ELA en México

Los estudios sobre la ELA en poblaciones latinoamericanas siguen siendo limitados, como se observó anteriormente y México no representa una excepción. Según Martínez HR et al. (2014), en México sólo se habían publicado, entre enero de 1998 y agosto de 2014, un total de 15 artículos relacionados con investigación clínica y básica sobre ELA. Esta cifra se eleva a 19 cuando se consideran publicaciones en revistas no indexadas hasta esa fecha.

Por otra parte, de acuerdo con Martínez HR et al. (2011), se estima que la edad promedio de inicio de la enfermedad en pacientes mexicanos con ELA es de 47.5 años, cifra inferior a la reportada en otras poblaciones internacionales. El mismo estudio muestra una razón de 1.8:1 de hombres con respecto a mujeres, y una supervivencia media de 57.8 meses desde el diagnóstico, así como un retraso entre el inicio de las manifestaciones y el diagnóstico clínico de la enfermedad de 12 meses. Asimismo, se señala que la forma de inicio más común en estos pacientes es la espinal, presente en el 66% de los casos, con una predominancia en la afectación de las NMS (53%). Finalmente, el estudio concluye que las formas familiares corresponden únicamente al 3.3% de los casos observados en México.

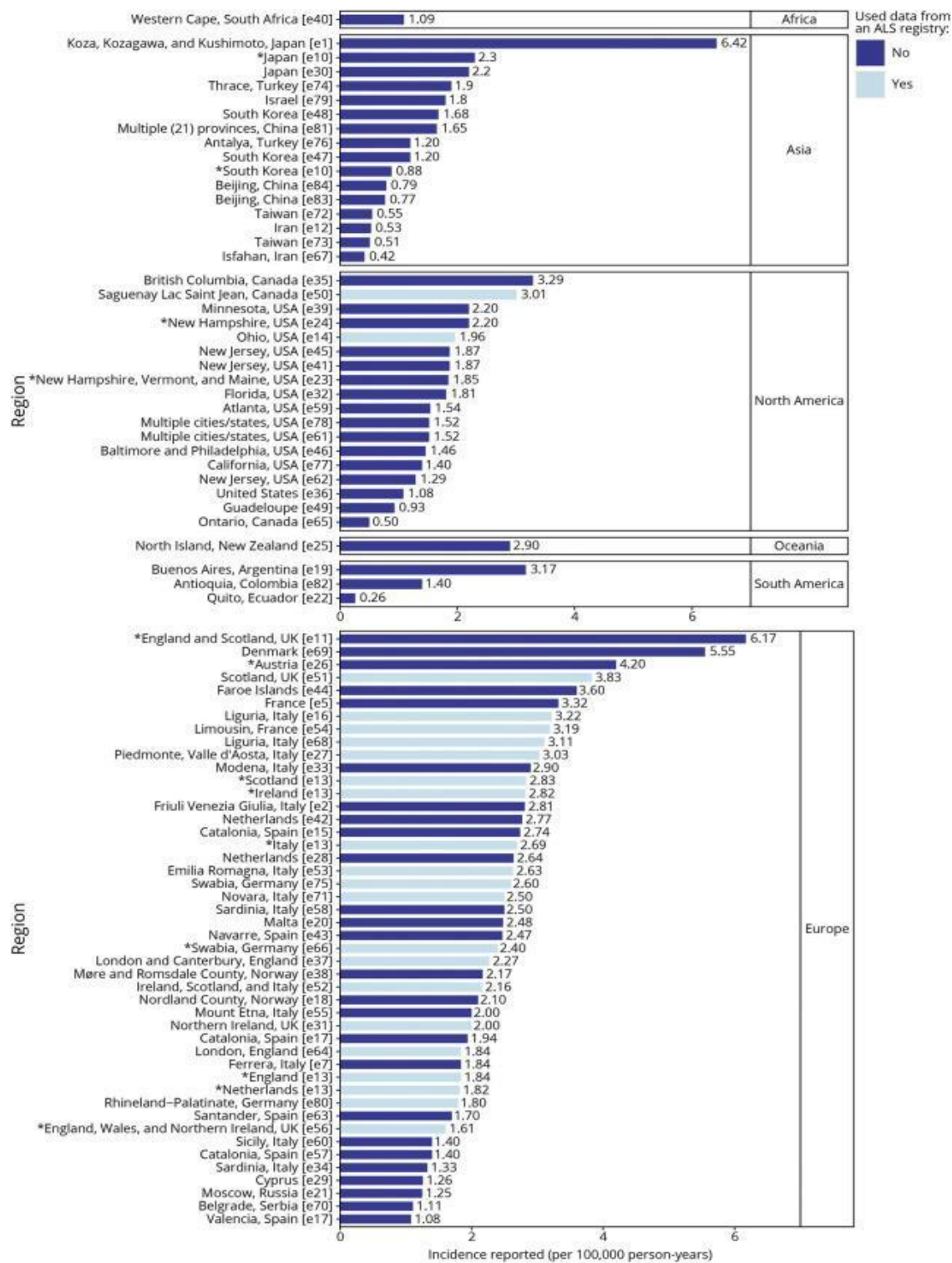


Figura 2. Tasa de incidencia cruda reportado por continente. En este gráfico se observa la variabilidad en las tasas de incidencia entre regiones, en donde, los valores más altos se reportan en poblaciones europeas, sin embargo, también es posible evidenciar la amplia variabilidad que existe entre subpoblaciones europeas. Tomada de Wolfson C. et al., (2023).

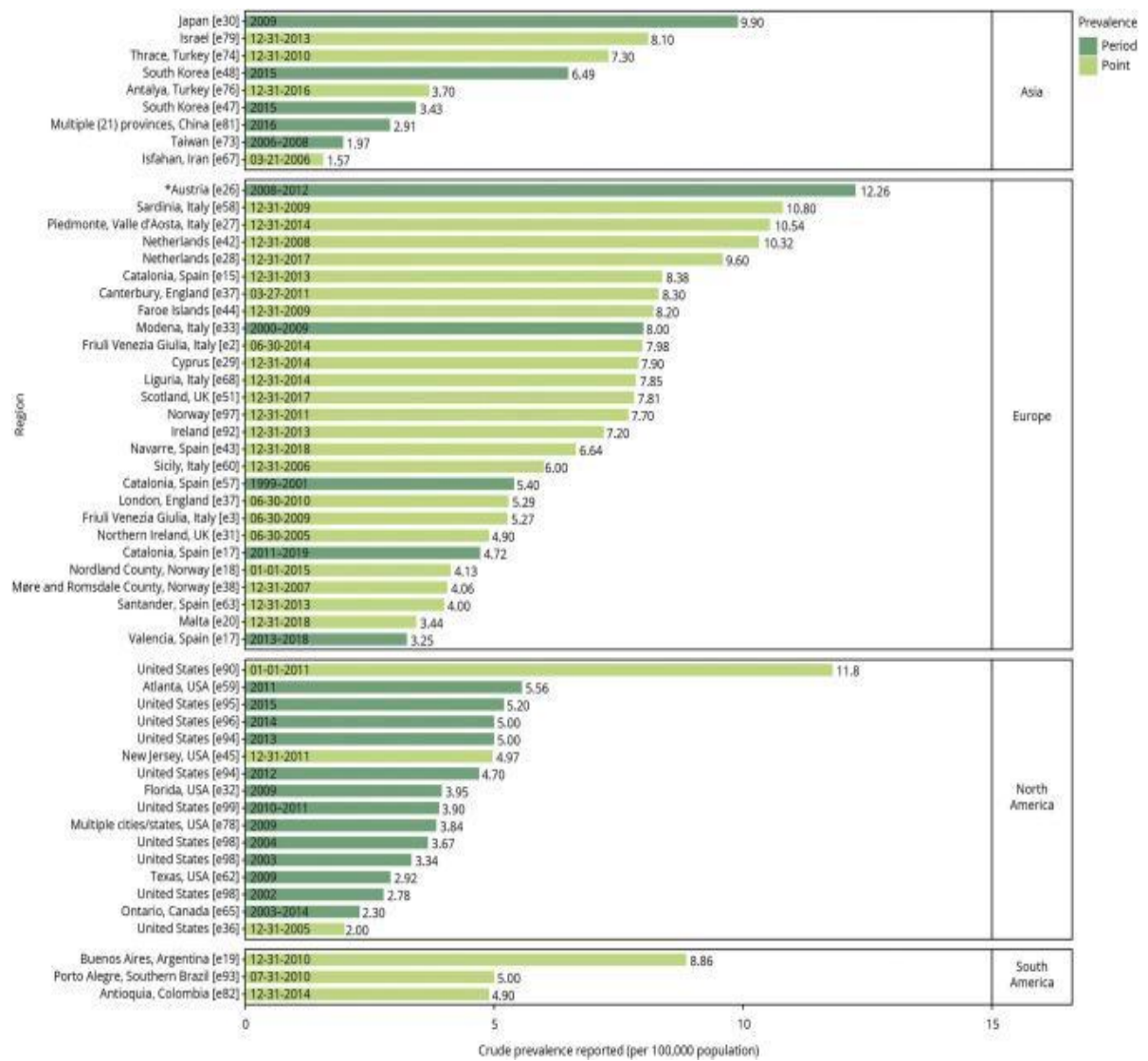


Figura 3. Tasa de prevalencia cruda reportado por continente. Esta gráfica muestra estimaciones por región geográfica (Asia, Europa, América del Norte y América del Sur), resaltando una amplia variabilidad geográfica entre poblaciones continentales, así como entre poblaciones del mismo continente. Tomada de Wolfson C. et al., (2023).

1.3. Factores de riesgo

La ELA presenta alteraciones de tejido específicas, siendo las NM las más afectadas. Sin embargo, aún no se ha esclarecido con precisión por qué estas neuronas son particularmente vulnerables. Según Riancho, J. et al. (2019), algunos factores que podrían afectar la susceptibilidad de estas neuronas son:

- Su gran tamaño y citoesqueleto desarrollado, lo que implica alta actividad metabólica.
- Elevados requerimientos mitocondriales, debido a sus altos requerimientos energéticos para funciones como la transmisión sináptica y el mantenimiento del potencial de acción. Las NM son especialmente sensibles a disfunciones mitocondriales, lo que puede provocar estrés oxidativo, pérdida del potencial de membrana y fragmentación mitocondrial (Lu D, et al., 2023; Miller M. et al., 2016).
- Alta sensibilidad a agentes excitotóxicos y alteraciones en la regulación del calcio intracelular.
- Disminución en la capacidad de respuesta de las proteínas de choque térmico y de procesos dependientes de chaperonas, así como la disfunción del sistema ubiquitina-proteasoma.

La etiopatogenia de la ELA es diversa y compleja, y su desarrollo se ha vinculado tanto a factores ambientales (Tabla 1) como genéticos (Tabla 2). Se han asociado más de 50 genes con la aparición y susceptibilidad a esta enfermedad (Bagyinszky *et al.*, 2023), los cuales se clasifican en genes de alta o baja frecuencia, de acuerdo con las frecuencias observadas en los casos de ELA. Entre los genes más estudiados se encuentran *C9orf72*, *SOD1*, *FUS*, *TBK1*, *TDP-43*, *CHMP2B*, *SEXT*, *SQSTM1* y *NEK1*, los cuales, también se ha relacionado con el desarrollo de DFT (Abramzon Y.A. *et al.*, 2020).

Las variantes génicas en estos genes pueden interferir con múltiples mecanismos celulares, como el transporte vesicular, la autofagia, disfunción mitocondrial y del citoesqueleto, la citotoxicidad mediada por glutamato, el procesamiento de ARN y el

tráfico de proteínas. Estas alteraciones contribuyen a la degeneración progresiva de las NM, favoreciendo la evolución clínica de la ELA (Figura 4)

Tabla 1. Factores de riesgo ambientales asociados a la ELA.

Factor de riesgo	Descripción
Exposición a sustancias neurotóxicas	Se basa en la exposición a sustancias que pueden dañar a las células NM, contribuyendo al desarrollo, progresión o susceptibilidad de la enfermedad. Un ejemplo muy estudiado es el caso del aminoácido β -N-metilamino-L-alanina (BMAA), presente en las algas verdeazuladas y cícadras. Este es considerado como una neurotoxina capaz de causar enfermedades de la NM en modelos animales. Así mismo, el BMAA se acumula en murciélagos frugívoros, los cuales son empleados en dietas exóticas, como lo es el caso de la isla Guam, donde se ha reportado que existieron brotes de este padecimiento (<i>Galasko D, et al., 2002; Yin HZ et al., 2014</i>). Del mismo modo, también se ha relacionado que la exposición prolongada a químicos agrícolas como pesticidas, especialmente organofosforados, han demostrado tener un efecto neurotóxico, impactando la sinapsis de las NMI (<i>Singh G. & Khurana D, 2009</i>)
Tabaquismo	Se sugiere que el tabaquismo puede aumentar el riesgo para la ELA, sin embargo, todavía se desconoce si la relación entre ELA y el tabaquismo es causada por la nicotina, el estrés oxidativo o alguna de las múltiples sustancias en el humo del cigarro (<i>de Jong SW. et al., 2012</i>).
Ocupación	Se ha observado una mayor incidencia en militares en servicio activo debido a esfuerzo físico extenuante, privación del sueño, estrés y exposición al plomo. Asimismo, se ha identificado un riesgo incrementado en atletas de alto rendimiento (<i>Beard JD. Et al., 2015; Qureshi MM et al., 2006; Horner RD. Et al., 2003</i>).
Metales pesados	La exposición al plomo ha demostrado causar neuropatías motoras. Curiosamente, en pacientes con ELA, niveles elevados de

exposición podrían retrasar la progresión de la enfermedad
(Callaghan B, et al., 2011; Wang M.D., et al., 2014).

Tabla 2. Genes asociados con el desarrollo de la ELA.

GEN	FUNCIÓN	Vías/Impacto en el fenotipo de ELA	Impacto en enfermedades adicionales
<i>SOD1</i>	Protección contra el estrés oxidativo, recambio de la proteasoma.	Disfunción del proteoma, dimerización y agregación de SOD1 anormal, neuroinflamación	Tetraplejia espástica, hipotonía axonal
<i>C9orf72</i>	Regulación de la expresión génica, función del endosoma y autofagia	<i>Splicing</i> anormal, haploinsuficiencia, reducción de la expresión génica	DFT y posible asociación con EA y EP
<i>TARDBP</i>	Regulación del <i>splicing</i> , transporte y procesamiento del RNA	Formación de agregados y deslocalización de TDP43	DFT
<i>FUS</i>	Regulación del <i>splicing</i> , transporte y procesamiento del RNA	Sobreexpresión y agregación de FUS	DFT
<i>CHMP2B</i>	Clasificación de endosomas y formación de endo-lisomas	Fosforilación anormal de TDP43 por baja ubiquitinación de CK3	DFT, PHE
<i>VCP</i>	Autofagia, tráfico vesicular, funciones de chaperona	Deslocalización de TDP43, autofagia anormal	DFT, IBM, enfermedad de Paget's
<i>UBQLN2</i>	Sistema ubiquitin proteasoma	Reduce la degradación	DFT

		mediada por la proteasoma, neuroinflamación, deterioro de la autofagia	
<i>CCNF</i>	Proteína E3 ubiquitín ligasa	Deterioro del recambio del proteosoma, disrupción de la actividad E3 ligasa	DFT
<i>TBK1</i>	Activador de la vía NF-κB, mitofagia, autofagia, autoinmunidad	Auto y mitofagia anormal, reducción de la autofosforilación. Autoinmunidad e inflamación	DFT
<i>OPTN</i>	Diferentes formas de autofagia, protección ante inflamación	Reducción de la expresión génica, inflamación e inmunorreacción contra OPTN	Glaucoma
<i>ATNX2</i>	Regulación del procesamiento del RNA con TARDBP	Promueve la toxicidad de TDP43	SCA2, DFT

“EA” enfermedad de Alzheimer, “EP” enfermedad de Parkinson, “DFT” demencia frontotemporal, “PEH” paraplejia espástica Hereditaria, “IBM” miositis por cuerpos de inclusión, “SCA2” ataxia espinocerebelosa tipo 2. Modificado de Bagyinszky e. et al., (2023).

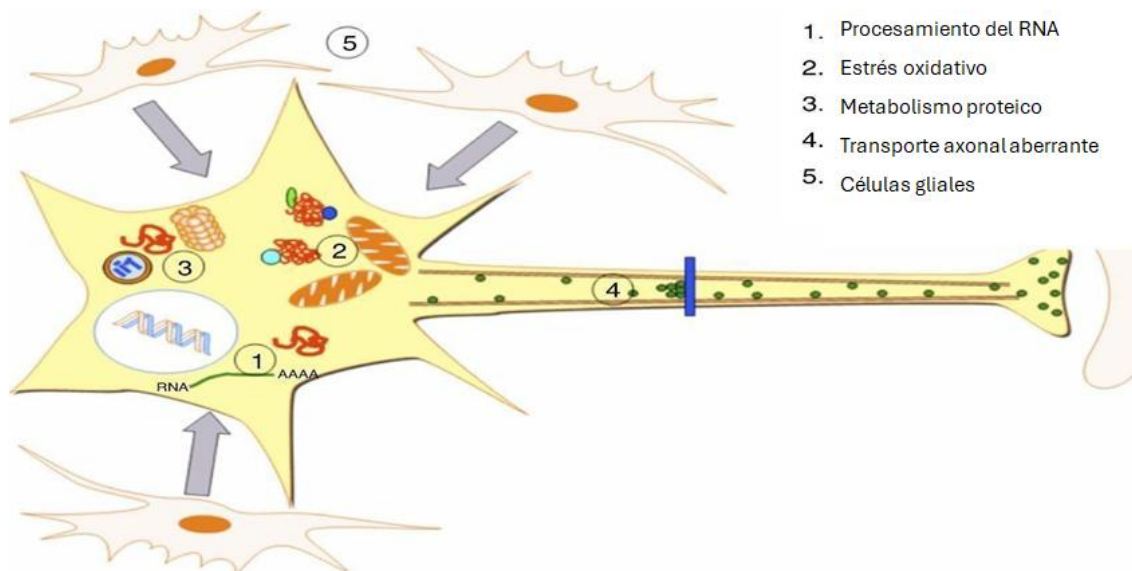


Figura 4. Procesos biológicos relacionados con el desarrollo de la ELA. Los diferentes mecanismos incluyen el procesamiento del RNA, el metabolismo proteico, el estrés oxidativo, el daño en el transporte y la afectación de las células gliales. Modificada de Riancho J. et al (2017)

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la ELA es un proceso que puede tomar tiempo, ya que suelen sobrelaparse algunos síntomas y confundirse con otras patologías, siendo necesario el diagnóstico diferencial. La variabilidad del cuadro clínico progresa con el tiempo y se complica hasta que se produce la muerte. Por ello, la Federación Mundial de Neurología ha establecido criterios, la Escala de Valoración Funcional para ELA Revisada (ALSFRR) y los criterios de “El Escorial” (Tabla 3), para proporcionar un diagnóstico apropiado de ELA (Martínez HR et al., 2014). Asimismo, se recomienda realizar evaluaciones electrofisiológicas o neuropatológicas que demuestren la degeneración de las NM y estudios de neuroimagen para descartar otras patologías con un cuadro clínico similar (Bucheli M., et al., 2012).

Tabla 3. Criterios clínicos para un adecuado diagnóstico de acuerdo con El Escorial (Modificado de Bucheli M., et al., (2012).

<p>ELA definitiva</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Evidencia de disfunción de la NMS y NMI en al menos 3 regiones del cuerpo. ● Signos NMS y NMI en una región bulbar y al menos dos regiones espinales: cervical y lumbosacra. ● Signos de NMS en dos regiones espinales: cervical y lumbosacra y NMI en tres regiones espinales: cervical y lumbosacra.
<p>definitiva</p>	<p>Las regiones definidas por el Escorial son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) cráneo-bulbar 2) cervical 3) lumbo-sacral 4) torácica.
<p>ELA probable</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Disfunción de NMS y NMI en al menos dos regiones. ● Signos de NMS necesariamente rostrales frente a signos de NMI.
<p>ELA probable con evidencia de laboratorio</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Signos clínicos de alteraciones en NMS y NMI en solo una región. ● Signos de disfunción de NMS en una región, además de evidencia de alteraciones en la NMI en al menos 2 regiones, por medio de electromiografía. ● Si es bulbar o torácica: Un solo músculo o miotoma debe demostrar signo de disfunción de NMI; si es región cervical o lumbosacra, 2 músculos o miotomas deben demostrar signos de disfunción de NMI.
<p>ELA posible</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Alteraciones de la NMS y NMI en una región. ● Alteraciones de NMS en 2 o más regiones. <p>Signos de disfunción de NMI rostrales en comparación con los signos de NMS, además de presentar dificultades en la validación de exámenes electrodiagnósticos, neurofisiológicos, de neuroimagen o de laboratorio clínico.</p>

1.5. Poblaciones mezcladas y estructura poblacional en México

Las poblaciones mezcladas o mestizas son aquellas poblaciones que se originaron a partir de eventos de migración entre poblaciones inicialmente aisladas. Aunque en un sentido estricto todas las poblaciones pueden considerarse poblaciones mezcladas, este término se emplea para referirse a poblaciones con una mezcla reciente, aproximadamente dentro de las 30 generaciones en una escala continental (Tan, T., & Atkinson, E. G. 2023), lo que da como resultado que los individuos presenten una estructura de mosaico en sus genomas (Korunes KL, Goldberg A. 2021).

Se considera que los individuos mezclados son el resultado de la combinación genética entre poblaciones ancestrales diferenciadas. En la primera generación, heredan una copia de cada cromosoma proveniente de cada grupo ancestral; no obstante, a partir de la segunda generación ocurren los eventos de recombinación, en los que los cromosomas homólogos se fragmentan y dan origen a segmentos con ancestrías distintas. Estos segmentos se transmiten de forma variable a las generaciones siguientes (Tan T. & Atkinson E.G., 2023) (Figura 5).

La mezcla puede ocurrir de muchas maneras, dos de los modelos de mestizaje más comunes son el modelo de aislamiento híbrido (HI, por sus siglas en inglés *hybrid-isolation model*) y el modelo de flujo continuo (CGF, por sus siglas en inglés *continuous gene-flow model*). En donde el modelo HI asume que solo hay un evento de mezcla y este ocurre en la primera generación, por otra parte, el modelo CGF permite la entrada de nuevos ancestros parentales de manera continua (Pfaff CL, et al., 2001).

En México, el proceso de mezcla se desencadena a partir de la colonización europea del “nuevo mundo”, este proceso ocurre entre los nativos americanos, españoles y esclavos africanos. Donde los mestizos son el resultado de esta mezcla y constituyen al 93% de la población total de México (Martínez-Cortés G. et al. 2012).

Los patrones de mezcla de la población mexicana han sido moldeados por la densidad de las poblaciones ancestrales y por las dinámicas de crecimiento demográfico, influyendo directamente en la composición genética actual de diversos grupos poblacionales. Un ejemplo que ilustra este fenómeno es el desarrollo industrial del país entre los siglos XVI y XVIII, impulsado por el descubrimiento de minas de plata. Este proceso dio como resultado el asentamiento de individuos extranjeros en territorio mexicano y propició un aumento en las poblaciones mestizas como resultado del mestizaje entre grupos ancestrales (INEGI, 2005) (Figura 6).

De forma similar, la migración de individuos desde zonas rurales hacia centros urbanos ha intensificado las diferencias regionales en los patrones de mezcla, favoreciendo un aumento de la ancestría nativa americana en las zonas urbanas (García-Martínez B. et al., 2009; Moreno-Toscano A., 2003). De manera similar, la heterogeneidad genética de los individuos mestizos ha sido documentada recientemente.

Uno de ellos es el estudio realizado por Moreno-Estrada A. et al. (2014), quien analizó 20 grupos indígenas mexicanos ($n=511$), pertenecientes a diferentes áreas del país. Mediante un análisis de PCA, se identificó que el tercer componente (PC3) diferencia claramente a las poblaciones indígenas dentro de México siguiendo un gradiente geográfico noroeste-sureste, explicando un 0.89 % de la variación genética, lo cual es casi tres veces más que el eje de diferenciación norte-sur en Europa (0.30 %). Esto se observó también de manera intrapoblacional, resaltando los altos niveles de diferenciación genética, en donde, los Huicholes y los Tojolabales mostraron un valor del índice de fijación (F_{ST}) de 0.068, comparable al observado entre indios gujarati y chinos ($F_{ST} = 0.076$).

Estos resultados demuestran que la divergencia genética entre subpoblaciones indígenas mexicanas es profunda y comparable con diferencias entre continentes, lo que refleja la complejidad estructural que subyace a la composición genética de las poblaciones mestizas actuales.

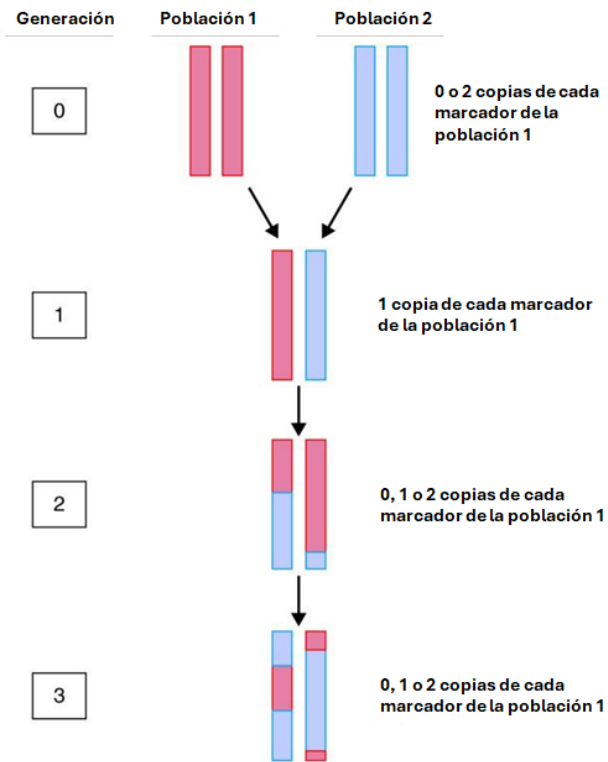


Figura 5. Representación gráfica del proceso de recombinación genómica en individuos mezclados. La primera generación hereda cromosomas completos de cada población ancestral, mientras que en generaciones posteriores la recombinación genera segmentos con ancestrías mixtas que se transmiten de forma variable. Modificada de Shriner, D. et al. (2011).

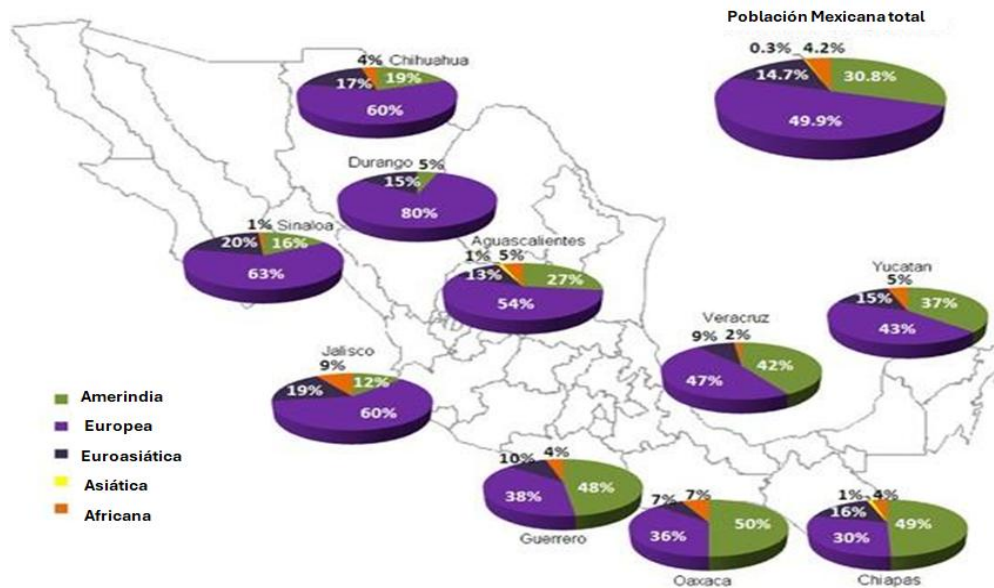


Figura 6. Composición genética regional de la población mestiza en México. El mapa muestra las proporciones de ancestría amerindia, europea, euroasiática, asiática y africana en distintos estados, evidenciando la heterogeneidad genética resultado del mestizaje histórico entre poblaciones nativas, europeas y africanas, así

1.6. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

Los estudios de asociación a nivel del genoma (GWAS, por sus siglas en inglés *Genome-Wide Association Studies*) constituyen un diseño de investigación ampliamente utilizado para identificar variantes genéticas, principalmente SNPs, asociadas a un fenotipo de interés. Estos estudios son especialmente útiles para el análisis de rasgos complejos y proporcionan información valiosa sobre los mecanismos biológicos subyacentes o los procesos implicados en dichos rasgos (Marees et al., 2018).

Por ejemplo, esta metodología ha sido empleada con éxito en la identificación de variantes genéticas que contribuyen al riesgo de desarrollar condiciones psiquiátricas como la esquizofrenia, los trastornos del espectro autista, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, la depresión mayor y el trastorno bipolar (Gelernter et al., 2014; Ripke et al., 2014; Smoller, 2013; Sullivan, Daly, & O'Donovan, 2012). En términos generales, los hallazgos derivados de estos estudios sugieren que los rasgos psiquiátricos están influenciados tanto por variantes genéticas comunes como por variantes raras, las cuales, de forma individual, presentan tamaños de efecto pequeños (Gibson, 2012).

Un aspecto importante para considerar es el nivel de significancia que se utiliza para establecer que hay una asociación entre una variante genética y el rasgo en estudio, con el objetivo de minimizar el número de falsos positivos (Fadista, J., et al., 2016). Sin embargo, el nivel de asociación entre las variantes y el fenotipo estudiado pueden verse influenciados por: el tamaño de la muestra, la magnitud del efecto, la frecuencia alélica en los loci evaluados, el desequilibrio de ligamiento, la deriva genética, la selección natural y, especialmente, la heterogeneidad del rasgo, la cual hace referencia tanto a las diferencias biológicas inherentes, como a la capacidad para realizar un diagnóstico preciso de los individuos participantes (Visscher, P. M., et al., 2017) Para controlar el riesgo de errores tipo I en este contexto, se utiliza comúnmente un umbral de significancia de 5×10^{-8} , considerado como el valor de significancia convencional para este tipo de análisis

(The International HapMap Consortium, 2005; Pe'er I. et al., 2008; Visscher P.M. et al., 2012, 2017).

1.6.1. GWAS y transferibilidad de resultados entre poblaciones.

El genoma humano es casi idéntico entre todos los individuos, con un 99.9 % de similitud. Sin embargo, el 0.1 % restante representa la base de la diversidad genética entre las personas. Estas diferencias corresponden a variantes genéticas (p. ej. SNPs y CNVs, etc.) que se presentan en distintas frecuencias entre las poblaciones (Casillas et al., 2018). La variación en la frecuencia de estas variantes puede deberse a múltiples factores, como la historia demográfica y cultural, así como la exposición a distintos factores medioambientales. A su vez, las diferencias en la frecuencia de las variantes genéticas entre poblaciones pueden influir en su asociación con ciertos rasgos o enfermedades; por ello, los resultados de estudios de GWAS en una población específica podrían no ser directamente iguales a los resultados en otra población (Abdellaoui et al., 2023).

Es importante destacar que cerca del 78 % de los participantes en estudios de GWAS son de ascendencia europea (Popejoy & Fullerton, 2016; Sirugo et al., 2019). De ellos, el 71.8 % han sido reclutados en Estados Unidos, Reino Unido e Islandia (Mills & Rahal, 2019), lo que evidencia una sobrerrepresentación de individuos de esta ascendencia en dichos estudios (Mills et al., 2020). Esta falta de diversidad supone un desafío significativo al intentar aplicar los resultados de los GWAS en individuos pertenecientes a otras poblaciones (Popejoy et al., 2016; Martin, 2017; Martin et al., 2019).

Estas problemáticas, han llevado al desarrollo de biobancos de poblaciones no-europeas, como el biobanco de Japón (Nagai A., et al., 2017), el biobanco China Kadoori (Walters R.G. et al., 2022), el biobanco de Taiwán (Wei C.-Y., et al., 2021; Feng Y.-C.A., et al., 2021) y el biobanco mexicano (Sohail, M., et al., 2023), y así mismo, al desarrollo y adaptación de modelos estadísticos para el mejoramiento de la transferibilidad (Ruan Y., et al. 2022).

Algunos ejemplos de cómo las diferencias genéticas entre poblaciones pueden afectar el riesgo de desarrollar enfermedades, así como las asociaciones observadas en estudios GWAS, pueden encontrarse en el trabajo de Ge et al. (2009). En dicho estudio, los autores realizaron un GWAS en individuos con hepatitis C (HCV) tratados con peginterferón alfa y ribavirina, y encontraron una fuerte asociación con el SNP rs12979860, ubicado cerca del gen IL28B, que codifica la proteína Interferón- λ -3 (IFN- λ -3). Observaron que el genotipo C/C del SNP rs12979860, se asocia con una mejor respuesta al tratamiento, asimismo identificaron que este SNPs presenta una frecuencia alélica considerablemente mayor en pacientes de ascendencia europea (68.4 %) en comparación con pacientes de ascendencia africana (36.2 %). Concluyeron que este SNP explica aproximadamente la mitad de las diferencias en las tasas de respuesta al tratamiento entre ambas poblaciones.

Otro ejemplo es el cáncer de próstata, que presenta una mayor prevalencia en individuos afroamericanos, quienes presentan una tasa de mortalidad ~2.4 veces mayor en comparación con los individuos euroamericanos (Jemal et al., 2008). Diversos estudios han identificado y replicado varios SNPs en el locus 8q24 (como rs10090154, rs16901979, rs6983267, rs1442295 y rs7008482) en poblaciones de distintos orígenes, incluidos europeos, africanos y latinos (Cheng et al., 2008; Freedman et al., 2006; Robbins et al., 2007; Witte, 2007; Haiman et al., 2007). Estos estudios revelan que el impacto de dichos SNPs sobre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata varía según la ancestralidad, en donde el riesgo es del 32 % en euroamericanos, 46 % en latinos y 68 % en afroamericanos (Haiman et al., 2007).

Estos ejemplos ilustran cómo las diferencias genéticas entre poblaciones pueden influir significativamente en los resultados de estudios genómicos y en la eficacia de los tratamientos médicos. Por ello, incluir una mayor diversidad de poblaciones en estos estudios permitiría ampliar el conocimiento sobre la variación genómica humana y fortalecer nuestra comprensión de la etiología de diversas enfermedades. Esto, a su vez, facilita la identificación de loci asociados a enfermedades, mejora las estimaciones de riesgo poligénico (que se explicará más adelante) y contribuye a reducir desigualdades en salud. En conjunto, estos avances incrementan el potencial de la medicina genómica para beneficiar a poblaciones que actualmente se encuentran subrepresentadas (Duncan et al., 2018; Hindorff et al., 2018a; Lam et al., 2018; Martin et al., 2019; Walters et al., 2018).

1.6.2. Estratificación poblacional.

La estratificación poblacional es una fuente importante de sesgo en los estudios de asociación genética, incluidos los GWAS. Este sesgo puede presentarse en poblaciones con mezcla reciente, donde las frecuencias alélicas varían entre las que se consideran las poblaciones ancestrales, lo que puede generar asociaciones espurias o enmascarar asociaciones verdaderas (Maares et al., 2018). Sin embargo, también se ha demostrado que este fenómeno puede ocurrir incluso entre individuos de una misma población étnica (Abdellaoui et al., 2013; Genome of the Netherlands Consortium, 2014). Por ello, controlar la estratificación poblacional es un paso crucial en los GWAS. La estrategia más común consiste en incorporar estimaciones de ancestría global o local como covariables en el análisis (Tan & Atkinson, 2023).

La ancestría global se define como la proporción del genoma de un individuo que puede atribuirse a diferentes poblaciones ancestrales. Su estimación tiene como objetivo inferir las contribuciones ancestrales de cada población en los individuos estudiados, a partir del análisis de la variación genética a lo largo de todo el genoma (Tang et al., 2005; Goli et al., 2024).

Por otro lado, la ancestría local se refiere a la ascendencia genética de un individuo en regiones cromosómicas específicas. En este contexto, un individuo puede portar 0, 1 o 2 copias de un alelo proveniente de una determinada población ancestral en un locus dado (Thornton & Bermejo, 2014).

1.6.3. Inferencia de ancestría global.

La estimación de la ancestría global es de suma importancia, ya que permite controlar la estratificación poblacional y asignar proporciones del genoma individual a diferentes poblaciones ancestrales. Esto mejora tanto la interpretación de los análisis genéticos poblacionales como la precisión de los resultados en estudios de asociación genética. Para ello, pueden emplearse enfoques tanto paramétricos como no paramétricos.

1.6.4. Enfoque no-paramétrico.

Este enfoque permite analizar la estructura poblacional a partir de datos genéticos (Alhusain, L. y Hafez, A. M., 2018). Su objetivo es agrupar a los individuos con perfiles genéticos similares (Limpiti T., et al., 2011). En 2006, Liu y Zhao desarrollaron una estrategia no-paramétrica de dos etapas, la primera consiste en reducir la dimensionalidad del conjunto de datos genotípicos mediante métodos multivariados, como el análisis de componentes principales (PCA). La segunda etapa consiste en aplicar algoritmos de agrupación para identificar la subestructura de la población a partir de los datos reducidos.

El análisis de PCA, es una técnica que permite reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos al proyectarlos en un espacio de componentes principales que captura la variación entre las muestras. De este modo, los individuos genéticamente más similares se agrupan más cercanamente dentro del espacio de PC, formando grupos que corresponden con poblaciones ancestrales. Se ha observado que los principales componentes se asocian con la proporción de mezcla y la ubicación geográfica (Price AL. et al., 2010, Patterson N., 2006; McVean G., 2009; Zheng X., et al., 2016; Novembre J. et al., 2008). Esta propiedad, de capturar y reflejar patrones de variación genética relacionados con la ancestralidad, hace posible emplear PCAs como método para detectar la presencia de mezcla dentro de una cohorte y asignar de forma heurística la población parental principal a cada muestra. Este enfoque tiene la ventaja de ser rápido y fácil de implementar (Price AL. et al., 2010).

Un enfoque similar es el basado en el escalamiento multidimensional (MDS, por sus siglas en inglés multidimensional scaling), este enfoque busca de igual forma, reducir la dimensionalidad de los datos para obtener estimaciones cuantitativas de la similitud entre un conjunto de datos. Al igual que en el PCA, los individuos similares se encuentran cercanos entre sí, mientras que los que sean diferentes están más alejados.

Las representaciones visuales de los PCA y MDS son valiosas porque condensan grandes conjuntos de datos a las principales dimensiones de variación y muestran las relaciones presentes entre los elementos analizados a partir de su organización en el espacio (Hout MC et al., 2013).

1.6.5. Enfoques paramétricos.

Los enfoques paramétricos emplean modelos de mezcla (*admixture models*) para estimar la proporción de ancestría de cada individuo en un número dado de poblaciones ancestrales (denotadas como K poblaciones). Emplean parámetros como la frecuencia alélica y las proporciones de ancestría de cada individuo en cada una de las K poblaciones. Uno de los softwares que hacen uso de un enfoque paramétrico es ADMIXTURE (Alexander DH. et al., 2009), este modela las poblaciones mezcladas a partir de un enfoque frecuentista. Este enfoque requiere consideraciones adicionales para el parámetro K por lo que este software implementa una estrategia de validación cruzada para la selección de la K que produzca el error más bajo, lo cual correspondería a la estimación más robusta (Alexander DH. et al., 2011; Lawson et al., 2018).

1.7. Riesgo poligénico

La puntuación de riesgo poligénico (PRS, por sus siglas en inglés: *Polygenic Risk Score*) es una estimación cuantitativa del riesgo genético que tiene una persona de desarrollar una enfermedad o presentar un fenotipo específico. Esta puntuación se calcula mediante la suma ponderada del número de variantes genéticas de riesgo que porta el individuo, cada una multiplicada por su efecto estimado, según estudios de GWAS previos (Peterson R.E. et al., 2019). El PRS puede brindar información pronóstica independiente de los factores de riesgo clásicos como los antecedentes familiares, y orientar la prevención primaria (Assimes y Roberts, 2016; Morieri et al., 2018; Roberts, 2018). Aunque de forma individual estas variantes suelen tener una contribución modesta, en conjunto pueden conformar una red compleja que influye significativamente en la susceptibilidad genética de una persona a un fenotipo determinado (Torkamani et al., 2018; Lambert et al., 2019).

Se pueden emplear diferentes métodos para calcular el PRS, entre ellos está el método “*clampling/pruning and thresholding*” el cual se basa en la identificación de un grupo reducido de SNPs a partir de depuraciones de LD y pruebas de asociación al rasgo estudiado, posteriormente se calcula el PRS sumando todos los SNPs que sobrepasen el

umbral de p (Lewis C. M. & Vassos E. 2020). Este método está implementado en programas como PLINK (Chang CC et al., 2015) y PRSice (Choi SW and O'Reilly PF. 2019). Por otro lado, el enfoque Bayesiano de LDpred (Vilhjalmsson BJ et al., 2015) evalúa la mejor predicción de todo el genoma a partir de modelados de la estructura de correlación entre variantes, sin identificar un conjunto de SNPs mínimo para la predicción. Así mismo, se están desarrollando otros métodos de puntuación de riesgo que pueden ser más potentes que los métodos actuales, un ejemplo de estos es SBayesR, el cual, considera simultáneamente todos los SNPs, y no de manera independiente como hacen los enfoques antes mencionados, así mismo, SBayesR modela la estructura de LD entre SNPs a partir de una matriz de referencia (Lloyd-Jones LR et al., 2019).

1.7.1. Utilidad clínica del PRS.

Las puntuaciones de PRS, al calcularse a nivel individual, les confiere un notable potencial para la medicina de precisión. En particular, se ha sugerido que puede predecir la probabilidad de desarrollar enfermedades complejas en etapas tempranas (Choi et al., 2020; Slunecka et al., 2021). Sin embargo, los factores ambientales y del estilo de vida en la etiología de muchas enfermedades comunes (los cuales el PRS no pueden capturar) ha moderado las expectativas en torno a su impacto real dentro del ámbito clínico (Herzig et al., 2022). Pese a ello, se ha reconocido su valor potencial en contextos específicos como la identificación de individuos de alto riesgo, medicina personalizada y nuevas terapias (Figura 7) (del Real A. & Riancho J.A., 2023).

La identificación de individuos con un alto riesgo genético de desarrollar una enfermedad, en comparación con una población control, permite una estratificación del riesgo más precisa. Esta mayor resolución en la evaluación del riesgo ofrece la oportunidad de implementar intervenciones tempranas, tales como modificaciones en el estilo de vida, pruebas de cribado (screening) para la detección precoz de enfermedades o condiciones en individuos aparentemente sanos, e incluso intervenciones farmacológicas. Además, el PRS también desempeña un papel relevante en el ámbito de la medicina personalizada, al facilitar la toma de decisiones clínicas basadas en la información genética individual. Por ejemplo, puede ser utilizado para seleccionar la terapia más adecuada y predecir la respuesta a determinados tratamientos (del Real A. & Riancho J.A. 2023).

Adicionalmente puede ayudar en la selección de los individuos participantes en ensayos clínicos, así como en la comprensión de las bases moleculares de las enfermedades complejas, aportando información sobre las vías biológicas que pueden verse afectadas, aportando en la comprensión de la etiopatogenia y en el desarrollo de un tratamiento eficaz o métodos de prevención (Cross B, et al. 2022; Zhou H. et al., 2016; Gibson G 2019).

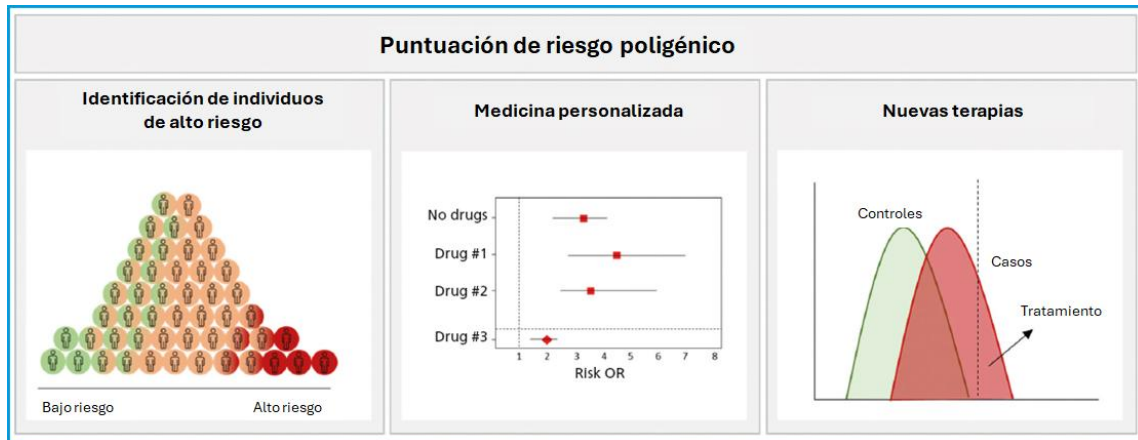


Figura 7. Aplicaciones de la puntuación de riesgo poligénico. El PRS permite es una estrategia útil para identificar a individuos con alto riesgo genético de desarrollar una enfermedad, lo que permite una estratificación del riesgo más precisa y la implementación de intervenciones preventivas tempranas. Modificado de del Real A. & Riancho J.A. 2023)

2. ANTECEDENTES

Desde hace casi dos décadas el uso de los GWAS en un contexto de ELA ha permitido identificar variantes genéticas asociadas con el desarrollo de la enfermedad, así como una mejor comprensión de su arquitectura genética. A partir de los datos del *GWAS catalog* se han desarrollado 27 estudios de GWAS para la ELA (Tabla 4), de los cuales la mayoría han sido realizados en individuos de ascendencia europea, sin embargo, en años recientes se han desarrollado estudios en poblaciones de ascendencia asiática.

Desde el primer estudio publicado por Schymick JC. et al (2007), quienes analizaron una cohorte de 276 casos de ascendencia europea. En donde se reportó la presencia predominante de variantes intergénicas, así como variantes en genes como DAB1. Donde dicho gen ha sido recientemente relacionado con el espectro clínico ELA/DFT/ATAXIA

en familias alemanas (Rosenbohm, A. et al., 2022). Desde entonces, se han identificado múltiples genes de susceptibilidad que aumentan el riesgo de desarrollar ELA. Entre los más frecuentemente reportados en poblaciones de ascendencia europea se encuentran: *C9orf72*, *UNC13A*, *MOBK2B*, *ITPR2* y *DPP6* (Van Es et al., 2009; Cronin et al., 2009). Estos genes participan en diversos procesos biológicos alterados en la ELA, incluyendo axonopatías, procesamiento aberrante del ARN, respuesta al daño en el ADN, entre otros. Por otro lado, los estudios de GWAS realizados en individuos de ascendencia asiática han mostrado una mayor heterogeneidad en las variantes asociadas, en comparación con las poblaciones europeas, en las que se observa mayor consistencia y replicabilidad de los loci implicados entre diferentes cohortes.

Debido a que se sugiere que la estructura genética puede afectar las asociaciones obtenidas mediante GWAS, es crucial ampliar estos estudios a poblaciones subrepresentadas como las latinoamericanas con la finalidad de incrementar la exactitud de los modelos de predicción de riesgo e identificar factores genéticos particulares en estas poblaciones

Tabla 4. Resumen de los GWAS publicados en GWAS CATALOG hasta 2023.

Autor	Año	Enfermedad	Casos	Controles	Población	SNV	Genes/ loci asociados
<i>Schymick, J. C</i>	2007	ALS	276	271	Europa	rs852801, rs852802, rs1202824, rs852801, rs852802, rs1202824	Intergenic, DAB1
<i>van Es MA</i>	2007	ALS	461	911	Europa	rs2306677	ITPR2
<i>van Es MA</i>	2008	ALS	737	721	Europa	rs10260404	DPP6
<i>Cronin S</i>	2009	ALS	958	932	Europa	rs10260404	DPP6
<i>van Es MA</i>	2009	ALS	2,323	9,013	Europa	rs12608932, rs2814707, rs3849942	UNC13A, MOBKL2B, C9orf72
<i>Landers JE</i>	2009	ALS	1,821	2,258	Europa	rs7019351	MOB3B
<i>Sha Q</i>	2009	ALS	276	271	Europa	rs4363506, rs3733242, rs16984239	Intergenic SHROOM3
<i>Laaksovirta H</i>	2010	ALS	405	497	Europa	rs13048019, rs2225389, rs774359, rs2814707,	SOD1, MOBKL2b, LOC100288294, IFNK, C9orf72
<i>Shatunov A</i>	2010	ALS-DFT	4,857	8,987	Europa	rs3849942, rs2814707	9p21.2
<i>Ahmeti KB</i>	2013	ALS	4,243	5,112	Europa	rs2819332, rs304303, rs3011225, rs2906457, rs803675, rs2364403, rs12651329, rs6956741, rs10503672, rs2904524, rs2303565, rs1344642, rs2814707, rs3849942, rs2453556, rs1971791, rs8056742, rs2109262, rs7477, rs2006933, rs11082762, rs12608932, rs7665939, rs4917300, rs3849942,	STK36, C9orf72, MOBKL2B, KIAA0513, PIGL, CENPV, FLJ40504, LAMA3, UNC13A, PTPRF, ST3GAL3, ARHGEF2, ARAP2, IFRD1, SLC18A1, CNOT2, LINC02712, KIRREL3-AS3, DNAJC8P3, MIR4472-1, U3, LINC02531, LINC02508, HSP90AA4P

rs4529888							
<i>Deng M</i>	2013	ALS	506	1,859	Asia	rs6703183, rs8141797	CAMK1G, MIR205HG, SUSD2
<i>Goris A</i>	2013	ALS, Esclerosis multiple	4,088 / 3,762	12,030	Europa	-	-
<i>Xie, T</i>	2014	ALS	250	250	Asia	kgp15327256, rs1605070, rs9825420, rs9329300, kgp8087771, rs2685056, rs7117082, rs11061269, kgp11325216, kgp8327591, kgp6016770, kgp3041552, kgp10760302	INPP5B, IQCF5/IQCF1, ITGA9, PFKP, MYO18, BALCAM, OPCML, GPR133, CNTN4, ATXN1, C9orf72, ITPR2, SOD1
<i>Diekstra FP,</i>	2014	ALS	-	-	Europa/EE .UU.	rs10438933, rs16856202, rs873917, rs10192369, rs10503354, rs7577894, rs13015447, rs7702057, rs8066857, rs3734803, rs697739, rs2619566, rs1486860, rs2451852, rs2055593, rs1541160, rs855913, rs11241713, rs648576, rs3177980	B4GALT6, DISC1, NT5C1A, RBMS1, MCPH1, EFEMP1, SCN7A, SEMA6A, SLC39A11, C6orf97, ATXN1, CNTN4, ALPK1, FLJ20152,, CNGA3, KIFAP3, ZNF746, CS NK1G3, KIFAP3, SELL

<i>kwee, L. C.</i>	2012	ALS	442	348	EE.UU.	rs5762919, rs1425419, rs12327672, rs2867161, rs17145184, rs7777387, rs6816453, rs7912496, rs1796991, rs7689003, rs11071021, rs17783459, rs4868146, rs4470701, rs1950202, rs10050211, rs11071022, rs4972990, rs11204102, rs1563755, rs8031323, rs2034413, rs2034412, rs16862162, rs9959302rs7740421, rs6840169, rs7757630, rs7764218, rs6904956	PARK2, TMEM150C, TSG1, ANKRD20A9P, NUFIP1, UNC13C, PCSK2, GCNT4, PCSK2, CCDC93, INSIG2, EN1,RGS6, SETBP1, CDH8, SETBP1, CACNA2D3, LOC647946, INSIG2, GCNT4, CTSC, NUFIP1, PCSK2, MACROD2,CCDC93, LOC285419
<i>McLaughlin RL</i>	2014	ALS	6,100	7,125	Europa	rs3849943, rs3849941, rs2477523, rs2453555,rs34517613,rs129379 20, rs99090551 rs16964203, rs2292633, rs35714695, rs739439, rs9900311, rs1788776, rs1629335, rs62093304, rs12957850, rs1652373, rs12606211,rs1711468	9p21, 17q11.2., 18q11.2
<i>Fogh I</i>	2014	ALS-DFT	4,377 / 435	14,431	Europa	rs3849943, rs12608932, rs13268726, rs7477, rs7638688, rs16975170, rs9327807, rs10233425, rs11248416, rs12950017	9p21.2, UNC13A,8q24.13, CENPV, TXNDC6, KIAA0513, FAM13B, 7p21.1, BUB3, 17p13.2

<i>van Rheenen</i>	2016	ALS	14,791	26,898	Europa	rs75087725 rs616147, rs10139154, rs74654358, rs3849943, rs12608932, rs35714695	MOBP, SCFD1, C21orf2, UNC13A, SARM1, C9orf72, TBK1, CFAP410
<i>Chen, C. J</i>	2016	ALS	94	376	Asia	rs2785946, rs11224052, rs11224051 , rs4879628, rs3772760, rs2185341, rs9953769	KALRN,CCSER1, BANK1, SYNPO2, RALYL, LAPTM4B, DFNB31, DCDC1, SEL1L, SHC4,CDH13, ZFP64, DSCAM y 6 lncRNAs
<i>Fogh I</i>	2016	ALS	4,256	-	Europa	rs139550538, rs2412208, rs4584415, rs35447019, rs4409676, rs2412214, rs2412210	IDE CAMTA1
<i>Benyamin B.</i>	2017	ALS	1,234	2,850	Asia	rs10463311	GPX3,TNIP1
<i>Nicolas A</i>	2018	ALS	20,806	59,804	Europa	rs117027576, rs118082508, rs113247976, rs116900480, rs142321490	KIF5A

<i>Broce I</i>	2018	ALS-DFT, S. Chron, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, psoriasis, Diabetes mellitus tipo 1, Celiaquía	12,577	23,475	-	rs9268852, rs199533, rs17572851, rs10784359, rs2192493	HLA MAPT LRRK2 TBKBP1
<i>Dekker, A. M</i>	2019	ALS	4,244	3,106	Europa	rs200161705, rs181906086,	ZNF287, NEK1, CAPN14, IRF8, F10, PTPRB, SYNM, SGK3
<i>Wei L</i>	2019	ALS	666	3,988	Asia	rs8141797, rs6703183	CRYZ/TYW3, FGD4
<i>Nakamura R</i>	2020	ALS	1,173	8.925	Asia	rs58854276, rs11195948, rs3736947, rs140736091	ACSL5, long non-coding RNA TSBP1-AS1
<i>van Rheenen W</i>	2021	ALS	27,205	110,881	Europa	rs2453555, rs12608932, rs80265967, rs229195, rs229194, rs631312, rs9275477, rs113247976, rs75087725, rs10463311, rs17785991, rs4075094, rs517339,	C9orf72, UNC13A, SOD1, SCFD1, MOBP, RPSA, HLA, KIF5A, CFAP410, GPX3, TNIP1, SLC9A8, SPATA2, TBK1, ERGIC1, NEK1, COG3, PTPRN2

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las variantes genéticas más asociadas y la puntuación de riesgo poligénico de estas en el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica en población mexicana? y si ¿la ancestría afectará en la susceptibilidad de la enfermedad en nuestra población?

Justificación

La ELA es un trastorno neurodegenerativo multisistémico caracterizado por la muerte selectiva y progresiva de las NMS y NMI, así como por tener un curso progresivo y un desenlace fatal, con una sobrevida promedio de 3-5 años siendo la falla respiratoria la causa más común de muerte.

En los últimos años, se han asociado poco más de 100 genes con el desarrollo de la enfermedad y es a través de metodologías como los GWAS que se han identificado nuevas variantes con el desarrollo y susceptibilidad a la ELA.

Esta enfermedad es más frecuente en poblaciones europeas y la mayor parte de los estudios GWAS (>75%) se han realizado en estas poblaciones. Sin embargo, en México no se han realizado estudios genómicos que nos permitan determinar si los genes reportados previamente para otras poblaciones están también asociados con la etiopatogenia de la ELA de nuestra población; así como reconocer qué mecanismos moleculares se ven afectados en estos pacientes.

Dada la composición genética de la población mexicana es importante estudiar el origen ancestral de las variantes genéticas asociadas a ELA para entender cómo el proceso de mestizaje (mezcla genética) pudiera estar contribuyendo con el desarrollo y susceptibilidad en pacientes mexicanos.

Hipótesis

Existirán variantes genéticas asociadas a ELA en población mexicana que provienen de diferentes componentes ancestrales y contribuyen a incrementar el riesgo poligénico.

Objetivos.

General

Identificar variantes genéticas asociadas al desarrollo y susceptibilidad de la ELA en población mexicana, así como determinar la composición ancestral y un modelo de riesgo poligénico.

Específicos

- Identificar variantes genéticas asociadas en población mexicana con ELA en comparación a población mexicana sin ELA mediante GWAS.
- Estimar y comparar la ancestría global de los pacientes mexicanos con ELA con respecto a un grupo control
- Evaluar el riesgo poligénico de la población mexicana con ELA utilizando marcadores genéticos previamente reportados en otras poblaciones.

3. Materiales y Método

3.1. Población de estudio.

- **Casos**

Los casos incluidos cumplieron con el diagnóstico de ELA posible (Tabla 3), los cuales fueron identificados por Neurogenetistas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez (INNNMVS), los cuales aceptaron su participación mediante consentimiento informado con firma.

- **Controles**

Los controles incluidos provinieron de una cohorte de individuos mexicanos aparentemente sanos provenientes de otros proyectos en curso, los cuales fueron pareados por edad respecto a los casos.

3.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

- **Criterios de inclusión:** Se incluyeron a todos aquellos individuos de cualquier edad, de cualquier sexo con una con diagnóstico de ELA probable, que contaran con muestras de ADN integro y concentración adecuada.
- **Criterios de exclusión:** Todos los pacientes que no cumplieron con criterios clínicos de la ELA, así como casos con muestras de ADN insuficientes o degradadas.
- **Criterios de eliminación:** Se eliminaron todos aquellos casos que mostrarán una frecuencia de información faltante mayor al 5%, que presentarán un valor de parentesco superior a 0.2 y que presentarán una discrepancia entre el sexo inferido y el reportado.

3.3. Procesamiento de datos genómicos.

3.3.1. Genotipificación

Las muestras de ADN de casos de ELA fueron analizadas mediante el microarreglo Illumina's MEGA BeadChip, el cual contiene 1.78 millones de marcadores de tipo SNP. Los microarreglos fueron procesados en la Unidad de Microarreglos del INMEGEN y el conjunto de datos obtenido se etiquetó como ELA.

3.3.2. Preparación de los datos

3.3.2.1. *Controles de calidad*

Los datos genómicos fueron procesados mediante el software PLINK (Purcell et al., 2007), y se realizaron controles de calidad que se detallan en la Tabla 5. Se analizó el grado de parentesco entre los individuos (--genome) utilizando los valores de pi_hat, que permiten estimar el porcentaje de identidad por descendencia (Identity by Descent, IBD). También se evaluó la concordancia entre el sexo inferido a partir de los datos genómicos y el registrado en la información clínica (--check-sex), mediante la estimación del parámetro F, que calcula la tasa de homocigosidad en los cromosomas sexuales. En este análisis, valores de $F > 0.8$ se asocian con sexo masculino, mientras que valores de $F < 0.2$ se asocian con sexo femenino (Wani & Alonso, 2020). Adicionalmente, se excluyeron los individuos con un porcentaje de datos faltantes igual o superior al 5 % (--mind). Asimismo, se eliminaron los SNPs con más del 5 % de datos faltantes (--geno), lo que resultó en la eliminación de 649 variantes. Finalmente, se filtraron los SNPs con una frecuencia alélica menor al 5 % (--maf), ya que estas variantes suelen ser poco informativas y presentan baja heterocigosidad (Zhao et al., 2018).

Para el grupo control, se contaron con cuatro conjuntos de datos diferentes (Controles_U, Controles_P1, Controles_P2, Controles_L), lo cuales tenían diferentes densidades de individuos y SNPs como se observa en el Tabla 6. Se realizaron los controles de calidad

descritos anteriormente y de manera adicional se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE por las siglas en inglés, *Hardy-Weinberg equilibrium*) con un umbral de 1×10^{-5} , debido a que desviaciones en HWE pueden indicar errores de genotipado. Este control de calidad solo se realiza en el grupo control debido a que en estudios de casos y controles, como los GWAS, las asociaciones verdaderas en los casos pueden estar sujetas a desviaciones del HWE (Wani, S. Alonso, N. & Huble, I. 2020). Posteriormente se decidió trabajar con los conjuntos de datos Controles_U y Controles_L, los cuales presentaron una mayor densidad de individuos y SNPs.

Posteriormente, se identificaron los SNPs comunes en los casos y los controles, y se generó una base de datos en conjunto denominada ELA_UL, la cual contaba con 399,494 SNPs. Finalmente, se llevó a cabo otro proceso de control de calidad a la ELA_UL generando una base de datos final que incluía 398,455 SNPs, 125 casos y 582 controles, la cual se etiquetó como ELA_UL_QC.

Tabla 5. Resumen de los controles de calidad empleados en los datos de los microarreglos.

Control de calidad	Descripción	Parámetro
<i>genome</i>	Calcula el grado de parentesco entre los individuos	NA
<i>sex-check</i>	Infiere el sexo de los individuos a partir de los cromosomas sexuales	NA
<i>mind</i>	Elimina a los individuos que presenten información faltante igual o mayor al parámetro establecido	5%
<i>maf</i>	Filtra marcadores genéticos que presentan frecuencias alélicas muy bajas.	5%
<i>geno</i>	Filtra marcadores genéticos que	5%

	presentan una tasa de información faltante igual o mayor al parámetro especificado.	
<i>hwe</i>	Calcula el equilibrio de Hardy-Weinberg.	1×10^{-5}
<i>No aplica (NA)</i>		

Tabla 6. Descripción de los grupos control.

Grupo control	DSI	DII	DSC
Controles_L	1,689,331	293	455,095
Controles_P1	1,411,084	282	326,718
Controles_P2	1,779,819	192	336,439
Controles_U	1,323,107	295	408,675

Densidad de SNPs inicial (DSI). Densidad de individuos inicial (DII). Densidad de SNPs comunes (DSC) entre el grupo control y la matriz de ELA.

3.3.2.2. Poblaciones de referencia.

Estos datos se procesaron empleando el software VCFTOOLS (Danecek, P. et al 2011) y PLINK. Se aplicaron los controles de calidad descritos anteriormente y se obtuvo la base de datos *genoma_ref*. Finalmente se llevó a cabo la integración de los datos en donde se mantuvieron los SNPs comunes entre *genoma_ref* y *ELA_UL_QC*. La base de datos final contenía 398,455 SNPs a la que se denominó *ELA_UL_GR*. En la Figura 8 se muestra cómo se realizó la integración de los datos.

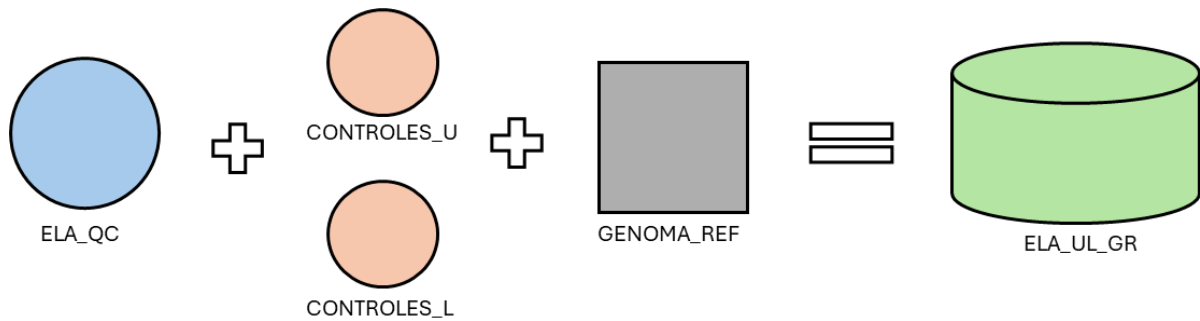


Figura 8. Resumen de la integración de los datos de los casos de ELA, los grupos control y las poblaciones de referencia.

Tabla 7. Poblaciones de referencia empleadas en la realización de este trabajo.

Población	ID	<i>n</i>
<i>EUR 1KG</i>		
Europeos de Utah	CEU	99
<i>AFR 1KG</i>		
Yorubas	YRI	108
<i>AMR 1KG</i>		
Puertorriqueños	PUR	104
Colombianos	CLM	94
Peruanos	PEL	85
México-Americanos	MXL	64
<i>NAT</i>		
FN	<i>FN</i>	30
Totonacos	TOT	6

(Moreno-Estrada, et al. 2014)

3.3.3. Análisis de los datos.

3.3.3.1. Inferencia de ancestría global.

En este estudio llevamos a cabo la estimación de la ancestría global (AG) siguiendo dos enfoques, un enfoque no paramétrico (MDS, del inglés multidimensional scaling) y otro paramétrico (ADMIXTURE).

- MDS

Este análisis se llevó a cabo utilizando PLINK, en donde se partió de la matriz ELA_UL_GR, se realizó un agrupamiento de los datos (*--cluster*) y se estimó la distancia entre los mismos en un espacio de dos dimensiones (*--mds-plot 2*), este análisis generó como salida un archivo “*.mds” el cual contenía la información de los componentes de variabilidad (*C1* y *C2*) de cada individuo, el cual se graficó utilizando la paquetería de Tidyverse (Wickham H, et al., 2019) en RStudio (RStudio team 2020).

- ADMIXTURE

Se empleó el software ADMIXTURE para inferir la estructura genética de los individuos contenidos en la base de datos ELA_UL_GR, empleando una $K = 3$, las cuales corresponden a las 3 poblaciones ancestrales principales: americano, africano, europeo. Este análisis proporciona un resultado que contiene las proporciones de ancestría de cada uno de los tres componentes para cada individuo. Se utilizó RStudio para resumir y graficar los resultados.

3.3.3.2. Análisis de asociación de genoma completo (GWAS).

Este análisis se llevó a cabo mediante PLINK empleando un modelo de regresión logística (*-logistic*), donde para dicho análisis se generó un archivo de covariables (*--covar*), el cual contenía los componentes de variabilidad (*C1* y *C2*, provenientes del análisis de MDS) de cada individuo. Esto con la finalidad de controlar el efecto de la ancestría en el análisis de asociación. Este resultado se graficó mediante RStudio, empleando las paqueterías de

Tidyverse y qqman (Turner, S. D. s/f). Así mismo, se obtuvieron los SNPs más significativos (*hits*), los cuales se emplearon para realizar un análisis de frecuencias alélicas y ontología de genes (GO) mediante plataformas como ensembl (Dyer, S. C. et al., 2025), dbSNP (Sherry, S. T. et al., 2001), Metascape (Zhou, Y. et al., 2019), Panther (Thomas, P. D. et al., 2003) y Enrichr (Kuleshov, M. V. et al., 2016). Finalmente, se realizó una revisión de la bibliográfica para identificar si estos SNPs tenían reportes científicos previos.

3.3.3.3. *Estimación de riesgo poligénico.*

Se realizó la estimación del riesgo poligénico (PRS) utilizando un modelo aditivo, para esto se generó un conjunto de datos con los *hits* obtenidos del análisis GWAS. Se calculó el valor β de cada uno de los *hits*, *estos valores* sirven como medida de efecto estimado utilizada para ponderar las variantes en el análisis de PRS. Se utilizó la función de PLINK --score, y el resultado obtenido se analizó mediante RStudio, empleando las paqueterías Tidyverse (Wickham et al., 2019), pROC (Robin X. et al. 2011) y broom (Wickham H, et al., 2019).

De manera adicional, se realizó un análisis de riesgo acumulado. Para llevar a cabo este análisis, los genotipos incluidos en *hits* fueron codificados de la siguiente manera: 0 = cero alelos de riesgo, 1 = un alelo de riesgo y 2 = dos alelos de riesgo. Esto sirvió para cuantificar el número de alelos de riesgo que presentaba cada individuo por SNP y de esta manera ver la distribución de los alelos de riesgo en los casos y los controles.

4. Resultados

4.1 Descripción de la muestra.

Se analizaron muestras de 125 pacientes mexicanos con ELA posible (en adelante CASOS ELA), 68 hombres y 57 mujeres, con una edad promedio de inicio de las manifestaciones clínicas de 48.17 años. Del total de casos, el 68.8% corresponden a formas esporádicas y 31.2% a formas familiares. Los individuos evaluados presentaron una predominancia del fenotipo espinal (62.4%) en comparación al fenotipo bulbar (40%), cabe mencionar que de 7

individuos (5.6%) no se contaba con la información sobre su forma de inicio en la historia clínica. Por otro lado, 86 individuos presentaron datos de subfenotipo clínico, de los cuales el 41.86% presentaron un subfenotipo crural y el resto mostraron un subfenotipo braquial. De la misma manera, 13 individuos presentaron un fenotipo de Vulpian, 6 individuos mostraron un fenotipo de DFT, 2 mostraron fenotipo de demencia no identificada, 1 individuo que presentaba el complejo ELA/Parkinson y 1 individuo con un fenotipo de Mills. De la misma forma, es preciso mencionar que se incluyeron a 6 individuos de inicio juvenil. El 75.6% de los individuos evaluados manifestaron ser originarios de la zona megalopolitana (Ciudad de México, Estado de México, Puebla, Hidalgo, Querétaro, Morelos). Los controles, consistieron en 581 individuos (271 hombres y 310 mujeres) aparentemente sanos.

4.2 Inferencia de ancestría global.

Para estudiar la composición genética de las poblaciones de estudio, se llevó a cabo un análisis de ancestría global. En la Figura 9 se muestra la distribución de las distancias genéticas de los individuos analizados. Observamos que los CASOS ELA y los CONTROLES presentan una alta cercanía genética entre ellos, así como con las poblaciones AMR 1KG, EUR 1KG y NAT, observándose una distribución espacial esperada. Es importante señalar que los componentes principales C1 y C2 representados en el gráfico explican en conjunto aproximadamente el 12.25% de la variabilidad genética total.

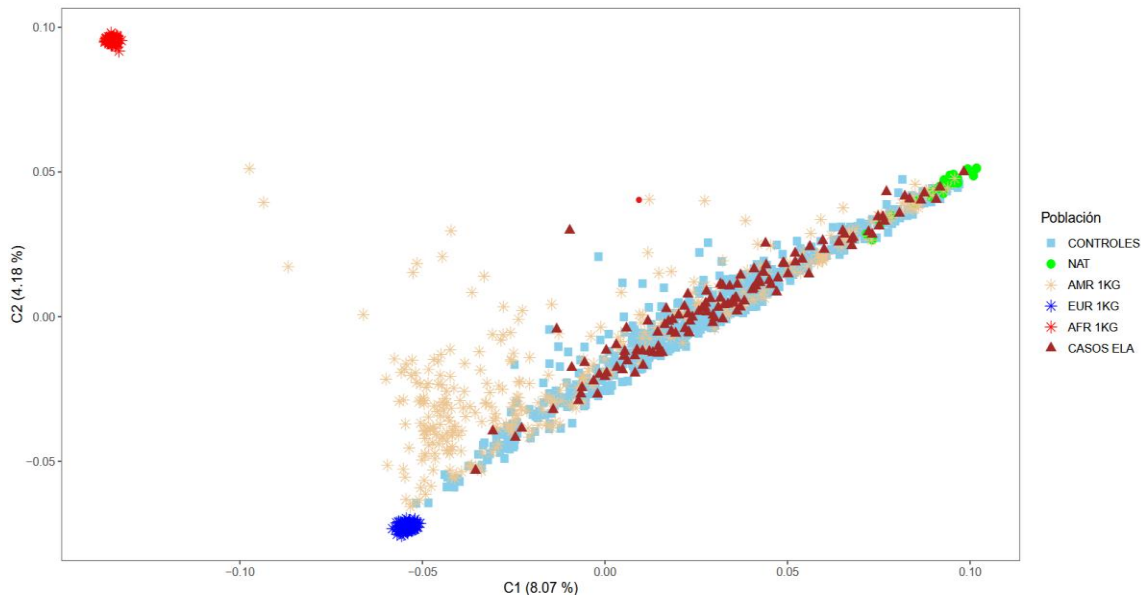


Figura 9. Análisis de escalamiento multidimensional. El gráfico incluye CASOS ELA (marrón), CONTROLES (celestes), individuos americanos mezclados de 1KG (beige), individuos africanos de 1KG (rojo), europeos de 1KG (azul) y muestras de referencia de nativos mexicanos (verde). Juntos, los componentes C1 y C2 explican aproximadamente el 12,25% de la variación genética total.

Posteriormente, se estimó la proporción de ancestría de cada población mediante el software ADMIXTURE, donde se asumieron 3 componentes ancestrales ($K=3$). En la Figura 10 se presenta la proporción promedio de ancestría europea, africana y americana para los CASOS ELA y CONTROLES, así como para las poblaciones de referencia (EUR 1KG, NAT, AFR 1KG) y los colores las proporciones de ancestría.

A partir de este análisis se observa que el grupo de los CASOS ELA y el grupo de CONTROLES presentan una distribución de proporciones de ancestría similares, por lo que se generó un subconjunto independiente de ambos grupos. En la figura 11A, se observa un gráfico de cajas, en donde se compara las proporciones de ancestría entre los CASOS ELA y CONTROLES, observando que los componentes de ancestría global más representativos son el componente americano y el europeo. El grupo de CASOS ELA presentó el 0.59 ± 0.18 de ancestría americana y 0.36 ± 0.17 de ancestría europea, mientras que el componente africano solo representó el 0.040 ± 0.03 . De manera similar, para el grupo de los CONTROLES, las ancestrías mayoritarias fueron de igual manera, la americana y la europea, representando un 0.54 ± 0.20 y 0.41 ± 0.19 , respectivamente; mientras que el componente africano fue el minoritario con el 0.04 ± 0.02 . De manera adicional analizamos si existía

diferencia significativa entre las proporciones de ancestría entre los CASOS ELA y CONTROLES mediante una prueba de Mann–Whitney U, identificando que existían diferencias entre las ancestrías americana (0.021) y europea (0.010) (Figura 11B).

De acuerdo con los trabajos de *Moreno-Estrada A., et al., (2014)* y *Sohail M. et al., (2023)*, se sabe que los patrones de ancestría pueden variar según la zona geográfica de México, por lo que, al hacer un análisis de ancestría global K=3 de los estados con el mayor número de casos en nuestra muestra (Ciudad de México, Estado de México, Hidalgo, Puebla, Michoacán) y compararlos contra los datos del biobanco mexicano (*Sohail M. et al., 2023*). Donde se observó que, en los estados de Puebla, Michoacán y Estado de México, el componente ancestral mayoritario era el europeo, mientras que en la Ciudad de México e Hidalgo fue el americano, identificando diferencias significativas entre los casos de ELA y los datos del biobanco mexicano entre los componentes americano ($p= 0.0288$) y europeo ($p= 0.0229$) (Tabla 8). Sin embargo, estas diferencias estadísticas pueden deberse a que cerca de la mitad de los individuos de la muestra provienen de la Ciudad de México, en donde se reconoce que existe mayor proporción de la ancestría amerindia con respecto a la población general, aunque contemplamos que si se aumentara la población de estudio de otros estados las proporciones de las ancestrías estudiadas se equilibrará con respecto a las de la población general.

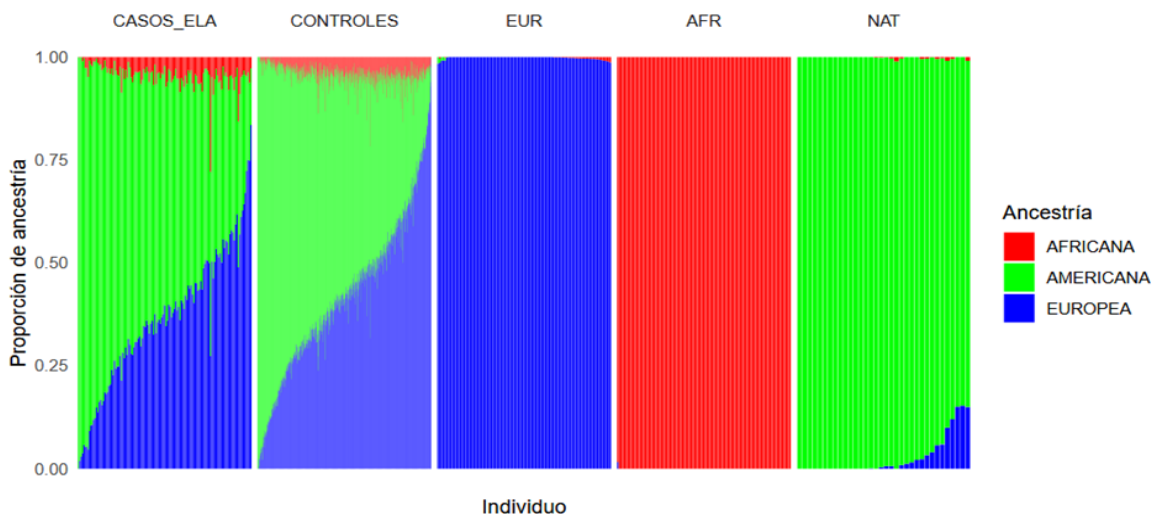


Figura 10 .Análisis de ancestría K=3. El gráfico barras muestra las proporciones promedio de ancestría europea, africana y americana por individuo ordenado de manera decreciente con respecto a la proporción de ancestría nativa americana. El color azul indica ancestría europea, el color rojo representa ancestría africana y el color verde corresponde a la ancestría nativa americana.

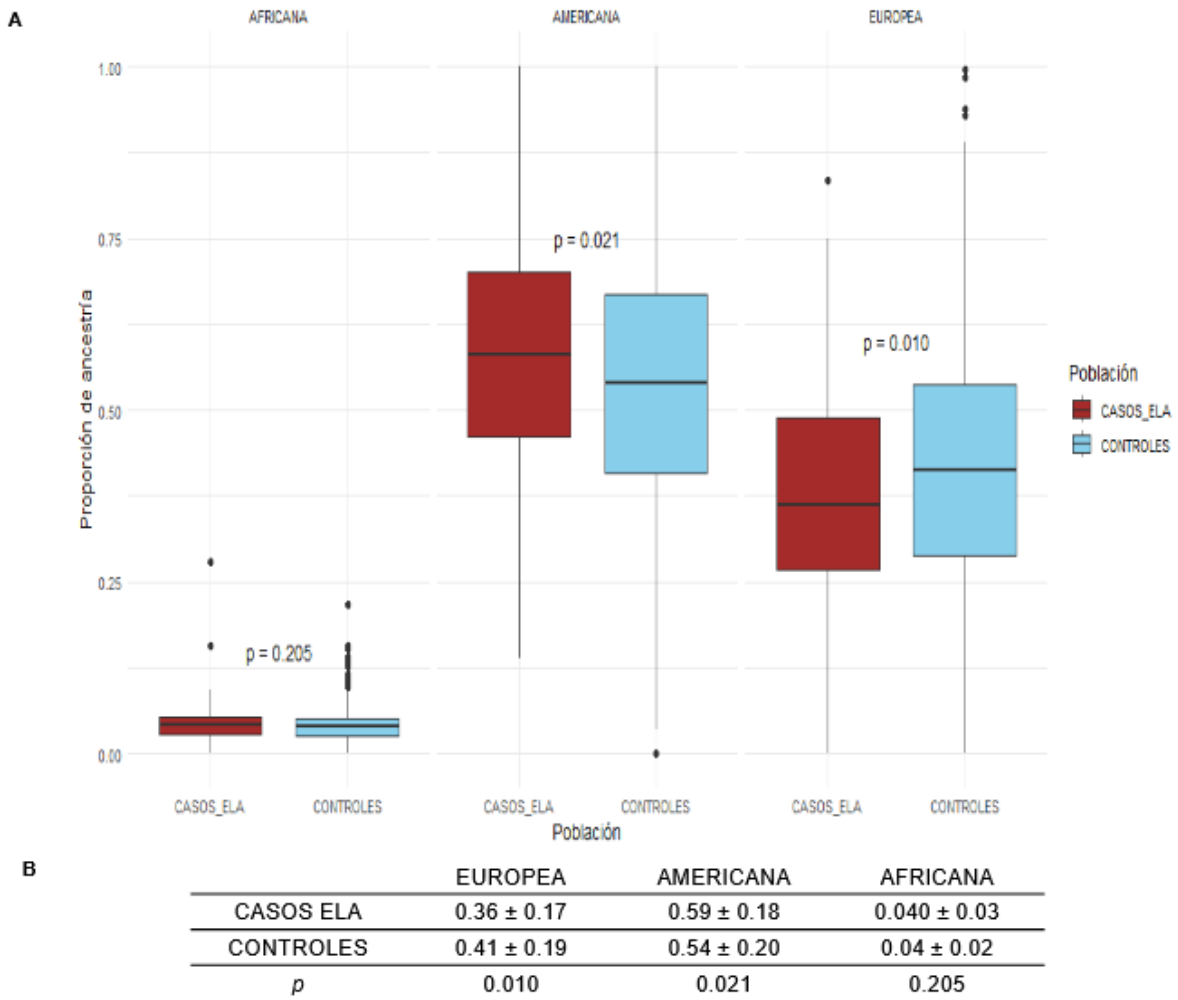


Figura 11. Comparativa entre las proporciones de ancestría promedio de CASOS ELA y CONTROLES. A) Diagrama de cajas mostrando los componentes de ancestría americana, europea y africana. Los componentes más representativos fueron el americano y el europeo en ambos grupos, mientras que el componente africano fue minoritario. (B) Resumen de las proporciones promedio de ancestría entre CASOS ELA y CONTROLES y el análisis del análisis estadístico mediante prueba de Mann–Whitney U, donde se identificaron diferencias significativas en las proporciones de ancestría americana ($p = 0.021$) y europea ($p = 0.010$) entre casos y controles.

Tabla 8. Comparativa de las proporciones de ancestría global del grupo de CASOS ELA y los datos del Biobanco Mexicano.

Estado	Casos ELA	Biobanco Mexicano¹
Ciudad de México	EUR= 0.39 AMR= 0.57 AFR= 0.04	EUR= 0.28 AMR= 0.67 AFR= 0.02
Estado de México	EUR= 0.55 AMR= 0.38 AFR= 0.07	EUR= 0.27 AMR= 0.69 AFR= 0.02
Puebla	EUR= 0.64 AMR= 0.32 AFR= 0.03	EUR= 0.14 AMR= 0.82 AFR= 0.01
Hidalgo	EUR= 0.26 AMR= 0.71 AFR= 0.03	EUR= 0.20 AMR= 0.77 AFR= 0.01
Michoacán	EUR= 0.54 AMR= 0.40 AFR= 0.06	EUR= 0.34 AMR= 0.59 AFR= 0.04

¹(Sohail M. et al., 2023)

4.3 Análisis de asociación de genoma completo (GWAS).

Para identificar SNPs asociados con la ELA, se llevó a cabo un GWAS empleando una regresión logística ajustado por ancestría global, empleando los componentes C1 y C2 obtenidos a partir del análisis de MDS. Para este análisis se empleó un total de 398,455 SNPs, de los cuales se identificaron 17 SNPs, denominados “hits”, 16 con valor de significancia menor a 5×10^{-5} , el cual es un valor que considera sugestivo en los estudios GWAS, y uno

con valor de significancia menor a 5×10^{-8} , el cual es valor de significancia convencional para estos estudios.

En la Figura 12 se presenta el gráfico de Manhattan correspondiente al análisis GWAS, mientras que en la Tabla 9 se detallan los loci significativos identificados. Como resultado de este análisis, se identificaron 2 señales en el gen *IQGAP2*, el cual ha sido previamente reportado en estudios GWAS relacionados con ELA. Asimismo, se identificaron señales en cuatro genes (*NEGR1*, *LINC02494*, *CDK13* y *NDUFAF6*) que han sido previamente asociados mediante GWAS con la enfermedad de Alzheimer, patología fuertemente vinculada a la ELA, a partir de mecanismos neurodegenerativos compartidos (Noh et al., 2020; Singh K. et al., 2019; Habicher J. et al., 2024; Sherva R. et al., 2023; Pang X. et al., 2017; Singh S.K. et al., 2021; Cheng Y. et al., 2022; Moreno-Grau S. et al., 2019; Khaire A.S. et al., 2019). Por otro lado, también se identificó una señal el gen *AEBP2*, el cual ha sido vinculado con características etiopatogénicas de la ELA, específicamente con la formación de ovillos neurofibrilares (Mangleburg C.G. et al., 2020).

Al analizar en profundidad los SNPs intrónicos identificados en nuestro estudio, se evaluaron sus posibles efectos sobre el procesamiento del ARN mediante la plataforma Human Splicing Finder. A partir de este análisis identificamos que 2 SNPs, el rs4704351, ubicado en el gen *IQGAP2* y el rs2821248, ubicado en el gen *NEGR1* podrían impactar significativamente el splicing alternativo, generando la activación de un nuevo sitio aceptor de splicing, además de inducir alteraciones en los motivos reguladores ESE (por sus siglas en inglés, *exonic splicing enhancer*) y ESS (por sus siglas en inglés, *exonic splicing silencer*) (Figura 13A y 13B). Estas modificaciones podrían conducir a una delimitación inadecuada de los segmentos intrónicos y exónicos, así mismo, estos cambios podrían favorecer la producción de transcritos alternativos o comprometer la función normal de la proteína codificada.

Posteriormente, empleando los genes donde se encontraban las señales (en el caso de las variantes intrónicas) o en su defecto, los genes que las flanqueaban (para variantes intergénicas), se llevó a cabo un análisis de ontología de genes (Figura 14), en donde identificamos que en la categoría de función molecular, el proceso más enriquecido fue la desgranulación de neutrófilos, la cual se relaciona con estados de inflamación crónica (Wang

J, et al., 2017; Borregaard N et al., 2007), proceso que ha sido altamente relacionado con la progresión de la ELA (*Murdock et al., 2017*), como se describe más adelante.

Asimismo, en la Tabla 10 se presenta una comparativa de las frecuencias alélicas de los *hits* identificados mediante el GWAS, entre los CASOS ELA, los CONTROLES, y las cinco poblaciones continentales del proyecto 1000 Genomas (AMR, EUR, AFR, SAS y EAS). A partir de este análisis se identificaron patrones de similitud entre los perfiles genéticos de la muestra y las poblaciones de referencia. En particular, ocho SNPs (rs188837995, rs2821248, rs4704351, rs4704352, rs73220423, rs4647, rs729824) mostraron frecuencias alélicas similares a las observadas en la población AMR, lo cual es consistente con la composición genética mestiza de la población mexicana. Por otro lado, un SNP (rs17230459) presentó una distribución alélica comparable a la de la población EUR, lo que podría reflejar un componente de ancestría europea en la región genómica correspondiente.

De manera muy interesante, se identificaron siete SNPs (rs10007576, rs773411, rs35021315, rs1434870, rs4978055, rs10841337 y rs34820801) cuyas frecuencias fueron más próximas a las observadas en poblaciones asiáticas (SAS y EAS), lo que sugiere la posibilidad de que estas variantes están influenciadas por segmentos genómicos de ancestría americana, dado el origen asiático de las poblaciones amerindias. Finalmente, el SNP rs7150804 mostró una frecuencia alélica más elevada en comparación a las poblaciones de referencia, sin embargo, muestra tendencias similares a las poblaciones EUR, pero, es importante tomar esta comparativa con cautela.

Finalmente, con la finalidad de explorar posibles efectos epistáticos entre las variantes identificadas en el GWAS, se realizó un análisis de interacción SNP x SNP en PLINK. Se identificó una interacción estadísticamente significativa entre rs4978055 y rs1434870 ($\chi^2=18.74$; $p\sim 1.5\times 10^{-5}$). No obstante, estos SNPs se encuentran separados por aproximadamente 25 kb, donde a partir de un análisis de desequilibrio de ligamiento observamos una $R^2=0.70$ y una $D'=0.86$, lo que sugiere que podrían heredarse conjuntamente dentro de un mismo bloque haplotípico. De esta manera, esta interacción podría ser reflejo de un efecto redundante por la herencia de los SNPs dentro un mismo bloque haplotípico, pero no una interacción epistática funcional independiente.

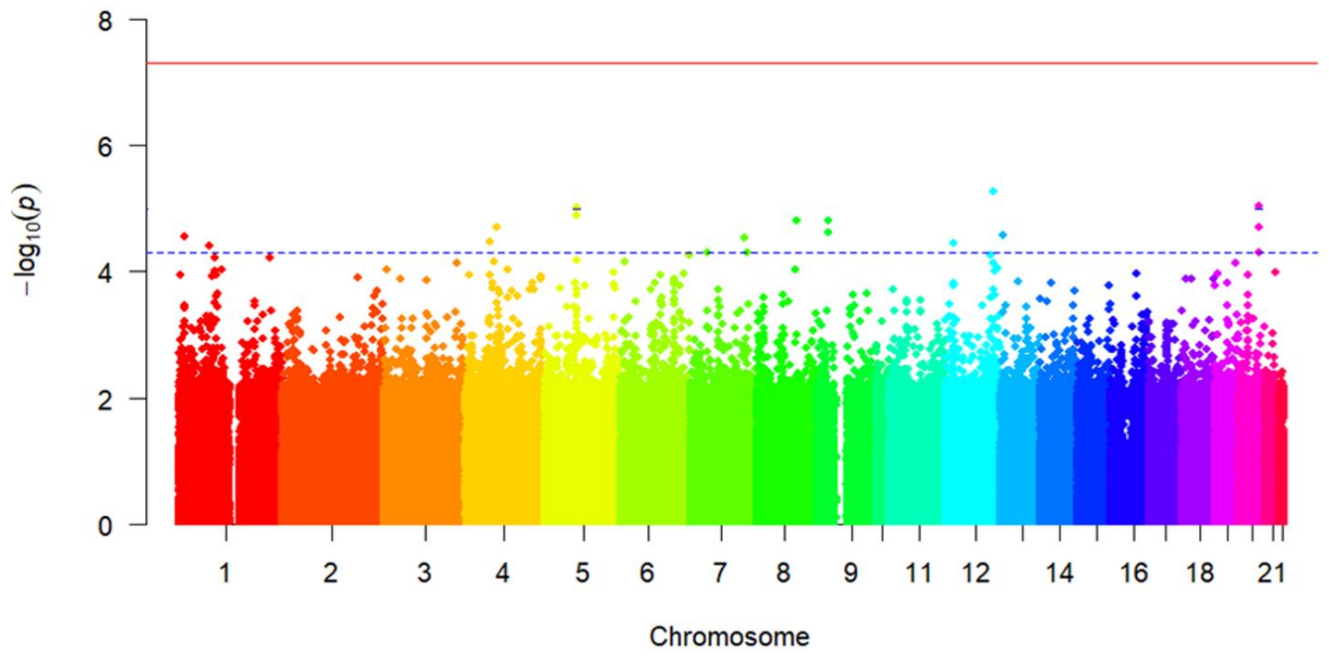


Figura 12. Gráfica de Manhattan del análisis de GWAS. En esta gráfica se observan 17 señales, de las cuales solo 1 sobrepasa el umbral de significancia GWAS ($5e-8$, línea roja) y 16 presentan significancia sugestiva de GWAS ($5e-5$, línea punteada azul)

Tabla 9. Resumen estadístico y anotación genómica de los hits obtenidos del análisis de GWAS.

CHR	rsID	OR	P	GEN	Tipo de variante	FUNCIÓN	eQTL	Fenotipo asociado
1	rs188837995	1.936	2.76X10 ⁻⁵	<i>TNFRSF8</i>	<i>Intergénica</i>	Regulador positivo de la apoptosis y limita el potencial proliferativo de las células T efectoras CD8 autorreactivas	NO	Linfoma
				<i>TNFRSF1B</i>		Esta proteína y el receptor TNF-1 forman un heterocomplejo que media el reclutamiento de c-IAP1 y c-IAP2, que poseen actividad de ligasa de ubiquitina E3.		Esclerosis Múltiple
1	rs2821248	2.672	3.97X10 ⁻⁵	<i>NEGR1</i>	<i>Intrónica</i>	Negr1 es una inmunoglobulina LON (IgLON) involucrada en el crecimiento neuronal, la arborización dendrítica y la formación de sinapsis.	SÍ	Alzheimer Depresión mayor Esquizofrenia
4	rs17230459	2.461	2.04X10 ⁻⁵	<i>MTHFD2L</i>	<i>Intrónica</i>	-		Alzheimer
4	rs10007576	1.875	3.48X10 ⁻⁵	<i>LINC0249</i>	<i>Intrónica</i>	Participa en la producción de equivalente redox (NADPH). En el núcleo, esta enzima puede desempeñar un papel en la replicación del ADN, el procesamiento del ARN y la traducción.	SÍ	-
5	rs4704351	1.943	9.61X10 ⁻⁶	<i>IQGAP2</i>	<i>Intrónica</i>	Esta proteína interactúa con componentes del citoesqueleto, con moléculas de adhesión celular y con varias moléculas de señalización para regular la morfología y la motilidad celular.	NO	ELA
5	rs4704352	1.92	1.33X10 ⁻⁵	<i>IQGAP2</i>	<i>Intrónica</i>			Alzheimer
7	rs10279425	0.4908	2.90X10 ⁻⁵	<i>CDK13</i>	<i>Intrónica</i>	Los miembros de esta familia son bien conocidos por su papel esencial como interruptores maestros en el control del ciclo celular.	NO	Alzheimer
7	rs773411	2.019	4.97X10 ⁻⁵	<i>KLHDC10</i>	<i>Intrónica</i>	Regula el estrés oxidativo inducido por la activación de	SÍ	-

ASK1 y supresión de pp5								
8	rs35021315	0.4428	1.6X10 ⁻⁵	<i>NDUFAF6</i>	<i>Intrónica</i>	La proteína codificada desempeña un papel importante en el ensamblaje del complejo I (NADH-ubiquinona oxidoreductasa) de la cadena respiratoria mitocondrial a través de la regulación de la biogénesis de la subunidad ND1.	SÍ	Alzheimer Medición de APOA1
9	rs1434870	0.3924	1.57X10 ⁻⁵	<i>CAAPI</i>	<i>Intergénica</i>	Participa en la regulación negativa de la actividad de la endopeptidasa de tipo cisteína involucrada en la vía de señalización apoptótica.	NO	-
				<i>TUSC1</i>		-	-	
9	rs4978055	0.3927	2.43X10 ⁻⁵	<i>CAAPI</i>	<i>Intergénica</i>	Participa en la regulación negativa de la actividad de la endopeptidasa de tipo cisteína involucrada en la vía de señalización apoptótica.	NO	-
				<i>TUSC1</i>		-	-	
12	rs73220423	1.998	5.38X10 ⁻⁶	<i>C12orf49</i>	<i>Intergénica</i>	Involucrado en la regulación positiva de la vía SREBF en Golgi	NO	Medición Apolipoproteína A1
				<i>RNFT2</i>		Se prevé que activa la actividad de la proteína ligasa de ubiquitina. Se prevé que participe en la regulación positiva de la vía ERAD y la ubiquitinación de proteínas.		-

12	rs10841337	0.5048	3.65X10 ⁻⁵	<i>AEBP2</i>	<i>Intrónica</i>	AEBP2 puede regular la migración y el desarrollo de las células de la cresta neural a través del mecanismo epigenético mediado por PRC2	NO	Medición de ovillos neurofibrilares Medición de PHF-tau
13	rs34820801	2.438	2.69X10 ⁻⁵	<i>ATP12A</i>	<i>Intergénica</i>	Subunidad catalítica de una bomba ATPasa H ⁺ /K ⁺ y/o ATPasa Na ⁺ /K ⁺ que transporta iones K ⁺ a cambio de iones Na ⁺ y/o H ⁺ a través de la membrana apical de las células epiteliales	SÍ	Presión arterial sistólica y diastólica.
				<i>RNF17</i>		Parece estar involucrado en la regulación de la actividad transcripcional de MYC.		Accidente cerebrovascular isquémico en la hipertensión
14	rs7150804	2.483	2.22X10 ⁻⁹	<i>EML1</i>	<i>Intrónica</i>	Modula el ensamblaje y la organización del citoesqueleto de microtúbulos y probablemente desempeña un papel en la regulación de la orientación del huso mitótico y la orientación del plano de división celular. Es necesaria para la proliferación normal de células progenitoras neuronales en el cerebro en desarrollo y para el desarrollo normal del cerebro.	NO	Heterotopía de tipo cinta
20	rs4647	1.941	9.28X10 ⁻⁶	<i>PTGIS</i>	<i>Intrónica</i>	Este gen codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450. Las proteínas del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos.	NO	Esquizofrenia

Tabla 10 Comparativa de las frecuencias alélicas en las 5 poblaciones continentales.

SNP	GEN	CASOS ELA	CONTROLES	FREQ AMR	FREQ EUR	FREQ AFR	FREQ EAS	FREQ SAS
<i>rs188837995</i>	<i>TNFRSF8</i> <i>TNFRSF1B</i>	G= 0.62 T=0.38	G= 0.7711 T=0.2289	G=0.862 T=0.138	G=0.9930 T=0.0070	G=1.0000 T=0.0000	G=1.0000 T=0.0000	G=0.994 T=0.006
<i>rs2821248</i>	<i>NEGR1</i>	A= 0.872 G= 0.128	A =0.93804 G= 0.06196	A=0.902 G=0.098	A=0.814 G=0.1859	A=0.8215 G=0.1785	A=0.9871 G=0.0129	A=0.970 G=0.030
<i>rs17230459</i>	<i>MTHFD2L</i>	C=0.572 T=0.428	C=0.6738 T=0.3262	C=0.876 T=0.124	C=0.7952 T=0.2048	C=0.9932 T=0.0068	C=0.9980 T=0.0020	C=0.926 T=0.074
<i>rs10007576</i>	<i>LINC02494</i>	T=0.428 C=0.572	T=0.3262 C=0.6738	T=0.388 C=0.612	T=0.6561 C=0.3439	T=0.2920 C=0.7080	T=0.3284 C=0.6716	T=0.440 C=0.560
<i>rs4704351</i>	<i>IQGAP2</i>	A=0.628 G=0.372	A= 0.4449 G=0.5551	A=0.431 G=0.569	A=0.2187 G=0.7813	A=0.2012 G=0.7988	A=0.6716 G=0.3284	A=0.306 G=0.694
<i>rs4704352</i>	<i>IQGAP2</i>	G=0.62 A=0.38	G=0.4398 A=0.5602	G=0.429 A=0.571	G=0.2187 A=0.7813	G=0.1710 A=0.8290	G=0.1710 A=0.8290	G=0.309 A=0.691
<i>rs10279425</i>	<i>CDK13</i>	T= 0.788 C=0.212	T= 0.6334 C=0.3666	T=0.644 C=0.356	T=0.5616 C=0.4384	T=0.8714 C=0.1286	T=0.5823 C=0.4177	T=0.703 C=0.297
<i>rs773411</i>	<i>KLHDC10</i>	C= 0.28 T=0.72	C=0.3025 T =0.6975	C=0.166 T=0.834	C=0.0905 T=0.9095	C=0.6467 T=0.3533	C=0.3145 T=0.6855	C=0.323 T=0.677
<i>rs35021315</i>	<i>NDUFAF6</i>	G=0.1516 A=0.8484	G=0.3025 A=0.6975	G=0.431 A=0.569	G=0.5646 A=0.4354	G=0.5530 A=0.4470	G=0.3165 A=0.6835	G=0.378 A=0.622
<i>rs1434870</i>	<i>CAAP1</i> <i>TUSC1</i>	C=0.5 G=0.5	C=0.3081 G=0.6919	C=0.742 G=0.258	C=0.9085 G=0.0915	C=0.9387 G=0.0613	C=0.4792 G=0.5208	C=0.720 G=0.280

<i>rs4978055</i>	CAAP1 TUSC1	G=0.5 C=0.5	G=0.3055 C=0.6945	G=0.716 C=0.284	G=0.9185 C=0.0815	G=0.8790 C=0.1210	G=0.3532 C=0.6468	G=0.726 C=0.274
<i>rs73220423</i>	SPRING1 RNFT2	C=0.52 T=0.48	C= 0.6893 T= 0.107	C=0.735 T=0.265	C=0.9463 T=0.0537	C=0.9970 T=0.0030	C=1.0000 T=0.0000	C=0.981 T=0.019
<i>rs10841337</i>	AEBP2	A=0.768 G=0.232	A=0.6308 G=0.3692	A=0.692 G=0.308	A=0.6958 G=0.3042	A=0.7050 G=0.2950	A=0.7014 G=0.2986	A=0.610 G=0.390
<i>rs34820801</i>	ATP12A RNF17	A=0.844 T= 0.156	A=0.93373 T=0.06627	A=0.883 T=0.117	A=0.8956 T=0.1044	A=0.7572 T=0.2428	A=0.9990 T=0.0010	A=0.956 T=0.044
<i>rs7150804</i>	EML1	C=0.736 G=0.264	C=0.5069 G=0.4931	C=0.318 G=0.682	C=0.2913 G=0.7087	C=0.3162 G=0.6838	C=0.0863 G=0.9137	C=0.112 G=0.888
<i>rs4647</i>	PTGIS	G=0.556 A=0.444	G=0.7035 A=0.2965	G=0.733 A=0.267	G=0.7306 A=0.2694	G=0.8752 A=0.1248	G=0.8016 A=0.1984	G=0.755 A=0.245
<i>rs729824</i>	PTGIS	T= 0.548 C= 0.452	T=0.6936 C=0.3064	T=0.710 C=0.290	T=0.7386 C=0.2614	T=0.6422 C=0.3578	T=0.7966 C=0.2034	T=0.757 C=0.243

Frecuencia (FREQ), Americanas (AMR), Europeas (EUR), Africanas (AFR), Este asiatico (EAS), Sur asiatico (SAS)

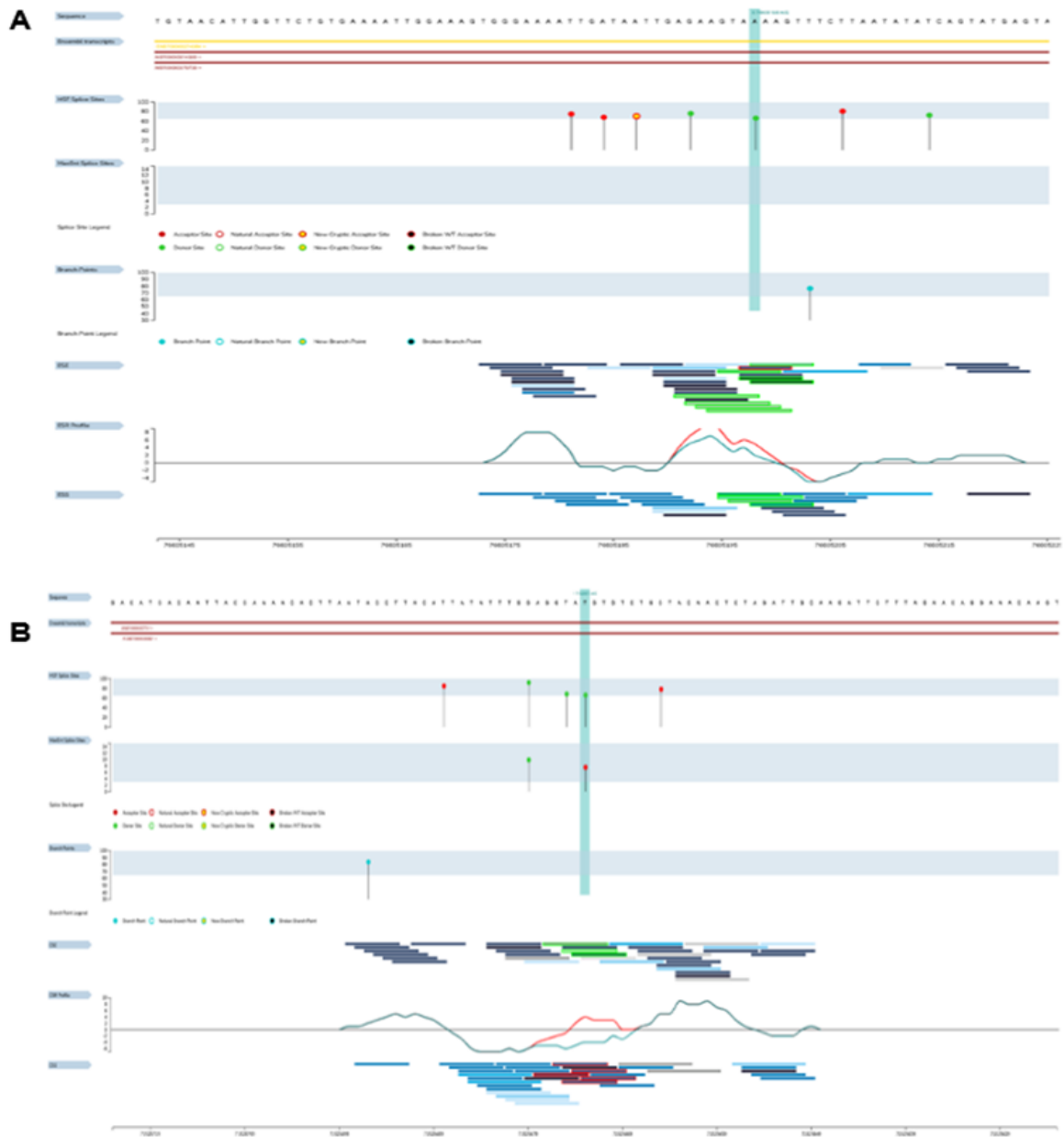


Figura 13. Análisis de Splicing de las variantes identificadas en el GWAS. A) Análisis de splicing alternativo de la variante rs4704351 del gen IQGAP2 y B) de la variante rs2821248 del gen NEGR1. Mediante estos análisis se observó que las variantes estudiadas se encuentran en un sitio aceptor (remarcado en línea celeste) asimismo, se observa que esta variante puede conducir a alteraciones en segmentos ESE y ESS (barras sombreadas en verde y roja).

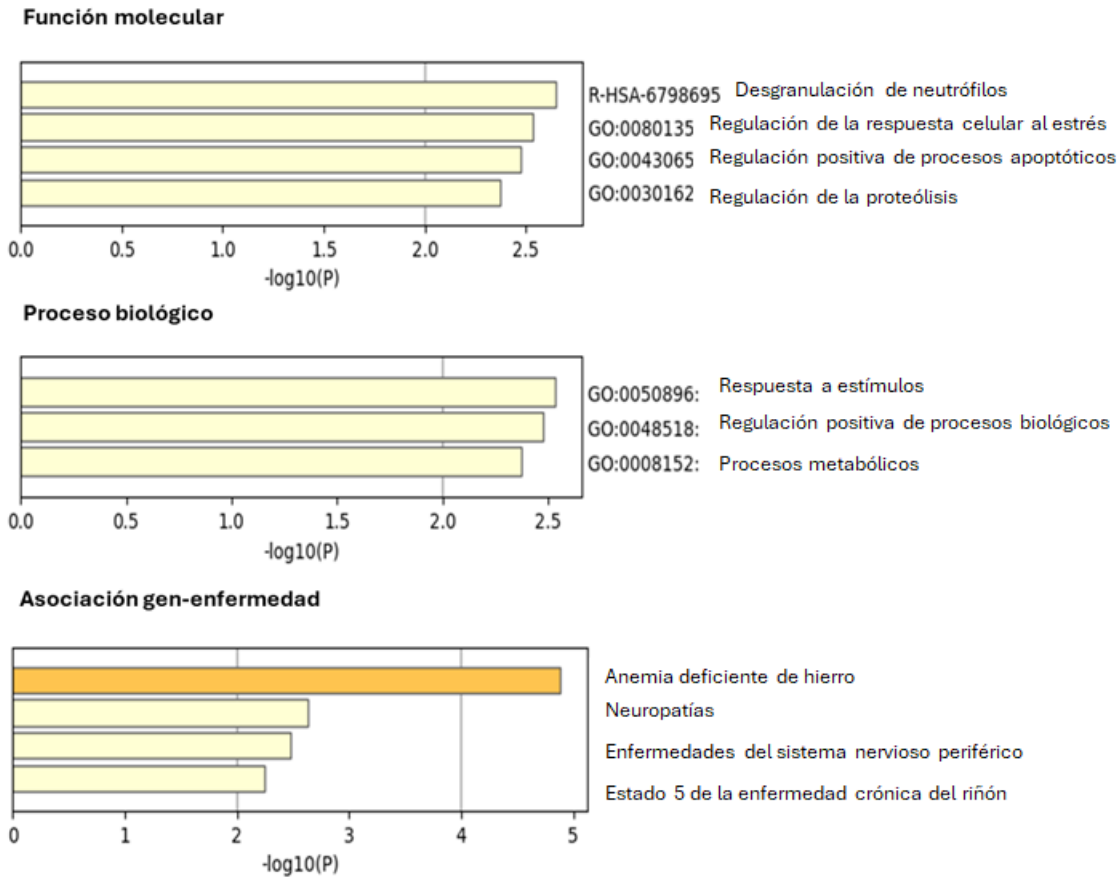


Figura 14. Ontología de genes de los hits obtenidos mediante el análisis de GWAS. De los 18 genes asociados a las 17 señales genéticas encontradas, 9 se agruparon en términos de función molecular y procesos biológicos como desgranulación de neutrófilos (*TNFRSF1B*, *CDK13*, *IQGAP2*), regulación de la respuesta al estrés (*KLHDC10*, *SPRING1*, *RNFT2*), regulación de procesos apoptóticos (*TNFRSF8*, *PTGIS*, *TNFRSF1B*). Además, se identificaron asociaciones significativas con enfermedades como anemia por deficiencia de hierro, neuropatías y enfermedades del sistema nervioso periférico.

4.4 Estimación de riesgo poligénico (PRS).

El análisis de PRS se realizó utilizando el software PLINK, partiendo de los hits bajo un modelo aditivo. Para ello, se emplearon los coeficientes β de cada variante como valores de ponderación, los cuales se detallan en la Figura 15A. Posteriormente, se evaluó mediante un modelo GLM en R la asociación entre el puntaje de PRS y el fenotipo “casos ELA”, incorporando como covariables la ancestría global (representada por los componentes principales C1 y C2) y el sexo.

A partir de este modelo, identificamos que el PRS resultó ser un predictor altamente significativo del fenotipo ($\beta = 25.01$, $p < 2 \times 10^{-16}$). De igual forma, la ancestría global mostró una asociación significativa ($p < 0.05$), mientras que el sexo no fue estadísticamente significativo ($p = 0.35$). Entre los SNPs incluidos en el cálculo del PRS, las variantes rs2821248 y rs17230459 destacaron por presentar los efectos estimados más elevados en el GWAS original ($\beta > 0.9$; $p = 3.97 \times 10^{-5}$ y 2.04×10^{-5} , respectivamente).

Adicionalmente, comparamos la distribución de los PRS entre los CASOS ELA y los CONTROLES (Figura 15B), mediante prueba de Mann–Whitney U se identificó que existe una diferencia estadísticamente significativa en la distribución del PRS entre los CASOS ELA y los CONTROLES ($p < 2.2 \times 10^{-16}$), reforzando la utilidad del PRS como herramienta discriminatoria entre ambos grupos. Específicamente, los CASOS ELA presentaron una mediana de 0.133 y un rango intercuartil (IQR, por sus siglas en inglés) de 0.089 a 0.173, mientras que los CONTROLES mostraron una mediana de 0.013 y un IQR de -0.037 a 0.062. En la Figura 15C observamos que la curva ROC indicó una capacidad de clasificación del 89.7%, asimismo se obtuvo con un punto de corte óptimo de 0.108, mediante el criterio de Youden, con una sensibilidad del 92.8% y una especificidad del 70.1%.

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de riesgo acumulado, para determinar el número de alelos de riesgo en CASOS ELA y CONTROLES para este análisis se generaron conjuntos de datos PED y MAP para cada *hit* y se construyó una matriz en una hoja de cálculo, en donde se codificaron los genotipos de acuerdo con el alelo de riesgo (Tabla 12). Como se muestra en la Figura 16, los CASOS ELA presentaron un promedio 14.19 ± 2.7 alelos de riesgo en comparación con los CONTROLES, los cuales presentaron en promedio 11.87 ± 3.07 alelos de riesgo, observando una diferencia estadísticamente significativa ($p = 3.97 \times 10^{-14}$). Estos resultados refuerzan la asociación acumulativa de los alelos de riesgo con el fenotipo de ELA en la cohorte analizada

Tabla 11. Binarización de los genotipos de acuerdo con el número de alelos de riesgo de cada hit evaluado.

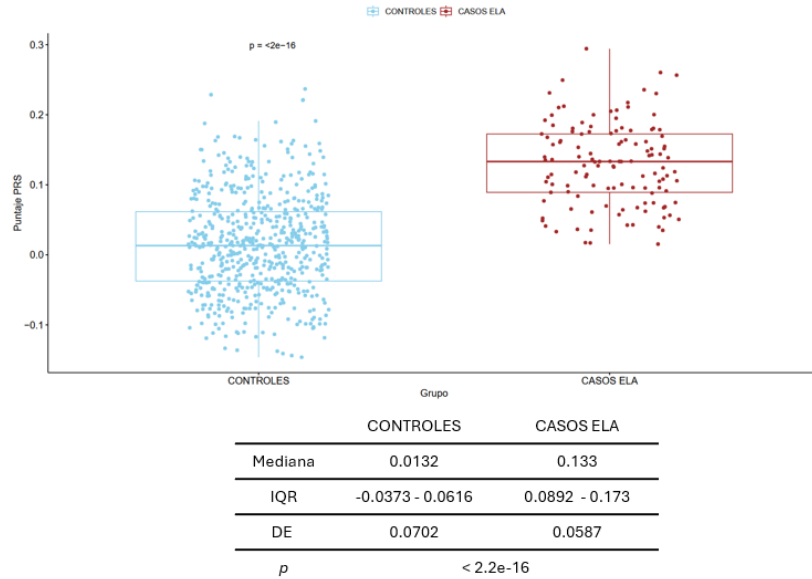
IID	rs46	rs	rs7	rs18	rs	rs1	rs1	rs47	rs47	rs77	rs1	rs350	rs49	rs14	rs1084	rs34	rs729
		71	322	8837	28	000	72	0435	0435	3411	027	2131	7805	3487	1337	8208	824
	47	50	042	995	24	757	45	1	2		942	5	5	0		01	
		80	3		8	6	9				5						
ELA1	2	2	0	0	1	1	1	2	2	1	2	2	NA	NA	1	0	2
ELA10	1	0	0	0	0	1	0	2	2	1	2	2	NA	NA	1	0	1
ELA101	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	2	1	NA	1	0	0
ELA103	1	0	0	0	0	0	1	2	2	0	1	2	1	1	2	1	1
ELA104	1	0	0	2	0	0	0	1	1	1	2	2	NA	NA	2	0	1
ELA105	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	2	1	1	2	0	1
ELA106	1	0	1	1	1	1	1	2	2	0	2	2	1	1	1	0	1
ELA107	2	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	2	NA	NA	2	0	2
ELA108	1	1	1	0	0	0	0	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1
ELA109	1	2	0	1	0	1	2	2	2	2	1	1	NA	NA	1	0	1
ELA11	1	0	0	0	0	1	0	1	1	2	2	2	1	1	2	0	1
ELA110	1	0	1	1	0	1	0	2	2	1	1	2	1	1	2	0	1

NA indica información faltante.

A

SNP	β
rs188837995	0.661
rs2821248	0.983
rs10007576	0.629
rs17230459	0.901
rs4704351	0.664
rs4704352	0.652
rs773411	0.703
rs10279425	0.712
rs35021315	0.815
rs4978055	0.935
rs1434870	0.935
rs10841337	0.684
rs73220423	0.692
rs34820801	0.891
rs7150804	0.909
rs4647	0.663
rs729824	0.625

B



C

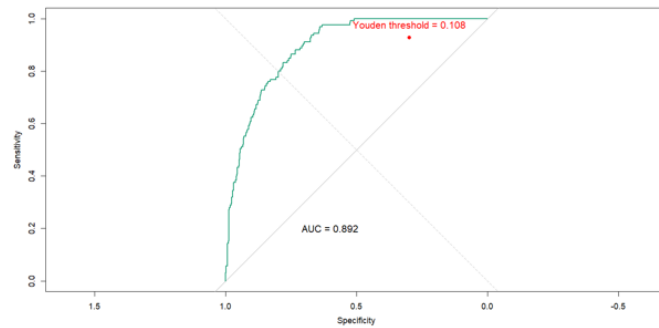


Figura 15. Comparativa de la estimación del puntaje de PRS entre CASOS ELA y CONTROLES. A) Tabla con los SNPs incluidos en el modelo aditivo, junto con sus coeficientes derivados del modelo de regresión logística. B) Comparación de la distribución del PRS entre CASOS ELA y CONTROLES. Se observó una diferencia significativa en las medianas (0.133 vs 0.0132, respectivamente), evaluada mediante una prueba de Mann–Whitney U ($p < 2.2 \times 10^{-16}$). C) Curva ROC correspondiente al modelo logístico para predicción de CASOS ELA a partir del PRS. Se obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.897. El umbral óptimo de clasificación (Youden) fue 0.108, con una sensibilidad de 92.8% y una especificidad de 70.1%. Rango intercuartil (IQR).

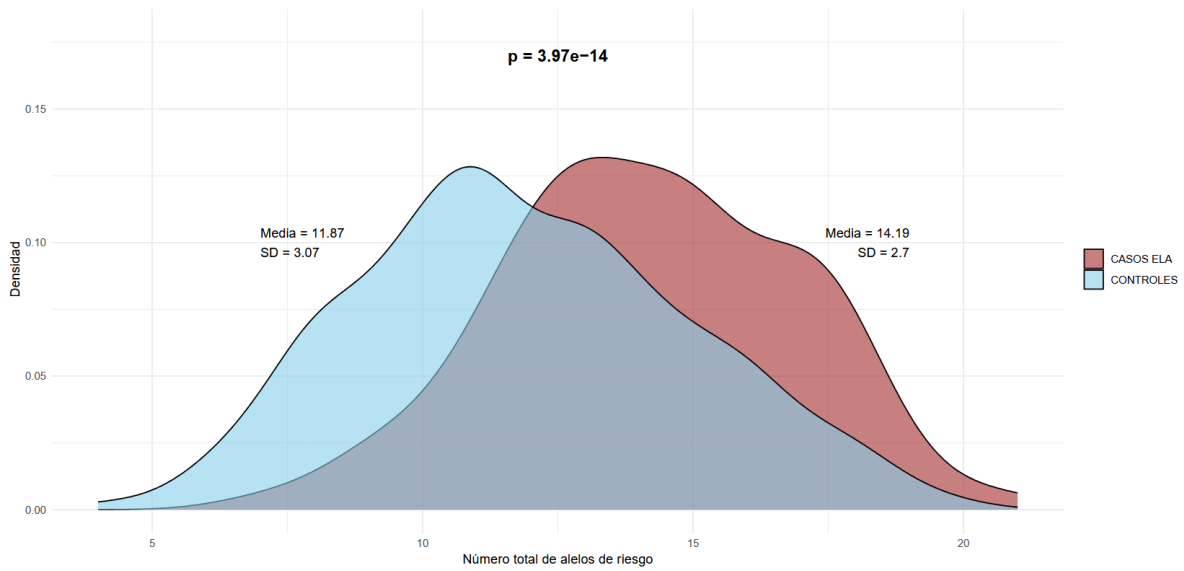


Figura 16. Distribución del número de alelos de riesgo en los CASOS ELA y los CONTROLES. La gráfica muestra la densidad del número acumulado de alelos de riesgo para 17 SNPs obtenidos mediante el GWAS, comparando los grupos de CASOS ELA y CONTROLES.

5. Discusión.

La ELA es un trastorno neurodegenerativo de inicio tardío con amplia heterogeneidad clínica, patológica y genética, con afectaciones multisistémicas. Este trastorno es más frecuente en poblaciones de ancestría europea y por consecuencia, la mayoría de los reportes publicados a la fecha han sido en individuos de tales poblaciones. Sin embargo, en los últimos años se ha observado que existen problemas relacionados con la transferibilidad de los resultados de los estudios genómicos entre poblaciones, como las asiáticas y las latinoamericanas. Es por ello que en este trabajo nos centramos en estudiar la composición ancestral de un grupo de pacientes mexicanos con ELA e identificar variantes genéticas asociadas al desarrollo y susceptibilidad de la enfermedad.

Para caracterizar la composición genética de los individuos incluidos en el estudio, realizamos un análisis de MDS (Figura 9), mediante el cual observamos que los CASOS ELA y CONTROLES, mostraron una alta proximidad genética además de presentar mayor cercanía genética respecto a las poblaciones AMR 1KG, NAT y EUR 1KG. Aunque los componentes 1 y 2 explican solo el 12.25% de la variabilidad genética, esta representación fue suficiente para evidenciar que los CASOS ELA y los CONTROLES no presentan agrupamientos genéticos diferentes a lo esperado. De manera interesante, pese a esta proximidad genética se identificó que los casos CASOS ELA y los CONTROLES presentan diferencias significativas en los componentes americano ($p=0.021$) y europeo ($p=0.010$), lo que sugiere que la ancestría podría tener un impacto en la susceptibilidad de la enfermedad. De la misma forma, al comparar las proporciones de ancestría de los estados más representativos de nuestra muestra con los datos del biobanco mexicano, identificamos que, de igual forma, existían diferencias significativas en las ancestrías americana ($p=0.0288$) y europea ($p=0.0229$). Sin embargo, estas diferencias pueden deberse a la diferencia entre el tamaño de las muestras comparadas, por lo que este último dato debe ser tomado con cautela.

Posteriormente condujimos un análisis de GWAS a partir de una regresión logística, para el cual evaluamos un total de 398,455 SNPs, identificando 17 SNPs, denominados “hits”, 16 con valor de significancia menor a 5×10^{-5} , y uno con valor de significancia menor a 5×10^{-8} . Para estimar la robustez de las asociaciones identificadas, se llevó a cabo un análisis de poder

estadístico para cada uno de los "hits" en el GWAS, asumiendo un MAF de 0.05 y empleando los *OR* observados (Tabla 9). El poder estadístico calculado fue, en su mayoría, inferior al 30%, lo cual refleja una baja probabilidad de detectar asociaciones verdaderas con el tamaño muestral empleado (125 casos y 582 controles) bajo un umbral de significancia obtenido ($p < 5 \times 10^{-5}$). Sin embargo, pese a esto, se decidió investigar si las asociaciones obtenidas podían estar relacionadas con la ELA.

Dentro de los SNPs asociados mediante el estudio de GWAS identificamos dos variantes (rs4704352 y rs4704351) en el gen *IQGAP2*, el cual previamente había sido identificado en un estudio de GWAS conducido por Dunckley, T., et al. (2007), quien trabajó con una cohorte multiétnica de 1152 individuos con la ELA esporádica, identificando a la variante rs4704336 en este gen, con una significancia estadística de $p = 4 \times 10^{-4}$ para individuos "no blancos" (en esta categoría los autores incluían a individuos latinos, afroamericanos y asiáticos), mientras que para los "individuos blancos" (individuos euroamericanos) el valor de significancia fue de $p = 0.006$.

Con el fin de establecer una posible relación entre las variantes identificadas en nuestro estudio y la previamente reportada, analizamos el desequilibrio de ligamiento entre rs4704351/rs4704352 y rs4704336, observando que no se encuentran en desequilibrio ($R^2 = 0.093$, $D' = 0.421$). Adicionalmente, hicimos una comparativa entre las frecuencias alélicas de estas variantes y las poblaciones continentales del proyecto de 1000 genomas, encontrando que la variante rs4704336 es prevalente en individuos europeos (A: 51%, G: 49%) y en poblaciones americanas (A: 34%, G: 66%); mientras que la variante rs4704351 es más frecuente en poblaciones del este de Asia (A: 67%, G: 33%), donde presentan frecuencias alélicas muy similares a las encontradas en los CASOS ELA (A: 62.8%, G: 37.2%), así como en los individuos peruanos (A: 64.7%, G: 35.3%), lo que sugiere que esta variante puede estar influenciada por la ancestría amerindia.

Estos patrones poblacionales y las diferencias en las frecuencias alélicas entre las variantes rs4704336 y rs4704351 no sólo sugieren la presencia de ancestría diferenciada, sino que también refuerzan el interés en explorar el posible rol funcional del gen en el que se encuentran. En este sentido, el gen *IQGAP2* (ubicado en el locus 5q13.3) codifica para la proteína tipo 2 activada por GTPasa que contiene motivos IQ (*IQGAP2*). Esta es una proteína

de andamiaje citoplasmática (Fusco DN. et al 2013) de 1575 aa, la cual se expresa principalmente en hígado, pero también en páncreas y eritrocitos (White CD, et al., 2009; Wu C. et al., 2009). IQGAP2 es considerado un gen supresor de tumores, debido a su baja expresión en casos de carcinoma hepatocelular humano (Liao YL, et al. 2008; White CD et al., 2010). Esta proteína ha sido asociada con múltiples funciones como: la polarización de la actina, la motilidad y la adhesión celular (Logue JS et al., 2011).

Adicionalmente, Katdare K. A. et al., (2025), describen que IQGAP2 puede modular las dinámicas del sistema inmune en la barrera hematoencefálica (BHE), en donde a partir de estudios en modelos animales demostraron que la pérdida de IQGAP2 aumenta la infiltración de leucocitos periféricos en el SNC en condiciones de homeostasis e inflamación. Asimismo, observaron que las células endoteliales cerebrales (CEC) deficientes de este gen muestran una marcada firma inflamatoria, que incluye una amplia regulación positiva de los receptores de adhesión y de la maquinaria de procesamiento de antígenos. Además, llamativamente a través de análisis realizados a partir de tejidos humanos también se observó que una reducción de IQGAP2 en el hipocampo puede estar asociada con la enfermedad de Alzheimer.

Por otra parte, el SNP con mayor nivel de significancia asociado con la ELA en nuestro estudio fue el *rs7150804* ($p=2.2 \times 10^{-9}$), el cual es una variante intrónica del gen *EML1*. Este gen codifica para la proteína 1 asociada a microtúbulos del equinodermo humano (*EML1*). Se ha visto que esta proteína modula el ensamblaje y la organización del citoesqueleto de microtúbulos y se cree que participa en la regulación de la orientación del huso mitótico y la orientación del plano de división celular, además, se considera como una proteína necesaria para la proliferación normal de células progenitoras neuronales en el cerebro en desarrollo y para el desarrollo normal del cerebro (*EML1*, s.f.).

Sin embargo, al analizar las frecuencias alélicas observamos que los individuos en nuestra cohorte, tanto COSOS ELA como CONTROLES presentaban frecuencias alélicas elevadas en comparación con las poblaciones continentales, siendo las frecuencias de las poblaciones EUR (C:0.2913 G:0.7087) y AFR (C:0.3162 G:0.6838) las más comparables a la de nuestra cohorte. Estas diferencias podrían indicar que la variante se encuentra enriquecida en la

población mexicana, posiblemente como resultado de la estructura genética particular de esta población o del efecto de la deriva génica sobre segmentos ancestrales específicos.

Adicionalmente analizamos si los *hits*, podrían interactuar entre sí, identificando que los SNPs rs4978055 y rs1434870 mostraron una interacción estadísticamente significativa ($\chi^2=18.74$; $p=1.5 \times 10^{-5}$). Sin embargo, consideramos que esta interacción se debe a que podrían estar dentro de un mismo bloque haplotípico.

Posteriormente, empleando los genes donde se encontraban las señales (en el caso de las variantes intrónicas) o en su defecto, los genes que las flanqueaban (para variantes intergénicas), se llevó a cabo un análisis de ontología de genes (Figura 5) mediante la plataforma de *Metascape*, en donde identificamos que en la categoría de función molecular, el proceso más enriquecido fue la desgranulación de neutrófilos, la cual se relaciona con estados de inflamación crónica (Wang J, et al., 2017; Borregaard N et al., 2007), relacionándolo altamente con la progresión de la ELA (Murdock et al., 2017).

La desgranulación de neutrófilos es un proceso mediante el cual los granulocitos liberan moléculas citotóxicas a partir de los gránulos secretores (Szöör, Á., et al. 2010), donde los componentes principales de estas partículas son enzimas, como MPO, NE, lactoferrina y metaloproteinasas (MMP) (Amulic B et al. 2012). Los neutrófilos cuentan con tres principales tipos de gránulos citoplasmáticos: los gránulos primarios o azurófilos, los cuales son los más grandes y se forman tempranamente, estos gránulos contienen proteínas proteolíticas y bactericidas, entre ellas MPO, NE y arginasa-1; y los gránulos secundarios o específicos y los terciarios o gelatinosos que contienen enzimas relacionadas con la degradación y regulación de la matriz extracelular (MEC), como la lactoferrina, la proteína de transporte de lípidos asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y las MMP (Sheshachalam A, et al., 2014) (Figura 21).

Por ejemplo, se ha visto que las proteínas MPO las cuales se encargan de convertir H_2O_2 y Cl^- en H_2O y ácido hipocloroso (HOCl) (Ali I. et al., 2019), esta proteína se ha observado que puede mediar la neurodegeneración mediante diferentes mecanismos como: 1) Estrés oxidativo, debido a que el HOCl es altamente oxidante puede inducir un daño grave a las NM (Cao, W., & Fan, D. 2023); 2) Alteración de la BHE, un proceso que ocurre en etapas tempranas de la ELA, aunque también se reconoce que la hiperpermeabilidad de la BHE, la

cual se asocia con la degeneración de las NM es un proceso que ocurre en etapas tardías de la enfermedad (Maiuolo J. et al., 2018) en donde se ha observado que los agentes oxidantes derivados de MPO, como el ácido hipotiocianoso (HOSCN), pueden alterar la homeostasis de la BHE de las CEC de manera in vitro (van Leeuwen E. et al., 2022); 3) Inducción de la liberación de citocinas inflamatorias, donde se ha observado que el HOCl puede difundirse a través de la membrana celular e induce a la modificación de las proteínas (Hawkins CL. 2020) así como en la regulación de la apoptosis celular (Vile GF. et al., 1998); 4) Alteración del metabolismo energético, la MPO/HOCl disminuye los niveles intracelulares de NAD, lo que reduce la respiración mitocondrial, lo que conlleva a una disminución de la producción de ATP, NAD y glutatión (Vissers MC & Winterbourn CC. 1995). De la misma forma se ha visto que el HOCl en altas concentraciones también puede inducir alteraciones en el metabolismo energético (Prütz WA. 1996); y 5) Degeneración axonal, en donde se ha observado que el HOSCN puede actuar como mediador en la necroptosis (Bozonet SM. et al., 2023), que también contribuye a la degeneración axonal en la ELA (Ito Y. et al., 2016).

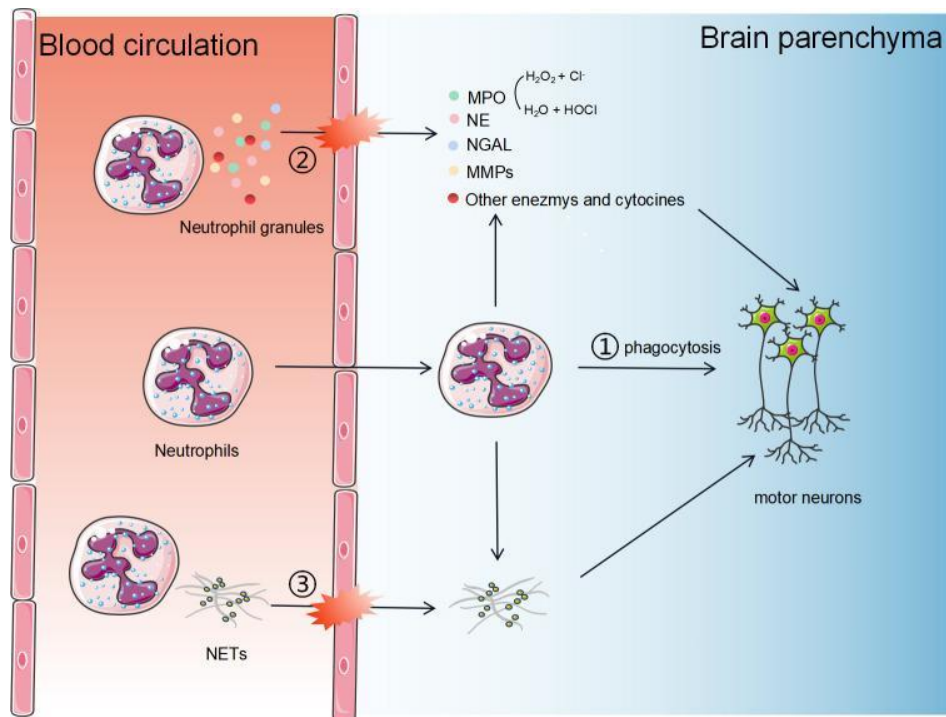


Figura 17. Desgranulación de neutrófilos y su implicación en los procesos de neurodegeneración. Tomado de Cao W and Fan D (2023).

De manera adicional, en los últimos años se ha estudiado el posible vínculo entre las poblaciones de neutrófilos y la ELA, en donde Murdock et al., (2017) identifica que el

aumento temprano en el conteo de las poblaciones de neutrófilos estaba asociado con una progresión más rápida de las ELA, lo cual veían reflejado en cambios en las puntuaciones de la ALSFRS-R. Esto contrasta con lo reportado por Cui C. et al. (2022) quienes mencionan que las poblaciones de neutrófilos aumentaban de manera gradual después del diagnóstico de ELA, además de correlacionar de manera negativa estos datos con las puntuaciones del ALSFRS-R, concluyendo en que no existía una asociación entre los cambios de las poblaciones de neutrófilos y la progresión de la ELA.

Por otro lado, McGill RB et al., (2020) observaron un aumento significativo en la expresión de CD16, un marcador de estrés oxidativo y actividad fagocítica de los neutrófilos (Chinda D, et al., 2003) en la superficie de estos, donde los investigadores asocian este aumento de expresión de CD16 con la progresión de la enfermedad, debido a que lo vinculan con un estado altamente activado de los neutrófilos en casos de ELA de progresión rápida.

Y de la misma forma, Murdock et al. (2021) realizaron un estudio en el que analizaron la asociación entre los recuentos de neutrófilos iniciales y la supervivencia de los individuos con ELA, donde observaron que el aumento en las poblaciones de neutrófilos se asocian con una supervivencia reducida en los individuos con ELA, así mismo, observaron que esto podría depender del sexo, con un riesgo más alto en las mujeres, lo que sugiere un papel potencial de las hormonas sexuales en la actividad de los neutrófilos. Sin embargo, un análisis de aleatorización mendeliana conducido por Li C. et al (2020) con el fin de identificar las relaciones causales entre los neutrófilos y la incidencia de la ELA mostró que el aumento de neutrófilos estaba relacionado con un riesgo reducido de ELA.

A continuación, llevamos a cabo el análisis de PRS mediante el cual identificamos que este parámetro es un buen predictor del fenotipo de CASOS ELA ($\beta=25.01$, $p<2 \times 10^{-16}$), además, mediante una comparativa entre la distribución de los valores de PRS observamos que existían diferencias estadísticamente significativas entre los CASOS ELA y los CONTROLES ($p < 2.2 \times 10^{-16}$), lo que respalda su utilidad discriminativa. Adicionalmente, evaluamos la capacidad de predicción de nuestro modelo mediante una curva ROC, obteniendo un AUC de 0.869 con un punto de corte óptimo de 0.108, determinado mediante el criterio de Youden. A este umbral, el modelo alcanzó una sensibilidad del 92.8%, lo que indica que fue capaz de identificar correctamente a la mayoría de los individuos con ELA, y

una especificidad del 70.1%, lo que representa una tasa razonable de clasificación correcta de individuos sin la enfermedad. Cabe destacar que se ha establecido que valores de AUC en el rango de $0.8 \leq AUC < 0.9$ pueden tener una utilidad clínica considerable. En contraste, valores de AUC por debajo de 0.80, aun cuando sean estadísticamente significativos, se interpretan como indicativos de una utilidad clínica muy limitada del modelo (Çorbacioğlu, Ş. K., & Aksel, G. 2023; White, N. et al. 2023). Complementariamente, el análisis de riesgo acumulado mostró que los CASOS ELA presentaron una mayor carga de alelos de riesgo en comparación con los CONTROLES (14.19 ± 2.70 vs. 11.87 ± 3.07), diferencia que también fue estadísticamente significativa ($p=3.97 \times 10^{-14}$). En conjunto, estos resultados sugieren que los SNPs incluidos en el modelo podrían representar buenos candidatos para estudios posteriores de validación funcional o replicación en otras cohortes.

Estos hallazgos respaldan la utilidad del PRS no solo como una herramienta predictiva, sino también como una vía para priorizar variantes genéticas con implicaciones funcionales relevantes. Al integrar los resultados del GWAS, que identificaron señales en genes previamente relacionados con la ELA y enfermedades neurodegenerativas afines, con los patrones de riesgo acumulado observados, es posible establecer un puente entre la carga genética y los mecanismos moleculares potenciales involucrados en la fisiopatología de la enfermedad. En este sentido, la exploración funcional de variantes específicas cobra mayor relevancia, especialmente aquellas con efectos potenciales sobre la expresión o procesamiento del ARN, como el caso de rs4704351 en IQGAP2, cuya implicación podría extenderse hacia rutas inmunológicas y neuroinflamatorias clave en la progresión de la ELA.

Por otra parte, aunque la variante rs2821248 no ha sido reportada previamente en estudios de asociación con ELA, su gen relacionado, NEGR1, ha sido vinculado en diversos GWAS con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, especialmente en poblaciones de origen chinos Han (Ni et al., 2018). Además, estudios en modelos murinos han demostrado que la subexpresión de NEGR1 genera alteraciones en el desarrollo cerebral, incluyendo desorganización cortical y anomalías en las espinas dendríticas (Szczerkowska et al., 2018). Este gen también ha sido asociado con la integridad de la sustancia blanca en individuos sanos, lo cual sugiere que variantes funcionales en NEGR1 podrían afectar la arquitectura cerebral. Dichas alteraciones se han observado en pacientes con enfermedad de Alzheimer

(Salluzzo et al., 2023) y también se han documentado en otras enfermedades neurodegenerativas como la ELA (Li et al., 2023; Chen et al., 2021), lo que plantea la posibilidad de que estos dos trastornos compartan mecanismos patológicos convergentes.

Finalmente, es importante destacar que este estudio representa el primero de su tipo realizado en México para caracterizar variantes genéticas asociadas a la ELA. No obstante, presenta algunas limitaciones, entre ellas el tamaño reducido de la muestra, lo cual disminuyó el poder estadístico para detectar asociaciones más robustas. Además, la ausencia de una cohorte independiente impide validar de forma externa los resultados obtenidos. A pesar de ello, la coherencia biológica observada y la identificación de variantes en genes previamente relacionados con la enfermedad sugieren que los hallazgos podrían representar asociaciones genuinas. En conjunto, este trabajo ofrece una base inicial para explorar los posibles mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de ELA en población mexicana y plantea la necesidad de realizar futuros estudios con mayor resolución que permitan esclarecer cómo estas variantes influyen en el fenotipo clínico.

6. Conclusión

En este trabajo se analizó la composición ancestral de un grupo de pacientes mexicanos con ELA a partir del cual se identificó que los principales componentes genéticos de los individuos estudiados son la ancestría americana y la europea, las cuales se encontraban estadísticamente diferenciadas entre los CASOS ELA y los CONTROLES, lo que podría sugerir un posible papel de la ancestría en la susceptibilidad a la enfermedad.

A través del análisis de GWAS, se identificaron 17 SNPs asociados con la ELA, de los cuales, uno alcanzó significancia estadística. No obstante, se detectaron señales en un gen previamente asociado con ELA en poblaciones no blancas, así como en cuatro genes vinculados anteriormente con enfermedad de Alzheimer y en uno relacionado con características etiopatogénicas de la ELA. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de mecanismos neurodegenerativos compartidos entre ambas enfermedades. Adicionalmente, el análisis de ontología genética reveló procesos biológicos relevantes como la desgranulación de neutrófilos y alteraciones en el sistema nervioso periférico, consistentes con manifestaciones típicas de la ELA.

Por otro lado, el análisis de riesgo acumulado reveló que los CASOS ELA presentan, en promedio, una mayor cantidad de alelos de riesgo en comparación con los CONTROLES, lo que sugiere una mayor carga genética asociada a la enfermedad. Así mismo se identificó que el PRS permite discriminar de forma significativa entre CASOS ELA y CONTROLES, mostrando una capacidad predictiva robusta. Estos resultados sugieren que los SNPs identificados, aunque la mayoría no alcanzó umbrales estrictos de significancia, podrían representar variantes relevantes para el riesgo de ELA en nuestra población, y constituyen candidatos prometedores para estudios de validación y caracterización funcional.

Finalmente, los hallazgos obtenidos a partir de este estudio resaltan la importancia de conducir estudios poblacionales para caracterizar la arquitectura genética de la población y explorar posibles biomarcadores de la enfermedad. De igual manera, estos resultados podrían ayudar a presentar una mayor comprensión de las bases genéticas de la ELA en nuestra población, así como, servir de referencia para futuras investigaciones, dirigidas a validar variantes genéticas en cohortes más amplias, junto con la integración de estudios clínicos y

funcionales, lo cual será clave para evaluar la posible aplicación de estos marcadores en estrategias de prevención y tratamientos personalizados.

7. Referencias

- Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., Shaw, P. J., Simmons, Z., & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17071. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>
- Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):1918-1929. doi: 10.1111/ene.14393. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32526057; PMCID: PMC7540334.
- Wolfson, C., Gauvin, D. E., Ishola, F., & Oskoui, M. (2023). Global Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Neurology*, 101(6), e613–e623. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207474>
- Amado, D. A., & Davidson, B. L. (2021). Gene therapy for ALS: A review. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 29(12), 3345–3358. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.04.008>
- Zhang, K., Donnelly, C. J., Haeusler, A. R., Grima, J. C., Machamer, J. B., Steinwald, P., Daley, E. L., Miller, S. J., Cunningham, K. M., Vidensky, S., Gupta, S., Thomas, M. A., Hong, I., Chiu, S. L., Haganir, R. L., Ostrow, L. W., Mejzini, R., Flynn, L. L., Pitout, I. L., Fletcher, S., Wilton, S. D., & Akkari, P. A. (2019). ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now?. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1310. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01310>
- Boylan K. (2015). Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurologic clinics*, 33(4), 807–830. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.001>
- Tard, C., Defebvre, L., Moreau, C., Devos, D., & Danel-Brunaud, V. (2017). Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value. *Revue Neurologique*, 173(5), 263–272. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.029>
- Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, Willey E, Ampomg MA, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Leigh PN. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*. 2009 Mar 24;72(12):1087-94. doi: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2. PMID: 19307543; PMCID: PMC2821838.
- Kiernan M.R. et al Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., Shaw, P. J., Simmons, Z., & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17071. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>
- Swinnen, B., & Robberecht, W. (2014). The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 10(11), 661–670.
- Phukan, J., Pender, N. P., & Hardiman, O. (2007). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 6(11), 994–1003. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70265-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70265-X)
- Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, Mancuso M, Gragnaniello D, Granieri E, Pugliatti M, Di Lorenzo F, Koch G. Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 21;24(14):11732. doi: 10.3390/ijms241411732. PMID: 37511491; PMCID: PMC10380352.
- Burrell, J. R., Kiernan, M. C., Vucic, S., & Hodges, J. R. (2011). Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*, 134(Pt 9), 2582–2594. <https://doi.org/10.1093/brain/awr195>
- Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chiò, A., Mitchell, D., Swingler, R. J., Millul, A., Benn, E., Beghi, E., & EURALS (2010). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(4), 385–390. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.183525>
- Marin, B., Boumédiène, F., Logroscino, G., Couratier, P., Babron, M. C., Leutenegger, A. L., Copetti, M., Preux, P. M., & Beghi, E. (2017). Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *International journal of epidemiology*, 46(1), 57–74. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw061>
- Henning, F., Heckmann, J. M., Naidu, K., Vlok, L., Cross, H. M., & Marin, B. (2021). Incidence of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis in South Africa: a 4-year prospective study. *European journal of neurology*, 28(1), 81–89. <https://doi.org/10.1111/ene.14499>

- Sajjadi, M., Etemadifar, M., Nemati, A., Ghazavi, H., Basiri, K., Khoundabi, B., Mousavi, S. A., Kabiri, P., & Maghzi, A. H. (2010). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Isfahan, Iran. *European journal of neurology*, 17(7), 984–989. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02972.x>
- Doi, Y., Atsuta, N., Sobue, G., Morita, M., & Nakano, I. (2014). Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Journal of epidemiology*, 24(6), 494–499. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140059>
- Kihira, T., Yoshida, S., Kondo, T., Iwai, K., Wada, S., Morinaga, S., Kazimoto, Y., Kondo, T., Okamoto, K., Kokubo, Y., & Kuzuhara, S. (2012). An increase in ALS incidence on the Kii Peninsula, 1960-2009: a possible link to change in drinking water source. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 13(4), 347–350. <https://doi.org/10.3109/17482968.2012.674140>
- Rose, L., McKim, D., Leasa, D., Nonoyama, M., Tandon, A., Bai, Y. Q., Amin, R., Katz, S., Goldstein, R., & Gershon, A. (2019). Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003-2014). *PloS one*, 14(3), e0210574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210574>
- Golby, R., Poirier, B., Fabros, M., Cragg, J. J., Yousefi, M., & Cashman, N. (2016). Five-Year Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in British Columbia (2010-2015). *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 43(6), 791–795. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.280>
- Gordon, P. H., Mehal, J. M., Holman, R. C., Rowland, L. P., Rowland, A. S., & Cheek, J. E. (2013). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis among American Indians and Alaska natives. *JAMA neurology*, 70(4), 476–480. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.929>
- Bhattacharya, R., Harvey, R. A., Abraham, K., Rosen, J., & Mehta, P. (2019). Amyotrophic lateral sclerosis among patients with a Medicare Advantage prescription drug plan; prevalence, survival and patient characteristics. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 20(3-4), 251–259. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1582674>
- Bucheli, M., Andino, A., Montalvo, M., Cruz, J., Atassi, N., Berry, J., & Salameh, J. (2014). Amyotrophic lateral sclerosis: analysis of ALS cases in a predominantly admixed population of Ecuador. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 15(1-2), 106–113. <https://doi.org/10.3109/21678421.2013.852590>
- Zapata-Zapata, C. H., Franco Dáger, E., Aguirre-Acevedo, D. C., de Carvalho, M., & Solano-Atehortúa, J. (2020). Prevalence, Incidence, and Clinical-Epidemiological Characterization of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Antioquia: Colombia. *Neuroepidemiology*, 54(3), 251–257. <https://doi.org/10.1159/000504549>
- Bettini, M., Vicens, J., Giunta, D. H., Rugiero, M., & Cristiano, E. (2013). Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in an HMO of Buenos Aires, Argentina. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 14(7-8), 598–603. <https://doi.org/10.3109/21678421.2013.808225>
- Linden-Junior, E., Becker, J., Schestatsky, P., Rotta, F. T., Marrone, C. D., & Gomes, I. (2013). Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the city of Porto Alegre, in Southern Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 71(12), 959–962. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130177>
- Caulfield, A., & Cariga, P. (2018). Incidence of motor neurone disease within MidCentral Region, New Zealand. *The New Zealand medical journal*, 131(1485), 48–51.
- Riancho, J., Gonzalo, I., Ruiz-Soto, M., & Berciano, J. (2019). ¿Por qué se degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología (English Edition)*, 34(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.001>
- Bagyinszky E, Hulme J, An SSA. Studies of Genetic and Proteomic Risk Factors of Amyotrophic Lateral Sclerosis Inspire Biomarker Development and Gene Therapy. *Cells*. 2023 Jul 27;12(15):1948. doi: 10.3390/cells12151948. PMID: 37566027; PMCID: PMC10417729.
- Abramzon, Y. A., Fratta, P., Traynor, B. J., & Chia, R. (2020). The Overlapping Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in neuroscience*, 14, 42. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00042>
- Galasko D, Salmon DP, Craig UK, et al. Clinical features and changing patterns of neurodegenerative disorders on Guam, 1997-2000. *Neurology*. 2002; 58:90–7. [PubMed:11781411]
- Yin HZ, Yu S, Hsu CI, et al. Intrathecal infusion of BMAA induces selective motor neuron damage and astrogliosis in the ventral horn of the spinal cord. *Exp Neurol*. 2014; 261:1–9. [PubMed: 24918341]

- de Jong SW, Huisman MH, Sutedja NA, et al. Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2012; 176:233–9. [PubMed: 22791740]
- Beard JD, Kamel F. Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology and survival. *Epidemiol Rev.* 2015; 37:55–70. [PubMed: 25365170]
- Qureshi MM, Hayden D, Urbinelli L, et al. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler.* 2006; 7:173–82. [PubMed: 16963407]
- Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, et al. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology.* 2003; 61:742–9. [PubMed: 14504315]
- Callaghan B, Feldman D, Gruis K, et al. The association of exposure to lead, mercury, and selenium and the development of amyotrophic lateral sclerosis and the epigenetic implications. *Neurodegener Dis.* 2011; 8:1–8. [PubMed: 20689252]
- Wang MD, Gomes J, Cashman NR, et al. A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis. *J Occup Environ Med.* 2014; 56:1235–42. [PubMed: 25479292]
- Singh G, Khurana D. Neurology of acute organophosphate poisoning. *Neurol India.* 2009; 57:11925. [PubMed: 19439839]
- Martínez Héctor R, Parada-Garza Juan Didier, Meza María Elena, González-Garza María Teresa, Moreno-Cuevas Jorge. (2014). Esclerosis lateral amiotrófica. Contribución de la Neurología Mexicana de 1998 a 2014. *Revmexneurociencia.com.* <https://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/11/Nm146-09-Escler.pdf>
- Bucheli, M. E., Campos, M., Bermudes, D. B., Chuquimarca, J. P., Sambache, K., Cheverrez, K., Niato, J. F., Montalvo, J., Andino, A., D., C. C. M., & D., P. G. M. (2012). Esclerosis Lateral Amiotrófica: Criterios de El Escorial y la Electromiografía en su Temprano Diagnóstico. *Revecutatneurol.com.* Recuperado el 14 de febrero de 2023, de <http://revecutatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/esclerosislateral.pdf>
- Martinez HR, Molina-Lopez JF, Cantu-Martinez L, Gonzalez-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, et al. Survival and clinical features in hispanic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic. Lateral Sclerosis* 2011; 12:199-205
- Price AL, Zaitlen NA, Reich D, Patterson N. 2010. New approaches to population stratification in genome-wide association studies. *Nat. Rev. Genet* 11:459–63 [PubMed: 20548291]
- Patterson N, Price AL, Reich D. 2006. Population structure and eigenanalysis. *PLOS Genet* 2(12):2074–93
- McVean G 2009. A genealogical interpretation of principal components analysis. *PLOS Genet* 5(10):e1000686 [PubMed: 19834557]
- Novembre J, Johnson T, Bryc K, Kutalik Z, Boyko AR, et al. 2008. Genes mirror geography within Europe. *Nature* 456(7218):98–101 [PubMed: 18758442]
- Hout, M. C., Papesh, M. H., & Goldinger, S. D. (2013). Multidimensional scaling. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, 4(1), 93–103. <https://doi.org/10.1002/wcs.1203>
- Tan, T., & Atkinson, E. G. (2023). Strategies for the Genomic Analysis of Admixed Populations. *Annual review of biomedical data science*, 6, 105–127. <https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-020722-014310>
- Alexander DH, Novembre J, Lange K. 2009. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res* 19(9):1655–64 [PubMed: 19648217]
- Lawson DJ, van Dorp L, Falush D. 2018. A tutorial on how not to over-interpret STRUCTURE and ADMIXTURE bar plots. *Nat. Commun* 9:3258 [PubMed: 30108219]
- Alexander DH, Lange K. 2011. Enhancements to the ADMIXTURE algorithm for individual ancestry estimation. *BMC Bioinform* 12:246
- Shriner, D., Adeyemo, A., Ramos, E. et al. Mapping of disease-associated variants in admixed populations. *Genome Biol* 12, 223 (2011). <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-5-223>
- Wang, S., Lewis, C. M., Jakobsson, M., Ramachandran, S., Ray, N., Bedoya, G., Rojas, W., Parra, M. V., Molina, J. A., Gallo, C., Mazzotti, G., Poletti, G., Hill, K., Hurtado, A. M., Labuda, D., Klitz, W., Barrantes, R., Bortolini, M. C., Salzano, F. M., Petzl-Erler, M. L., ... Ruiz-Linares, A. (2007). Genetic variation and population structure in native Americans. *PLoS genetics*, 3(11), e185. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030185>

- Silva-Zolezzi, I., Hidalgo-Miranda, A., Estrada-Gil, J., Fernandez-Lopez, J. C., Uribe-Figueroa, L., Contreras, A., Balam-Ortiz, E., del Bosque-Plata, L., Velazquez-Fernandez, D., Lara, C., Goya, R., Hernandez-Lemus, E., Davila, C., Barrientos, E., March, S., & Jimenez-Sanchez, G. (2009). Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(21), 8611–8616. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903045106>
- Moreno-Estrada, A., Gignoux, C. R., Fernández-López, J. C., Zakharia, F., Sikora, M., Contreras, A. V., Acuña-Alonzo, V., Sandoval, K., Eng, C., Romero-Hidalgo, S., Ortiz-Tello, P., Robles, V., Kenny, E. E., Nuño-Arana, I., Barquera-Lozano, R., Macín-Pérez, G., Granados-Arriola, J., Huntsman, S., Galanter, J. M., Via, M., ... Bustamante, C. D. (2014). Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science (New York, N.Y.)*, 344(6189), 1280–1285. <https://doi.org/10.1126/science.1251688>
- Singh, B., Arora, S., & Sandhu, N. (2023). Emerging trends and insights in acute flaccid myelitis: a comprehensive review of neurologic manifestations. *Infectious Diseases*, 55(10), 653–663. <https://doi.org/10.1080/23744235.2023.2228407>
- Charcot J-M. De la sclérose latérale amyotrophique. *Prog Med.* 1874;23; 24; 29:235–237. 341–232; 453–235
- Charcot, J. M., & Joffroy, A. (1869). Deux cas d'atrophie musculaire progressive: avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. V. Masson.
- Tyler HR, Shefner J. Amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 1991. pp. 169–215.
- Aran FA. Recherches sur une maladie non encore décrite du systemé musculaire (atrophie musculaire progressive) *Arch Gen Med.* 1850;14:5–35. 172–214. Duchenne de Boulogne GB. Recherches électro-physiologiques et thérapeutiques. *Comp Rend Seances Acad Sci.* 1851;32:506.
- Cruveilhier J. Sur le paralysie musculaire, progressive, atrophique. *Bull Acad Med.* 1853;18:490–501. 546–583.
- Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: Early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle & Nerve.* 2000;23:336–343. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200003)23:3<336::aid-mus4>3.0.co;2-l
- Rowland LP. How Amyotrophic Lateral Sclerosis Got Its Name: The Clinical-Pathologic Genius of Jean-Martin Charcot. *Arch Neurol.* 2001;58:512–515. doi: 10.1001/archneur.58.3.512
- Fusco DN, Brisac C, John SP, Huang YW, Chin CR, Xie T, et al. A genetic screen identifies interferon-alpha effector genes required to suppress hepatitis C virus replication. *Gastroenterology* 2013;144:1438-49, 1449 e1-9.
- White CD, Brown MD, Sacks DB. IQGAPs in cancer: a family of scaffold proteins underlying tumorigenesis. *FEBS Lett* 2009;583:1817-24.
- Wu C, Orozco C, Boyer J, Leglise M, Goodale J, Batalov S, et al. BioGPS: an extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources. *Genome Biol* 2009;10:R130
- Liao YL, Sun YM, Chau GY, Chau YP, Lai TC, Wang JL, et al. Identification of SOX4 target genes using phylogenetic footprinting-based prediction from expression microarrays suggests that overexpression of SOX4 potentiates metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2008;27:5578-89.
- White CD, Khurana H, Gnatenko DV, Li Z, Odze RD, Sacks DB, et al. IQGAP1 and IQGAP2 are reciprocally altered in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010;10:125
- Chiariello CS, LaComb JF, Bahou WF, Schmidt VA. Ablation of Iqgap2 protects from diet-induced hepatic steatosis due to impaired fatty acid uptake. *Regul Pept* 2012;173:36-46.
- Vaitheesvaran B, Hartil K, Navare A, Zheng, P OB, Golden A, et al. Role of the tumor suppressor IQGAP2 in metabolic homeostasis: Possible link between diabetes and cancer. *Metabolomics* 2014;10:920-937.
- Logue JS, Whiting JL, Scott JD. Sequestering Rac with PKA confers cAMP control of cytoskeletal remodeling. *Small GTPases* 2011;2:173-176.
- *IQGAP2*. (s. f.). Genecards. Recuperado 7 de marzo de 2025, de <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IQGAP2>
- Katdare, K. A., Kjar, A., O’Brown, N. M., Neal, E. H., Sorets, A. G., Shostak, A., Romero-Fernandez, W., Kwiatkowski, A. J., Mlouk, K., Kim, H., Cowell, R. P., Schwensen, K. R., Carvajal Tapia, C. O., Venslovaite, G., Horner, K. B., Wilson, J. T., Schrag, M. S., Megason, S. G., & Lippmann, E. S.

- (2025). IQGAP2 regulates blood-brain barrier immune dynamics. *iScience*, 28(3), 111994. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.111994>
- Dunckley, T., Huentelman, M. J., Craig, D. W., Pearson, J. V., Szelinger, S., Joshipura, K., ... Stephan, D. A. (2007). Whole-Genome Analysis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 357(8), 775–788. doi:10.1056/nejmoa070174
 - *EML1*. (s. f.). Genecards. Recuperado 25 de marzo de 7d. C., de <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=EML1&keywords=EML1>
 - Jansen, P. R., Watanabe, K., Stringer, S., Skene, N., Bryois, J., Hammerschlag, A. R., de Leeuw, C. A., Benjamins, J. S., Muñoz-Manchado, A. B., Nagel, M., Savage, J. E., Tiemeier, H., White, T., 23andMe Research Team, Tung, J. Y., Hinds, D. A., Vacic, V., Wang, X., Sullivan, P. F., van der Sluis, S., ... Posthuma, D. (2019). Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nature genetics*, 51(3), 394–403. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0333-3>
 - Boentert M. (2019). Sleep disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis: current perspectives. *Nature and science of sleep*, 11, 97–111. <https://doi.org/10.2147/NSS.S183504>
 - Ni, H., Xu, M., Zhan, G. L., Fan, Y., Zhou, H., Jiang, H. Y., Lu, W. H., Tan, L., Zhang, D. F., Yao, Y. G., & Zhang, C. (2018). The GWAS Risk Genes for Depression May Be Actively Involved in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 64(4), 1149–1161. <https://doi.org/10.3233/JAD-180276>
 - Raghavan, N. S., Vardarajan, B., & Mayeux, R. (2019). Genomic variation in educational attainment modifies Alzheimer disease risk. *Neurology. Genetics*, 5(2), e310. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000310>
 - Noh, K., Park, J. C., Han, J. S., & Lee, S. J. (2020). From Bound Cells Comes a Sound Mind: The Role of Neuronal Growth Regulator 1 in Psychiatric Disorders. *Experimental neurobiology*, 29(1), 1–10. <https://doi.org/10.5607/en.2020.29.1.1>
 - Szöör, Á., Szöllösi, J., & Vereb, G. (2010). Rafts and the battleships of defense: The multifaceted microdomains for positive and negative signals in immune cells. *Immunology Letters*, 130(1-2), 2–12. doi:10.1016/j.imlet.2009.12.016
 - Wang, J., Hossain, M., Thanabalasuriar, A., Gunzer, M., Meininger, C., & Kubes, P. (2017). Visualizing the function and fate of neutrophils in sterile injury and repair. *Science (New York, N.Y.)*, 358(6359), 111–116. <https://doi.org/10.1126/science.aam9690>
 - Borregaard, N., Sørensen, O. E., & Theilgaard-Mönch, K. (2007). Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins. *Trends in immunology*, 28(8), 340–345. <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.06.002>
 - Amulic, B., Cazalet, C., Hayes, G. L., Metzler, K. D., & Zychlinsky, A. (2012). Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annual review of immunology*, 30, 459–489. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074942>
 - Ali, I., Khan, S. N., Chatzicharalampous, C., Bai, D., & Abu-Soud, H. M. (2019). Catalase prevents myeloperoxidase self-destruction in response to oxidative stress. *Journal of inorganic biochemistry*, 197, 110706. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110706>
 - Sheshachalam, A., Srivastava, N., Mitchell, T., Lacy, P., & Eitzen, G. (2014). Granule protein processing and regulated secretion in neutrophils. *Frontiers in immunology*, 5, 448. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00448>
 - Cao, W., & Fan, D. (2023). Neutrophils: a subgroup of neglected immune cells in ALS. *Frontiers in immunology*, 14, 1246768. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1246768>
 - Vissers, M. C., & Winterbourn, C. C. (1995). Oxidation of intracellular glutathione after exposure of human red blood cells to hypochlorous acid. *The Biochemical journal*, 307 (Pt 1)(Pt 1), 57–62. <https://doi.org/10.1042/bj3070057>
 - Prütz W. A. (1996). Hypochlorous acid interactions with thiols, nucleotides, DNA, and other biological substrates. *Archives of biochemistry and biophysics*, 332(1), 110–120. <https://doi.org/10.1006/abbi.1996.0322>
 - Bozonet, S. M., Magon, N. J., Schwartzfeger, A. J., Königstorfer, A., Heath, S. G., Vissers, M. C. M., Morris, V. K., Göbl, C., Murphy, J. M., Salvesen, G. S., & Hampton, M. B. (2023). Oxidation of caspase-8 by hypothiocyanous acid enables TNF-mediated necroptosis. *The Journal of biological chemistry*, 299(6), 104792. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104792>

- Ito, Y., Ofengeim, D., Najafov, A., Das, S., Saberi, S., Li, Y., Hitomi, J., Zhu, H., Chen, H., Mayo, L., Geng, J., Amin, P., DeWitt, J. P., Mookhtiar, A. K., Florez, M., Ouchida, A. T., Fan, J. B., Pasparakis, M., Kelliher, M. A., Ravits, J., ... Yuan, J. (2016). RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science (New York, N.Y.)*, 353(6299), 603–608. <https://doi.org/10.1126/science.aaf6803>
- Vile, G. F., Rothwell, L. A., & Kettle, A. J. (1998). Hypochlorous acid activates the tumor suppressor protein p53 in cultured human skin fibroblasts. *Archives of biochemistry and biophysics*, 359(1), 51–56. <https://doi.org/10.1006/abbi.1998.0881>
- Maiuolo, J., Gliozzi, M., Musolino, V., Scicchitano, M., Carresi, C., Scarano, F., Bosco, F., Nucera, S., Ruga, S., Zito, M. C., Mollace, R., Palma, E., Fini, M., Muscoli, C., & Mollace, V. (2018). The "Frail" Brain Blood Barrier in Neurodegenerative Diseases: Role of Early Disruption of Endothelial Cell-to-Cell Connections. *International journal of molecular sciences*, 19(9), 2693. <https://doi.org/10.3390/ijms19092693>
- Hawkins C. L. (2020). Hypochlorous acid-mediated modification of proteins and its consequences. *Essays in biochemistry*, 64(1), 75–86. <https://doi.org/10.1042/EBC20190045>
- van Leeuwen, E., Hampton, M. B., & Smyth, L. C. D. (2022). Hypothiocyanous Acid Disrupts the Barrier Function of Brain Endothelial Cells. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(4), 608. <https://doi.org/10.3390/antiox11040608>
- Murdock, B. J., Zhou, T., Kashlan, S. R., Little, R. J., Goutman, S. A., & Feldman, E. L. (2017). Correlation of Peripheral Immunity With Rapid Amyotrophic Lateral Sclerosis Progression. *JAMA neurology*, 74(12), 1446–1454. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2255>
- Murdock, B. J., Goutman, S. A., Boss, J., Kim, S., & Feldman, E. L. (2021). Amyotrophic Lateral Sclerosis Survival Associates With Neutrophils in a Sex-specific Manner. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 8(2), e953. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000953>
- Cui, C., Ingre, C., Yin, L., Li, X., Andersson, J., Seitz, C., Ruffin, N., Pawitan, Y., Piehl, F., & Fang, F. (2022). Correlation between leukocyte phenotypes and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *eLife*, 11, e74065. <https://doi.org/10.7554/eLife.74065>
- McGill, R. B., Steyn, F. J., Ngo, S. T., Thorpe, K. A., Heggie, S., Ruitenber, M. J., Henderson, R. D., McCombe, P. A., & Woodruff, T. M. (2020). Monocytes and neutrophils are associated with clinical features in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain communications*, 2(1), fcaa013. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa013>
- Chinda, D., Nakaji, S., Umeda, T., Shimoyama, T., Kurakake, S., Okamura, N., Kumae, T., & Sugawara, K. (2003). A competitive marathon race decreases neutrophil functions in athletes. *Luminescence : the journal of biological and chemical luminescence*, 18(6), 324–329. <https://doi.org/10.1002/bio.744>
- Li, C., Yang, W., Wei, Q., & Shang, H. (2020). Causal Association of Leukocytes Count and Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Mendelian Randomization Study. *Molecular neurobiology*, 57(11), 4622–4627. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02053-7>
- Rosenbohm, A., Pott, H., Thomsen, M., Rafahi, H., Kaya, S., Szymczak, S., Volk, A. E., Mueller, K., Silveira, I., Weishaupt, J. H., Tönnies, H., Seibler, P., Zschiedrich, K., Schaake, S., Westerberger, A., Zühlke, C., Depienne, C., Trinh, J., Ludolph, A. C., Klein, C., ... Lohmann, K. (2022). Familial Cerebellar Ataxia and Amyotrophic Lateral Sclerosis/Frontotemporal Dementia with DAB1 and C9ORF72 Repeat Expansions: An 18-Year Study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 37(12), 2427–2439. <https://doi.org/10.1002/mds.29221>
- Schymick, J. C., Scholz, S. W., Fung, H. C., Britton, A., Arepalli, S., Gibbs, J. R., Lombardo, F., Matarin, M., Kasperaviciute, D., Hernandez, D. G., Crews, C., Bruijn, L., Rothstein, J., Mora, G., Restagno, G., Chiò, A., Singleton, A., Hardy, J., & Traynor, B. J. (2007). Genome-wide genotyping in amyotrophic lateral sclerosis and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *The Lancet. Neurology*, 6(4), 322–328. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70037-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70037-6)
- Van Es, M. A., Van Vught, P. W., Blauw, H. M., Franke, L., Saris, C. G., Andersen, P. M., ... van den Berg, L. H. (2007). ITPR2 as a susceptibility gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study. *The Lancet Neurology*, 6(10), 869–877. doi:10.1016/s1474-4422(07)70222-3
- van Es, M. A., van Vught, P. W., Blauw, H. M., Franke, L., Saris, C. G., Van den Bosch, L., de Jong, S. W., de Jong, V., Baas, F., van't Slot, R., Lemmens, R., Schelhaas, H. J., Birve, A., Slegers, K., Van

- Broeckhoven, C., Schymick, J. C., Traynor, B. J., Wokke, J. H., Wijmenga, C., Robberecht, W., ... van den Berg, L. H. (2008). Genetic variation in DPP6 is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nature genetics*, 40(1), 29–31. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.52>
- Cronin, S., Tomik, B., Bradley, D. G., Slowik, A., & Hardiman, O. (2009). Screening for replication of genome-wide SNP associations in sporadic ALS. *European journal of human genetics : EJHG*, 17(2), 213–218. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.194>
 - van Es, M. A., Veldink, J. H., Saris, C. G., Blauw, H. M., van Vught, P. W., Birve, A., Lemmens, R., Schelhaas, H. J., Groen, E. J., Huisman, M. H., van der Kooij, A. J., de Visser, M., Dahlberg, C., Estrada, K., Rivadeneira, F., Hofman, A., Zwarts, M. J., van Doormaal, P. T., Rujescu, D., Strengman, E., ... van den Berg, L. H. (2009). Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nature genetics*, 41(10), 1083–1087. <https://doi.org/10.1038/ng.442>
 - McLaughlin, Russell L.; Kenna, Kevin P.; Vajda, Alice; Bede, Peter; Elamin, Marwa; Cronin, Simon; Donaghy, Colette G.; Bradley, Daniel G.; Hardiman, Orla (2015). A second-generation Irish genome-wide association study for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 1221.e7–1221.e13. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.030
 - Sha, Q., Zhang, Z., Schymick, J. C., Traynor, B. J., & Zhang, S. (2009). Genome-wide association reveals three SNPs associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis through a two-locus analysis. *BMC medical genetics*, 10, 86. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-86>
 - Laaksovirta, H., Peuralinna, T., Schymick, J. C., Scholz, S. W., Lai, S. L., Myllykangas, L., Sulkava, R., Jansson, L., Hernandez, D. G., Gibbs, J. R., Nalls, M. A., Heckerman, D., Tienari, P. J., & Traynor, B. J. (2010). Chromosome 9p21 in amyotrophic lateral sclerosis in Finland: a genome-wide association study. *The Lancet. Neurology*, 9(10), 978–985. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70184-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70184-8)
 - Shatunov A, Mok K, Newhouse S, et al. Chromosome 9p21 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the UK and seven other countries: a genome-wide association study. *The Lancet. Neurology*. 2010 Oct;9(10):986-994. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70197-6. PMID: 20801717; PMCID: PMC3257853.
 - Kwee, L. C., Liu, Y., Haynes, C., Gibson, J. R., Stone, A., Schichman, S. A., Kamel, F., Nelson, L. M., Topol, B., Van den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Cudkovicz, M. E., Grasso, D. L., Lawson, R., Muralidhar, S., Oddone, E. Z., Schmidt, S., & Hauser, M. A. (2012). A high-density genome-wide association screen of sporadic ALS in US veterans. *PloS one*, 7(3), e32768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032768>
 - Ahmeti, K. B., Ajroud-Driss, S., Al-Chalabi, A., Andersen, P. M., Armstrong, J., Birve, A., Blauw, H. M., Brown, R. H., Bruijn, L., Chen, W., Chio, A., Comeau, M. C., Cronin, S., Diekstra, F. P., Soraya Gkazi, A., Glass, J. D., Grab, J. D., Groen, E. J., Haines, J. L., Hardiman, O., ... ALSGEN Consortium (2013). Age of onset of amyotrophic lateral sclerosis is modulated by a locus on 1p34.1. *Neurobiology of aging*, 34(1), 10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.017. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.017>
 - Deng, M., Wei, L., Zuo, X., Tian, Y., Xie, F., Hu, P., Zhu, C., Yu, F., Meng, Y., Wang, H., Zhang, F., Ma, H., Ye, R., Cheng, H., Du, J., Dong, W., Zhou, S., Wang, C., Wang, Y., Wang, J., ... Zhang, X. (2013). Genome-wide association analyses in Han Chinese identify two new susceptibility loci for amyotrophic lateral sclerosis. *Nature genetics*, 45(6), 697–700. <https://doi.org/10.1038/ng.2627>
 - Dunckley, T., Huentelman, M. J., Craig, D. W., Pearson, J. V., Szelinger, S., Joshipura, K., ... Stephan, D. A. (2007). *Whole-Genome Analysis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 357(8), 775–788. doi:10.1056/nejmoa070174
 - Goris, A., van Setten, J., Diekstra, F., Ripke, S., Patsopoulos, N. A., Sawcer, S. J., International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, van Es, M., Australia and New Zealand MS Genetics Consortium, Andersen, P. M., Melki, J., Meininger, V., Hardiman, O., Landers, J. E., Brown, R. H., Jr, Shatunov, A., Leigh, N., Al-Chalabi, A., Shaw, C. E., Traynor, B. J., ... de Bakker, P. I. (2014). No evidence for shared genetic basis of common variants in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics*, 23(7), 1916–1922. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt574>
 - Xie, T., Deng, L., Mei, P., Zhou, Y., Wang, B., Zhang, J., Lin, J., Wei, Y., Zhang, X., & Xu, R. (2014). Genome-wide association study combining pathway analysis for typical sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Chinese Han populations. *Neurobiology of aging*, 35(7), 1778.e9–1778.e23. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.014>

- Landers, J. E., Melki, J., Meininger, V., Glass, J. D., van den Berg, L. H., van Es, M. A., Sapp, P. C., van Vught, P. W., McKenna-Yasek, D. M., Blauw, H. M., Cho, T. J., Polak, M., Shi, L., Wills, A. M., Broom, W. J., Ticozzi, N., Silani, V., Ozoguz, A., Rodriguez-Leyva, I., Veldink, J. H., ... Brown, R. H., Jr (2009). Reduced expression of the Kinesin-Associated Protein 3 (KIFAP3) gene increases survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(22), 9004–9009. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812937106>
- Fogh, I., Ratti, A., Gellera, C., Lin, K., Tiloca, C., Moskvina, V., Corrado, L., Sorarù, G., Cereda, C., Corti, S., Gentilini, D., Calini, D., Castellotti, B., Mazzini, L., Querin, G., Gagliardi, S., Del Bo, R., Conforti, F. L., Siciliano, G., Inghilleri, M., ... SLAGEN Consortium and Collaborators (2014). A genome-wide association meta-analysis identifies a novel locus at 17q11.2 associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics*, 23(8), 2220–2231. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt587>
- Diekstra, F. P., Van Deerlin, V. M., van Swieten, J. C., Al-Chalabi, A., Ludolph, A. C., Weishaupt, J. H., Hardiman, O., Landers, J. E., Brown, R. H., Jr, van Es, M. A., Pasterkamp, R. J., Koppers, M., Andersen, P. M., Estrada, K., Rivadeneira, F., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., van Damme, P., Melki, J., Meininger, V., ... Veldink, J. H. (2014). C9orf72 and UNC13A are shared risk loci for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a genome-wide meta-analysis. *Annals of neurology*, 76(1), 120–133. <https://doi.org/10.1002/ana.24198>
- van Rheenen, W., Shatunov, A., Dekker, A. M., McLaughlin, R. L., Diekstra, F. P., Pulit, S. L., van der Spek, R. A., Vösa, U., de Jong, S., Robinson, M. R., Yang, J., Fogh, I., van Doormaal, P. T., Tazelaar, G. H., Koppers, M., Blokhuis, A. M., Sproviero, W., Jones, A. R., Kenna, K. P., van Eijk, K. R., ... Veldink, J. H. (2016). Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature genetics*, 48(9), 1043–1048. <https://doi.org/10.1038/ng.3622>
- Chen, C. J., Chen, C. M., Pai, T. W., Chang, H. T., & Hwang, C. S. (2016). A genome-wide association study on amyotrophic lateral sclerosis in the Taiwanese Han population. *Biomarkers in medicine*, 10(6), 597–611. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.115>
- Fogh, I., Lin, K., Tiloca, C., Rooney, J., Gellera, C., Diekstra, F. P., Ratti, A., Shatunov, A., van Es, M. A., Proitsi, P., Jones, A., Sproviero, W., Chiò, A., McLaughlin, R. L., Sorarù, G., Corrado, L., Stahl, D., Del Bo, R., Cereda, C., Castellotti, B., ... Powell, J. (2016). Association of a Locus in the CAMTA1 Gene With Survival in Patients With Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA neurology*, 73(7), 812–820. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1114>
- Benyamin, B., He, J., Zhao, Q., Gratten, J., Garton, F., Leo, P. J., Liu, Z., Mangelsdorf, M., Al-Chalabi, A., Anderson, L., Butler, T. J., Chen, L., Chen, X. D., Cremin, K., Deng, H. W., Devine, M., Edson, J., Fifita, J. A., Furlong, S., Han, Y. Y., ... Fan, D. (2017). Cross-ethnic meta-analysis identifies association of the GPX3-TNIP1 locus with amyotrophic lateral sclerosis. *Nature communications*, 8(1), 611. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00471-1>
- Nicolas, A., Kenna, K. P., Renton, A. E., Ticozzi, N., Faghri, F., Chia, R., Dominov, J. A., Kenna, B. J., Nalls, M. A., Keagle, P., Rivera, A. M., van Rheenen, W., Murphy, N. A., van Vught, J. J. F. A., Geiger, J. T., Van der Spek, R. A., Pliner, H. A., Shankaracharya, Smith, B. N., Marangi, G., ... Landers, J. E. (2018). Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene. *Neuron*, 97(6), 1268–1283.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.027>
- Broce, I., Karch, C. M., Wen, N., Fan, C. C., Wang, Y., Tan, C. H., Kouri, N., Ross, O. A., Höglinger, G. U., Muller, U., Hardy, J., International FTD-Genomics Consortium, Momeni, P., Hess, C. P., Dillon, W. P., Miller, Z. A., Bonham, L. W., Rabinovici, G. D., Rosen, H. J., Schellenberg, G. D., ... Sugrue, L. P. (2018). Immune-related genetic enrichment in frontotemporal dementia: An analysis of genome-wide association studies. *PLoS medicine*, 15(1), e1002487. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002487>
- Dekker, A. M., Diekstra, F. P., Pulit, S. L., Tazelaar, G. H. P., van der Spek, R. A., van Rheenen, W., van Eijk, K. R., Calvo, A., Brunetti, M., Damme, P. V., Robberecht, W., Hardiman, O., McLaughlin, R., Chiò, A., Sendtner, M., Ludolph, A. C., Weishaupt, J. H., Pardina, J. S. M., van den Berg, L. H., & Veldink, J. H. (2019). Exome array analysis of rare and low frequency variants in amyotrophic lateral sclerosis. *Scientific reports*, 9(1), 5931. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42091-3>
- Wei, L., Tian, Y., Chen, Y., Wei, Q., Chen, F., Cao, B., Wu, Y., Zhao, B., Chen, X., Xie, C., Xi, C., Yu, X., Wang, J., Lv, X., Du, J., Wang, Y., Shen, L., Wang, X., Shen, B., Guo, Q., ... Wang, K. (2019).

Identification of TYW3/CRYZ and FGD4 as susceptibility genes for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology. Genetics*, 5(6), e375. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000375>

- 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>
- van Rheenen, W., van der Spek, R. A. A., Bakker, M. K., van Vugt, J. J. F. A., Hop, P. J., Zwamborn, R. A. J., de Klein, N., Westra, H. J., Bakker, O. B., Deelen, P., Shireby, G., Hannon, E., Moisse, M., Baird, D., Restuadi, R., Dolzhenko, E., Dekker, A. M., Gawor, K., Westeneng, H. J., Tazelaar, G. H. P., ... Veldink, J. H. (2021). Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology. *Nature genetics*, 53(12), 1636–1648. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00973-1>
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I. W., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007).
- PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based 123 Linkage Analyses. *The American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
- Wani, S., Alonso, N., & Huble, I. (2020). HubLE I Methods - Quality control (QC) protocol for Genome Wide Association Study (GWAS) data. Unpublished. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.17494.88645>
- Zhao, S., Jing, W., Samuels, D. C., Sheng, Q., Shyr, Y., & Guo, Y. (2018). Strategies for processing and quality control of Illumina genotyping arrays. *Briefings in Bioinformatics*, 19(5), 765–775. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx012>
- Auton, A., Abecasis, G. R., Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Donnelly, P., Eichler, E. E., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Green, E. D., Hurles, M. E., Knoppers, B. M., Korbel, J. O., Lander, E. S., Lee, C., Lehrach, H., ... Schloss, J. A. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- Danecek, P., Auton, A., Abecasis, G., Albers, C. A., Banks, E., DePristo, M. A., Handsaker, R. E., Lunter, G., Marth, G. T., Sherry, S. T., McVean, G., Durbin, R., & 1000 Genomes Project Analysis Group (2011). The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 27(15), 2156–2158. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr330>
- RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>.
- Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, Golemund G, Hayes A, Henry L, Hester J, Kuhn M, Pedersen TL, Miller E, Bache SM, Müller K, Ooms J, Robinson D, Seidel DP, Spinu V, Takahashi K, Vaughan D, Wilke C, Woo K, Yutani H (2019). “Bienvenido al tidyverse”. *Journal of Open Source Software*, 4 (43), 1686. doi:10.21105/joss.01686 .
- Turner, S. D. (s/f). Intro to the qqman package. Translate.Goog. Recuperado el 11 de febrero de 2025, de https://cran-r--project-org.translate.google.com/web/packages/qqman/vignettes/qqman.html?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
- Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J.-C., & Müller, M. (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12(1), 77. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>
- Fadista, J., Manning, A. K., Florez, J. C., & Groop, L. (2016). The (in)famous GWAS P-value threshold revisited and updated for low-frequency variants. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 24(8), 1202–1205. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.269>
- The International HapMap Consortium. (2005). A haplotype map of the human genome. *Nature*, 437(7063), 1299–1320. <https://doi.org/10.1038/nature04226>
- Visscher, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I., & Yang, J. (2012). Five years of GWAS discovery. *American journal of human genetics*, 90(1), 7–24. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.029>
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American journal of human genetics*, 101(1), 5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>

- Abdellaoui, A., Yengo, L., Verweij, K. J. H., & Visscher, P. M. (2023). 15 years of GWAS discovery: Realizing the promise. *American journal of human genetics*, 110(2), 179–194. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.12.011>
- Popejoy, A. B., & Fullerton, S. M. (2016). Genomics is failing on diversity. *Nature*, 538(7624), 161–164. <https://doi.org/10.1038/538161a>
- Martin, A. R., Kanai, M., Kamatani, Y., Okada, Y., Neale, B. M., & Daly, M. J. (2019). Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature genetics*, 51(4), 584–591. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0379-x>
- Martin, A. R., Gignoux, C. R., Walters, R. K., Wojcik, G. L., Neale, B. M., Gravel, S., Daly, M. J., Bustamante, C. D., & Kenny, E. E. (2017). Human Demographic History Impacts Genetic Risk Prediction across Diverse Populations. *American journal of human genetics*, 100(4), 635–649. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.03.004>
- Mills, M. C., & Rahal, C. (2020). The GWAS Diversity Monitor tracks diversity by disease in real time. *Nature genetics*, 52(3), 242–243. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0580-y>
- Wei, C. Y., Yang, J. H., Yeh, E. C., Tsai, M. F., Kao, H. J., Lo, C. Z., Chang, L. P., Lin, W. J., Hsieh, F. J., Belsare, S., Bhaskar, A., Su, M. W., Lee, T. C., Lin, Y. L., Liu, F. T., Shen, C. Y., Li, L. H., Chen, C. H., Wall, J. D., Wu, J. Y., ... Kwok, P. Y. (2021). Genetic profiles of 103,106 individuals in the Taiwan Biobank provide insights into the health and history of Han Chinese. *NPJ genomic medicine*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00178-9>
- Feng, Y. A., Chen, C. Y., Chen, T. T., Kuo, P. H., Hsu, Y. H., Yang, H. I., Chen, W. J., Su, M. W., Chu, H. W., Shen, C. Y., Ge, T., Huang, H., & Lin, Y. F. (2022). Taiwan Biobank: A rich biomedical research database of the Taiwanese population. *Cell genomics*, 2(11), 100197. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100197>
- Ruan, Y., Lin, Y. F., Feng, Y. A., Chen, C. Y., Lam, M., Guo, Z., Stanley Global Asia Initiatives, He, L., Sawa, A., Martin, A. R., Qin, S., Huang, H., & Ge, T. (2022). Author Correction: Improving polygenic prediction in ancestrally diverse populations. *Nature genetics*, 54(8), 1259. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01144-6>
- Wang, Y., Guo, J., Ni, G., Yang, J., Visscher, P. M., & Yengo, L. (2020). Theoretical and empirical quantification of the accuracy of polygenic scores in ancestry divergent populations. *Nature communications*, 11(1), 3865. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17719-y>
- Giannakopoulou, O., Lin, K., Meng, X., Su, M. H., Kuo, P. H., Peterson, R. E., Awasthi, S., Moscati, A., Coleman, J. R. I., Bass, N., Millwood, I. Y., Chen, Y., Chen, Z., Chen, H. C., Lu, M. L., Huang, M. C., Chen, C. H., Stahl, E. A., Loos, R. J. F., Mullins, N., ... 23andMe Research Team, China Kadoorie Biobank Collaborative Group, and Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2021). The Genetic Architecture of Depression in Individuals of East Asian Ancestry: A Genome-Wide Association Study. *JAMA psychiatry*, 78(11), 1258–1269. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2099>
- Marees, A. T., de Kluiver, H., Stringer, S., Vorspan, F., Curis, E., Marie-Claire, C., & Derks, E. M. (2018). A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis. *International journal of methods in psychiatric research*, 27(2), e1608. <https://doi.org/10.1002/mpr.1608>
- Abdellaoui, A., Hottenga, J. J., Xiao, X., Scheet, P., Ehli, E. A., Davies, G. E., Hudziak, J. J., Smit, D. J., Bartels, M., Willemsen, G., Brooks, A., Sullivan, P. F., Smit, J. H., de Geus, E. J., Penninx, B. W., & Boomsma, D. I. (2013). Association between autozygosity and major depression: stratification due to religious assortment. *Behavior genetics*, 43(6), 455–467. <https://doi.org/10.1007/s10519-013-9610-1>
- Genome of the Netherlands Consortium (2014). Whole-genome sequence variation, population structure and demographic history of the Dutch population. *Nature genetics*, 46(8), 818–825. <https://doi.org/10.1038/ng.3021>
- Sohail, M., Palma-Martínez, M. J., Chong, A. Y., Quinto-Cortés, C. D., Barberena-Jonas, C., Medina-Muñoz, S. G., Ragsdale, A., Delgado-Sánchez, G., Cruz-Hervert, L. P., Ferreyra-Reyes, L., Ferreira-Guerrero, E., Mongua-Rodríguez, N., Canizales-Quintero, S., Jimenez-Kaufmann, A., Moreno-Macías, H., Aguilar-Salinas, C. A., Auckland, K., Cortés, A., Acuña-Alonzo, V., ... Moreno-Estrada, A. (2023). Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature*, 622(7984), 775–783. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06560-0>

- Nahm F. S. (2022). Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean journal of anesthesiology*, 75(1), 25–36. <https://doi.org/10.4097/kja.21209>
- Rabinovici G. D. (2019). Late-onset Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(1), 14–33. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000700>
- Liu, H. X., Zhang, M., & Krainer, A. R. (1998). Identification of functional exonic splicing enhancer motifs recognized by individual SR proteins. *Genes & development*, 12(13), 1998–2012. <https://doi.org/10.1101/gad.12.13.1998>
- Chen, H. J., Zhan, C., Cai, L. M., Lin, J. H., Zhou, M. X., Zou, Z. Y., Yao, X. F., & Lin, Y. J. (2021). White matter microstructural impairments in amyotrophic lateral sclerosis: A mean apparent propagator MRI study. *NeuroImage. Clinical*, 32, 102863. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102863>
- Szczerkowska, J., Pischedda, F., Pinto, B., Managò, F., Haas, C. A., Summa, M., Bertorelli, R., Papaleo, F., Schäfer, M. K., Piccoli, G., & Cancedda, L. (2018). NEGR1 and FGFR2 cooperatively regulate cortical development and core behaviours related to autism disorders in mice. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(9), 2772–2794. <https://doi.org/10.1093/brain/awy190>
- Li, X., Liu, Q., Niu, T., Liu, T., Xin, Z., Zhou, X., Li, R., Li, Z., Jia, L., Liu, Y., & Dong, H. (2023). Sleep disorders and white matter integrity in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Medicine*, 109, 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.07.003>
- Salluzzo, M., Vianello, C., Abdullatef, S., Rimondini, R., Piccoli, G., & Carboni, L. (2023). The Role of IgLON Cell Adhesion Molecules in Neurodegenerative Diseases. *Genes*, 14(10), 1886. <https://doi.org/10.3390/genes14101886>
- Ni H, Xu M, Zhan G-L, et al. The GWAS Risk Genes for Depression May Be Actively Involved in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;64(4):1149-1161. doi:10.3233/JAD-180276.
- Cheng, Y., Li, Y., Liang, X., Wang, P., Fa, W., Liu, C., Wang, Y., Liu, K., Wang, N., & Du, Y. (2022). Genetic effects of NDUFAF6 rs6982393 and APOE on Alzheimer's disease in Chinese rural elderly: A cross-sectional population-based study. *Clinical Interventions in Aging*, 17, 185–194. <https://doi.org/10.2147/CIA.S345784>
- Habicher, J., Sanvido, I., Bühler, A., Sartori, S., Piccoli, G., & Carl, M. (2024). The risk genes for neuropsychiatric disorders *negr1* and *opcml* are expressed throughout zebrafish brain development. *Genes*, 15(3), 363. <https://doi.org/10.3390/genes15030363>
- Khaire, A. S., Wimberly, C. E., Semmes, E. C., Hurst, J. H., & Walsh, K. M. (2022). An integrated genome and phenome-wide association study approach to understanding Alzheimer's disease predisposition. *Neurobiology of Aging*, 118, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.05.011>
- Mangleburg, C. G., Wu, T., Yalamanchili, H. K., Guo, C., Hsieh, Y.-C., Duong, D. M., Dammer, E. B., De Jager, P. L., Seyfried, N. T., Liu, Z., & Shulman, J. M. (2020). Integrated analysis of the aging brain transcriptome and proteome in tauopathy. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00405-4>
- Moreno-Grau, S., de Rojas, I., Hernández, I., Quintela, I., Montreal, L., Alegret, M., Hernández-Olasagarre, B., Madrid, L., González-Perez, A., Maroñas, O., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Vargas, L., Lafuente, A., Abdelnour, C., Rodríguez-Gómez, O., Gil, S., Santos-Santos, M. Á., Espinosa, A., ... Ruiz, A. (2019). Genome-wide association analysis of dementia and its clinical endophenotypes reveal novel loci associated with Alzheimer's disease and three causality networks: The GR@ACE project. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 15(10), 1333–1347. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4950>
- Noh, K., Park, J.-C., Han, J.-S., & Lee, S. J. (2020). From bound cells comes a sound mind: The role of neuronal growth regulator 1 in psychiatric disorders. *Experimental Neurobiology*, 29(1), 1–10. <https://doi.org/10.5607/en.2020.29.1.1>
- Pang, X., Zhao, Y., Wang, J., Zhou, Q., Xu, L., Kang, D., Liu, A.-L., & Du, G.-H. (2017). The bioinformatic analysis of the dysregulated genes and MicroRNAs in entorhinal cortex, hippocampus, and blood for Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 2017, 9084507. <https://doi.org/10.1155/2017/9084507>
- Sherva, R., Zhang, R., Sahelijo, N., Jun, G., Anglin, T., Chanfreau, C., Cho, K., Fonda, J. R., Gaziano, J. M., Harrington, K. M., Ho, Y.-L., Kremen, W. S., Litkowski, E., Lynch, J., Neale, Z., Roussos, P., Marra, D., Mez, J., Miller, M. W., ... Logue, M. W. (2023). African ancestry GWAS of dementia in a

large military cohort identifies significant risk loci. *Molecular Psychiatry*, 28(3), 1293–1302. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01890-3>

- Singh, K., Jayaram, M., Kaare, M., Leidmaa, E., Jagomäe, T., Heinla, I., Hickey, M. A., Kaasik, A., Schäfer, M. K., Innos, J., Lillväli, K., Philips, M.-A., & Vasar, E. (2019). Neural cell adhesion molecule Negr1 deficiency in mouse results in structural brain endophenotypes and behavioral deviations related to psychiatric disorders. *Scientific Reports*, 9(1), 5457. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41991-8>
- Singh, S. K., Chakraborty, S., Maiti, T., & Chakraborty, A. (2021). Identification of Common genes and proteins in Alzheimer's Disease, Multiple Sclerosis and Duchenne Muscular Dystrophy using in-silico methods. *En bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.24.461706>
- Goli, R. C., Chishi, K. G., Ganguly, I., Singh, S., Dixit, S. P., Rathi, P., Diwakar, V., Sree C, C., Limbalkar, O. M., Sukhija, N., & Kanaka, K. K. (2024). Global and Local Ancestry and its Importance: A Review. *Current genomics*, 25(4), 237–260. <https://doi.org/10.2174/0113892029298909240426094055>
- Tang, H., Peng, J., Wang, P., & Risch, N. J. (2005). Estimation of individual admixture: analytical and study design considerations. *Genetic epidemiology*, 28(4), 289–301. <https://doi.org/10.1002/gepi.20064>
- Thornton, T. A., & Bermejo, J. L. (2014). Local and global ancestry inference and applications to genetic association analysis for admixed populations. *Genetic epidemiology*, 38 Suppl 1(0 1), S5–S12. <https://doi.org/10.1002/gepi.21819>
- Marees, A. T., de Kluiver, H., Stringer, S., Vorspan, F., Curis, E., Marie-Claire, C., & Derks, E. M. (2018). A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis. *International journal of methods in psychiatric research*, 27(2), e1608. <https://doi.org/10.1002/mpr.1608>
- Pritchard, J. K., Stephens, M., & Donnelly, P. (2000). Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*, 155(2), 945–959. <https://doi.org/10.1093/genetics/155.2.945>
- Liu, N., & Zhao, H. (2006). A non-parametric approach to population structure inference using multilocus genotypes. *Human genomics*, 2(6), 353–364. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-6-353>
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96. doi: 10.3322/CA.2007.0010. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18287387.
- Cheng I, Plummer SJ, Jorgenson E, Liu X, Rybicki BA, Casey G, Witte JS. 8q24 and prostate cancer: association with advanced disease and meta-analysis. *Eur J Hum Genet*. 2008 Apr;16(4):496-505. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201959. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18231127; PMCID: PMC2819154.
- Freedman ML, Haiman CA, Patterson N, McDonald GJ, Tandon A, Waliszewska A, Penney K, Steen RG, Ardlie K, John EM, Oakley-Girvan I, Whittemore AS, Cooney KA, Ingles SA, Altshuler D, Henderson BE, Reich D. Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 19;103(38):14068-73. doi: 10.1073/pnas.0605832103. Epub 2006 Aug 31. PMID: 16945910; PMCID: PMC1599913.
- Robbins C, Torres JB, Hooker S, Bonilla C, Hernandez W, Candreva A, Ahaghotu C, Kittles R, Carpten J. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk locus. *Genome Res*. 2007 Dec;17(12):1717-22. doi: 10.1101/gr.6782707. Epub 2007 Oct 31. PMID: 17978284; PMCID: PMC2099580.
- Witte JS. Multiple prostate cancer risk variants on 8q24. *Nat Genet*. 2007 May;39(5):579-80. doi: 10.1038/ng0507-579. PMID: 17460686.
- Haiman CA, Patterson N, Freedman ML, Myers SR, Pike MC, Waliszewska A, Neubauer J, Tandon A, Schirmer C, McDonald GJ, Greenway SC, Stram DO, Le Marchand L, Kolonel LN, Frasco M, Wong D, Pooler LC, Ardlie K, Oakley-Girvan I, Whittemore AS, Cooney KA, John EM, Ingles SA, Altshuler D, Henderson BE, Reich D. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet*. 2007 May;39(5):638-44. doi: 10.1038/ng2015. Epub 2007 Apr 1. PMID: 17401364; PMCID: PMC2638766.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep 17;461(7262):399-401. doi: 10.1038/nature08309. Epub 2009 Aug 16. PMID: 19684573.

- Duncan, L., Shen, H., Gelaye, B., Meijssen, J., Ressler, K., Feldman, M., Peterson, R., & Domingue, B. (2019). Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nature communications*, 10(1), 3328. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11112-0>
- Hindorff, L. A., Bonham, V. L., Brody, L. C., Ginoza, M. E. C., Hutter, C. M., Manolio, T. A., & Green, E. D. (2018). Prioritizing diversity in human genomics research. *Nature reviews. Genetics*, 19(3), 175–185. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.89>
- Lam, M., Chen, C. Y., Li, Z., Martin, A. R., Bryois, J., Ma, X., Gaspar, H., Ikeda, M., Benyamin, B., Brown, B. C., Liu, R., Zhou, W., Guan, L., Kamatani, Y., Kim, S. W., Kubo, M., Kusumawardhani, A. A. A. A., Liu, C. M., Ma, H., Periyasamy, S., ... Huang, H. (2019). Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nature genetics*, 51(12), 1670–1678. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0512-x>
- Martin, A. R., Kanai, M., Kamatani, Y., Okada, Y., Neale, B. M., & Daly, M. J. (2019). Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature genetics*, 51(4), 584–591. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0379-x>
- Walters, R. K., Polimanti, R., Johnson, E. C., McClintick, J. N., Adams, M. J., Adkins, A. E., Aliev, F., Bacanu, S. A., Batzler, A., Bertelsen, S., Biernacka, J. M., Bigdeli, T. B., Chen, L. S., Clarke, T. K., Chou, Y. L., Degenhardt, F., Docherty, A. R., Edwards, A. C., Fontanillas, P., Foo, J. C., ... Agrawal, A. (2018). Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 21(12), 1656–1669. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0275-1>
- Peterson, R. E., Kuchenbaecker, K., Walters, R. K., Chen, C. Y., Popejoy, A. B., Periyasamy, S., Lam, M., Iyegbe, C., Strawbridge, R. J., Brick, L., Carey, C. E., Martin, A. R., Meyers, J. L., Su, J., Chen, J., Edwards, A. C., Kalungi, A., Koen, N., Majara, L., Schwarz, E., ... Duncan, L. E. (2019). Genome-wide Association Studies in Ancestrally Diverse Populations: Opportunities, Methods, Pitfalls, and Recommendations. *Cell*, 179(3), 589–603. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.051>
- Çorbacıoğlu, Ş. K., & Aksel, G. (2023). Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turkish journal of emergency medicine*, 23(4), 195–198. https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_182_23
- White, N., Parsons, R., Collins, G. et al. Evidence of questionable research practices in clinical prediction models. *BMC Med* 21, 339 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03048-6>