

ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA, INFLAMAÇÃO E GENÉTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BEATRIZ ODLOAK DE GÓIS¹; REGINA HOBUS²; LAÍSA CAMERINI DA ROSA³;
LUCIANA TOVO RODRIGUES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – beatrizodloak@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – reginahobus2010@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – lcamerinidarosa@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – luciana.tovo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores superiores e inferiores, afetando o cérebro e a medula espinhal. A progressão da doença se dá de forma extremamente rápida e a expectativa de vida após o diagnóstico é entre 2 e 5 anos, sendo considerada sempre fatal (ZHANG et al., 2023). Em sua progressão, os pacientes passam a apresentar sintomas variados, tais como variados graus de fraqueza muscular, comprometimento da movimentação musculoesquelética, disartria, disfagia e, por fim, da função respiratória, que costuma ser a causa derradeira de morte nesses pacientes (HE et al., 2023).

Entre 5 a 10% dos casos de ELA são familiares e aproximadamente 90% são considerados esporádicos. Se trata de uma doença complexa, com múltiplos mecanismos genéticos e epigenéticos contribuindo para a idade de instalação, rapidez de progressão e heterogeneidade fenotípica (ROQUE-RAMÍREZ et al., 2025).

A neuroinflamação tem se mostrado um fator central na fisiopatogenia da ELA, caracterizada pelas mutações genéticas que propiciam a inflamação, ativação de micróglia e astrocitos, infiltração de células imunológicas no sistema nervoso central e aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (HE et al., 2023)(LI et al., 2021). Essas alterações, observadas tanto em casos familiares quanto esporádicos, não apenas acompanham a progressão da doença, mas também atuam como elementos determinantes e independentes na degeneração de neurônios motores (STEPHENSON et al., 2018)

Este presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura para elucidar melhor as relações e importância de fatores genéticos, inflamação e a relação entre esses fatores na fisiopatologia da ELA.

2. METODOLOGIA

Para a revisão de literatura, foi realizada uma busca sistemática na base de dados *PubMed*. Durante a pesquisa, foram utilizados os operadores *booleanos* OR e AND para ampliar e refinar os resultados. Para esclerose lateral amiotrófica, foram utilizados os termos “*amyotrophic lateral sclerosis*” e “*ALS*”; para inflamação foram-se utilizados os termos “*inflammation*” e “*inflammatory*”; e para genética os termos usados foram “*genetic*”, “*GWAS*”, “*genome-wide association*”, “*HLA*”, “*polymorphism*” e “*genetic susceptibility*”.

Foram utilizados os seguintes filtros: inglês, português, espanhol, publicados nos últimos 10 anos (2015 – 2025), estudos em seres humanos e texto completo

gratuito. Inicialmente foram excluídos artigos cujo título destacava apenas outras doenças neurodegenerativas (como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, Demência Frontotemporal ou Demência com Corps de Lewy).

Em sequência, foram analisados os resumos, avaliando-se a pertinência ao tema, sendo incluídos apenas os estudos que abordavam a relação entre fatores genéticos, inflamação e a fisiopatologia da ELA. Foram priorizados artigos de revisão sistemática, metanálises, estudos de associação genômica ampla (GWAS).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a busca realizada na base de dados, inicialmente foram identificados 147 títulos a partir da combinação de operadores booleanos e filtros aplicados definidos. Na primeira etapa, foi feita a seleção por meio da leitura dos títulos, o que resultou na inclusão de 33 artigos considerados relevantes para sequência. Em seguida, foi feita a leitura integral dos artigos da etapa anterior, avaliando-se com base nos critérios de elegibilidade estabelecidos previamente. Após essa etapa, 13 artigos atenderam aos requisitos e foram selecionados para compor esta revisão.

Os estudos identificados nessa revisão demonstram avanços no entendimento da ELA como uma doença multifatorial, em que fatores genéticos e epigenéticos interagem de forma complexa e fortemente associados a inflamação, seja ela como importante fator causal ou como propulsor do desenvolvimento, progressão e heterogeneidade fenotípica da doença.

Crescentes evidências demonstram um espectro heterogêneo de sintomas, incluindo não apenas diferentes déficits motores como também diferentes graus de perda cognitiva e alterações comportamentais, compatíveis com degeneração frontotemporal, sendo o envolvimento concomitante de DFT e ELA observada em até 50% dos pacientes com ELA (CIPOLLINA et al., 2020) (ROQUE-RAMÍREZ et al., 2025). Ademais, estudos de análise morfológica do SNC colocam microgliose e astrocitose como eventos precoces, juntamente ao início da degeneração neuronal e muito antes do início dos sintomas, em que a perda neuronal maciça já é bem estabelecida (CIPOLLINA et al., 2020).

Variantes genéticas e alterações epigenéticas mostraram influência significativa sobre a idade de início da doença e velocidade de progressão. Dentre elas, a variante *UNC13A* (rs12608932) é capaz de aumentar a associação entre ELA e DFT pela transcrição e exacerbação de agregados de TDP-43; a *ATXN2* de comprimento intermediário eleva o risco de desenvolvimento de ELA; e a variante *FRMD8/NEAT1* (rs10128627) foi associada a instalação precoce da doença em coortes chinesas, possivelmente relacionada a expressão exacerbada de RNA não codificante NEAT1. Simultaneamente, a desregulação epigenética se mostra como potencial intensificador da toxicidade, e consequente neuroinflamação, por meio de alterações de metilação do DNA, incluindo a hipermetilação (e assim menor expressão) do promotor de *C9orf72* e hipometilação de genes como *SOD1*, *FUS* e *TARDBP* (ROQUE-RAMÍREZ et al., 2025).

Estudos recentes também reforçam que a ELA estaria fortemente associada à disfunção mitocondrial e bioenergética, tanto nas formas familiares como esporádicas da doença. Mutações em genes como *SOD1*, *C9orf72*, *TARDBP* (que codifica TDP-43), *FUS*, *NEK1*, *UBQLN2* e *KIF5A* foram associadas a alterações no transporte axonal, estresse oxidativo, acúmulo de proteínas tóxicas e consequente inflamação. Os achados do estudo sugerem que a falha bioenergética decorrente das mutações ocorre de forma precoce, anos antes de manifestações clínicas (STROPE et al., 2022).

Recentemente foi conduzida uma meta-análise de estudos de GWAS com o objetivo de investigar possíveis correlações genéticas e relações causais entre os níveis de proteínas inflamatórias circulantes e a ELA. Pela utilização dos dados anteriores, foi possível reunir medições de 91 proteínas inflamatórias circulantes de 14.824 indivíduos de ascendência europeia, somado a dados de 27.205 casos de ELA e 110.881 controles. Com destaque para CCL28, IL-6 e CXCL1, a possibilidade de envolvimento dessas substâncias na patogênese da ELA ganha força, além de uma possível futura via de tratamento (SHEN et al., 2024).

Os achados provenientes dos estudos recentes reforçam a ELA como uma doença multifatorial, abrangendo questões genéticas, epigenéticas e inflamatórias e suas interações, modulando início, progressão e heterogeneidade fenotípica. A presença precoce de microgliose é astrocitose, juntamente com alterações em genes como *UNC13A*, *ATXN2*, *C9orf72*, *SOD1*, *FUS* e *TARDBP* evidencia o papel central da neuroinflamação na patogênese da doença. Ademais, a descoberta do papel de proteínas inflamatórias abre novas perspectivas terapêuticas, indicando que a modulação de vias inflamatórias pode ser uma estratégia promissora para prevenção ou desaceleração da progressão da doença.

4. CONCLUSÕES

Esta revisão de literatura teve como objetivo elucidar a relação entre fatores genéticos, epigenéticos e neuroinflamação na fisiopatogenia da ELA, evidenciando como essas alterações contribuem para a degeneração dos neurônios motores e a heterogeneidade clínica da doença. Estudos recentes mostram que mutações genéticas e modificações epigenéticas modulam o início e a progressão da ELA, enquanto a neuroinflamação amplifica a degeneração neuronal. A integração desses mecanismos oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e intervenções personalizadas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ZHANG, W et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. **Signal transduction and targeted therapy** vol. 8,1 267. 12 Jul. 2023.

STROPE, T A et al. The Role of Bioenergetics in Neurodegeneration. **International journal of molecular sciences** vol. 23,16 9212. 16 Aug. 2022.

OLESEN, M J et al. Inflammatory profiles relate to survival in subtypes of amyotrophic lateral sclerosis. **Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation** vol. 7,3 e697. 2 Mar. 2020

HE, D et al. The Inflammatory Puzzle: Piecing together the Links between Neuroinflammation and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Aging and disease** vol. 15,1 96-114. 1 Feb. 2024.

ROQUE-RAMÍREZ, B et al. Decoding Neuromuscular Disorders: The Complex Role of Genetic and Epigenetic Regulators. **Genes** vol. 16,6 622. 23 May. 2025, doi:10.3390/genes16060622

STEPHENSON, J et al. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. **Immunology** vol. 154,2 (2018): 204-219.

CIPOLLINA, G et al. Heterogeneity of Neuroinflammatory Responses in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Challenge or an Opportunity?. **International journal of molecular sciences** vol. 21,21 7923. 25 Oct. 2020.

LI, C Y et al. Genome-wide genetic links between amyotrophic lateral sclerosis and autoimmune diseases. **BMC medicine** vol. 19,1 27. 5 Feb. 2021

SHEN, J et al. Genome-wide association analysis reveals potential genetic correlation and causality between circulating inflammatory proteins and amyotrophic lateral sclerosis. **Aging** vol. 16,11 (2024): 9470-9484.