

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η γενετική της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης Νεότερα δεδομένα

Η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή, με έναρξη στην ενήλικη ζωή, η οποία χαρακτηρίζεται από ταχεία προοδευτική παράλυση και θάνατο μέσα σε μερικά έτη από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η κλινική και η γενετική ετερογένεια της ALS δυσχεραίνει τη γενετική διάγνωση της νόσου. Ωστόσο, η πρόοδος της μοριακής γενετικής έχει καταστήσει σαφή τη χρησιμότητα του γενετικού ελέγχου. Μέχρι πρότινος, η μοναδική νοσοτροποποιητική αντιμετώπιση για την ALS περιοριζόταν στο φάρμακο ριλουζόλη. Ωστόσο, το 2017 εγκρίθηκε από τον FDA μια δεύτερη νοσοτροποποιητική αγωγή, η ενταραβόνη. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα κύρια αλλά και τα σπανιότερα γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, τα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά που προσδίδουν στον φαινότυπο, οι στρατηγικές διάγνωσης της νόσου, καθώς και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ταχεία προοδευτική παράλυση και θάνατο από αναπνευστική ανεπάρκεια, συνήθως εντός 2–3 ετών από την έναρξη των συμπτωμάτων.¹ Αποτελεί την πλέον κοινή μορφή νόσου του κινητικού νευρώνα με έναρξη στην ενήλικη ζωή και την τρίτη πιο κοινή νευροεκφυλιστική διαταραχή.² Στην πλειονότητα των ασθενών (περίπου 90%) εμφανίζεται σποραδικά (sALS). Μόνο ένα 10% των ασθενών με ALS έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο και αναφέρονται ως οικογενείς περιπτώσεις (fALS).² Αυτές κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή, αυτοσωμικό υπολειπόμενο ή φυλοσύνδετο τρόπο.³

Στην ALS εμπλέκονται τόσο ο ανώτερος (UMN) όσο και ο κατώτερος (LMN) κινητικός νευρώνας. Η νόσος μπορεί να προσβάλλει αρχικά μόνο τον κατώτερο νευρώνα (προϊούσα μυϊκή ατροφία) ή μόνο τον ανώτερο νευρώνα (πρωτοπαθής πλαγία σκλήρυνση). Ωστόσο, σε βάθος χρόνου εμπλέκονται και οι δύο. Η έναρξη της νόσου μπορεί να

είναι νωτιαία (80% των περιπτώσεων) ή προμηκική (20% των περιπτώσεων).⁴ Στην περίπτωση της νωτιαίας έναρξης, τα συμπτώματα εμφανίζονται στα κάτω ή στα άνω άκρα. Στην περίπτωση της προμηκικής μορφής τα πρώτα συμπτώματα είναι δυσαρθρία και δυσφαγία και εντός ενός έτους μπορεί να προστεθούν συμπτώματα και στα άκρα. Η γνωστική δυσλειτουργία είναι ένα επιπλέον σύμπτωμα που εμφανίζεται σε ένα υποσύνολο ασθενών.²

Η επίπτωση της νόσου είναι σχεδόν ίση ανά τον κόσμο και κυμαίνεται από 1–2 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, ανά έτος, ενώ ο επιπολασμός της περίπου 4–6 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα.⁵ Επί του παρόντος δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την ALS, αν και η ριλουζόλη επιβραδύνει τον ρυθμό εξέλιξης της νόσου και παρατείνει την επιβίωση κατά μερικούς μήνες.²

Την τελευταία δεκαετία έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη μελέτη της γενετικής αιτιολογίας, με αποτέλεσμα η σχέση μεταξύ του γενετικού υπόβαθρου και της παθολογίας της νόσου να έχει καταστεί περισσότερο σαφής.⁵

Τα γονίδια που ευθύνονται για την οικογενή μορφή της

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(2):166–175
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(2):166–175

Χ. Καρτάνου,
Γ. Κούτσης,
Μ. Πάνας,
Γ. Καραδήμα

Μονάδα Γενετικής του Νευρικού
Συστήματος, Α΄ Νευρολογική Κλινική,
«Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

The genetics of amyotrophic lateral
sclerosis. An update

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Γενετική διάγνωση
Γενετική θεραπεία
Νευρογενετική
Νόσος του κινητικού νευρώνα
Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση

Υποβλήθηκε 15.2.2018
Εγκρίθηκε 1.3.2018

ALS έχουν ταυτοποιηθεί σε ποσοστό >50% των οικογενών περιπτώσεων ALS.⁶ Μεταξύ αυτών, μεταλλαγή στο γονίδιο *SOD1* ευθύνεται για το 20% των οικογενών περιπτώσεων ALS,⁷ μεταλλαγές στα γονίδια *TARDBP* και *FUS* ευθύνονται για το 4–5% των οικογενών περιπτώσεων ALS, >30% των οικογενών περιπτώσεων σχετίζονται με μεταλλαγές στο γονίδιο *C9ORF72* και το υπόλοιπο ποσοστό οφείλεται σε μεταλλαγές σε γονίδια όπως *ALS2*, *SETX*, *SPG11*, *VAPB*, *ANG*, *OPTN* και πιθανόν και σε άλλα.⁵

Η παρούσα ανασκόπηση έχει σκοπό την παρουσίαση των πρόσφατων δεδομένων σχετικά με τη γενετική της ALS. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται στα κύρια αλλά και στα σπανιότερα γονίδια που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, στα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά τα οποία προσδίδουν, καθώς και σε στρατηγικές διάγνωσης και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Επίσης, παρέχονται στοιχεία για τη συχνότητα της εξανουκλεοτιδικής επέκτασης του γονιδίου *C9ORF72* στον ελληνικό πληθυσμό.

2. ΝΕΟΤΕΡΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Παθολογοανατομικές μελέτες στην ALS αποκάλυψαν την ύπαρξη ουβικιτινωμένων εναποθέσεων στα κυτταρικά σωματίδια των κινητικών νευρώνων που έχουν προσβληθεί. Η φύση των εν λόγω εναποθέσεων ήταν άγνωστη μέχρι το 2006 οπότε ταυτοποιήθηκε το κύριο συστατικό αυτών, η TDP-43, μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στο μάτισμα του RNA μεταξύ άλλων λειτουργιών.⁸

Η παθολογοανατομία, στην περίπτωση της ALS, είναι σημαντική καθώς επιτρέπει μια αξιολόγηση της συνεισφοράς που μπορεί να έχουν διάφορα γονίδια στη σποραδική μορφή της νόσου. Για παράδειγμα, οι *SOD1* μεταλλαγές δεν σχετίζονται με εναποθέσεις TDP-43 και άρα είναι μάλλον αιτιοπαθογενετικά ασήμαντες για τους σποραδικούς ασθενείς.⁹

Μεταλλαγές στο γονίδιο *C9ORF72* εμφανίζουν πιο πολύπλοκη παθολογοανατομική εικόνα. Σχετίζονται τόσο με θετικές εναποθέσεις για TDP-43 στον νωτιαίο μυελό, στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου και περιστασιακά στον νεοφλοιό, όσο και με αρνητικές για TDP-43 εναποθέσεις στους πυραμιδικούς νευρώνες του ιππόκαμπου (περιοχή CA4), στην παρεγκεφαλίδα και στα κύτταρα Purkinje.¹⁰

3. ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ALS

3.1. Κύρια γονίδια

3.1.1. *SOD1*. Το *SOD1* ήταν το πρώτο γονίδιο το οποίο ταυτοποιήθηκε στην οικογενή ALS, το 1993, και χαρτογρα-

φήθηκε στο χρωμόσωμα 21q22.1.¹¹ Το γονίδιο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη *SOD1*, που ονομάζεται σουπεροξειδική δισμουτάση χαλκού/ψευδαργύρου. Η *SOD1* είναι μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που διασπά τις ρίζες υπεροξειδίου και εμπλέκεται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση. Μεταλλαγές στην πρωτεΐνη *SOD1* οδηγούν σε ανισορροπία της ομοιόστασης των κυττάρων και τοξικότητα.¹² Μεταλλαγές στο γονίδιο *SOD1* έχουν ταυτοποιηθεί σε 20% περίπου των οικογενών και σε ποσοστό 1–4% περίπου των σποραδικών περιπτώσεων ALS.⁷ Παρουσιάζουν μεγάλο εύρος φαινοτύπου, ηλικίας έναρξης, βαρύτητας, πορείας και διάρκειας της νόσου.⁵ Τα άτομα που φέρουν μεταλλαγή στο γονίδιο *SOD1* εμφανίζουν κυρίως νωτιαία (σπάνια προμηκική¹³) συμπτωματολογία με έναρξη τις περισσότερες φορές από τα κάτω άκρα.

3.1.2. *TARDBP*. Το γονίδιο *TARDBP* εδράζεται στον γενετικό τόπο 1p36.2 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη TDP-43, η οποία εμπλέκεται στον μεταβολισμό του RNA.¹⁴ Μεταλλαγές στην πρωτεΐνη TDP-43 ανιχνεύθηκαν για πρώτη φορά το 2006⁸ και φαίνεται ότι σχετίζονται είτε με μηχανισμούς απώλειας κάποιας λειτουργίας που πραγματοποιείται στον πυρήνα των κυττάρων (loss-of-function) ή με μηχανισμούς απόκτησης κάποιας νέας, τοξικής λειτουργίας (gain-of-function), με αποτέλεσμα τη συσσώρευση έγκλειστων TDP-43 στα κύτταρα και διαταραχή του μεταβολισμού του RNA.⁵ Η συχνότητα των μεταλλαγών στο γονίδιο *TARDBP* κυμαίνεται στο 0,7–2% στις σποραδικές ALS¹⁵ και στο 4–6% στις οικογενείς περιπτώσεις ALS.¹⁶ Οι ασθενείς εμφανίζουν αυτοσωμική επικρατή μορφή της νόσου, κυρίως με νωτιαία έναρξη και μεγάλο εύρος ως προς την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων (30–77 έτη) και τη διάρκεια της νόσου.⁵ Αν και η ALS είναι ο πλέον κοινός φαινότυπος που έχει συνδεθεί με το γονίδιο, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις μετωπικοροταφικής άνοιας (Frontotemporal dementia, FTD) οι οποίες εκδηλώνονται ως διαταραχές συμπεριφοράς, αλλά και ως σημασιολογικού τύπου άνοια, είτε σε άλλα άτομα της ίδιας οικογένειας είτε σε εκείνα με ALS.¹⁷ Ο φαινότυπος τείνει να είναι ίδιος με τη σποραδική μορφή της ALS, με μόνη διαφορά την ταχεία πορεία της νόσου.¹⁰

3.1.3. *FUS*. Το 2009 ανακαλύφθηκε ότι μεταλλαγές στην καρβοξυτελική επικράτεια της πρωτεΐνης *FUS* συκληρονομούνταν με την ALS. Το γονίδιο *FUS* που χαρτογραφήθηκε στη θέση 16p11.2 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη σύντηξης του σαρκώματος (fused in sarcoma, *FUS*).¹⁸ Η πρωτεΐνη *FUS*, όπως και η TDP-43, είναι μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην επεξεργασία του RNA, ενισχύοντας την υπόθεση ότι διαταραχές στον μεταβολισμό του RNA μπορεί να προκαλέσουν ALS.¹⁹ Οι μεταλλαγές που έχουν ταυτοποιηθεί στο γονίδιο *FUS* ευθύνονται για το 4% των οικογενών και το 1% των σποραδικών περιπτώσεων ALS.¹⁸ Ασθενείς με ALS

που φέρουν μεταλλαγή στο γονίδιο *FUS* χαρακτηρίζονται από μεγάλο εύρος έναρξης της νόσου (26–80 έτη) και μέση διάρκεια τους 33 μήνες. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζουν προσβολή κυρίως του κατώτερου κινητικού νευρώνα, χωρίς προμηκική συμβολή και χωρίς γνωστική δυσλειτουργία.¹⁸

3.1.4. UBQLN2. Το 2011 διαπιστώθηκε ότι το γονίδιο *UBQLN2* ευθύνεται για τη φυλοσύνδετη επικρατή μορφή της ALS. Εδράζεται στο χρωμόσωμα Χρ11 και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη τύπου ουβικιτίνης (ubiquitin-like ubiquilin-2, *UBQLN2*).²⁰ Η πρωτεΐνη *UBQLN2* ρυθμίζει το σύστημα της αποικοδόμησης πρωτεϊνών, παρέχοντας τις ουβικιτινιωμένες πρωτεΐνες στο πρωτεάσωμα. Μεταλλαγές στην πρωτεΐνη *UBQLN2* εμποδίζουν το μονοπάτι της φυσιολογικής αποικοδόμησης των πρωτεϊνών, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσιολογικά πρωτεϊνικά συσσωματώματα και εκφύλιση νευρώνων.⁵ Μεταλλαγές στο γονίδιο *UBQLN2* εμφανίζονται σπάνια στην οικογενή και στη σποραδική ALS (<1%). Οι άρρηνες συνήθως εμφανίζουν μικρότερη ηλικία έναρξης, πιθανόν επειδή είναι ημίζυγοι για τη μεταλλαγή, ενώ οι θήλεις είναι ετερόζυγοι και δέχονται κάποια προστασία από το φυσιολογικό αλληλίο.¹⁰

3.1.5. C9ORF72. Το 2011, δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες ανακάλυψαν ότι το γονιδιακό αίτιο του συνδρόμου ALS ή και FTD είναι μια εξανουκλεοτιδική επανάληψη στο γονίδιο *C9ORF72*. Το εν λόγω γονίδιο εδράζεται στον γενετικό τόπο 9p21 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη *C9ORF72*, η οποία συμμετέχει στις διαδικασίες της ενδοκύτωσης και της αυτοφαγίας.^{21,22} Οι επικρατέστεροι μηχανισμοί μέσω των οποίων το μεταλλαγμένο γονίδιο προκαλεί παθολογικό φαινότυπο είναι (α) η μείωση της έκφρασης του γονιδίου (loss-of-function) και (β) η συσσώρευση τοξικών RNA συσσωματωμάτων και πρωτεϊνικών διπεπτιδίων εντός του κυττάρου (gain-of-function).⁵ Η παθολογική επέκταση ευθύνεται για ένα σημαντικό μεγάλο ποσοστό οικογενών μορφών ALS (περίπου 40%) και FTD (περίπου 25%). Επίσης, έχει βρεθεί ότι είναι υπεύθυνη για το 7% περίπου των σποραδικών περιπτώσεων ALS.² Το γονίδιο *C9ORF72* αποτελεί

μέχρι σήμερα τη σημαντικότερη εξέλιξη στη γενετική της νόσου. Στην Ελλάδα, η μεταλλαγή του γονιδίου *C9ORF72* έχει ταυτοποιηθεί ως υπεύθυνη για το 50% των οικογενών και το 8% των σποραδικών μορφών ALS,²³ για το 27,7% των οικογενών και το 2,2% των σποραδικών μορφών FTD,²⁴ καθώς και για το 5% των συνδρόμων HD-like ή HD-rhencopies.²⁵ Σπάνια (<1%) μπορεί να προκαλέσει άνοια τύπου Alzheimer και παρκινσονικά σύνδρομα.²

3.2. Σπάνια γονίδια

3.2.1. ALSN. Ο γενετικός τόπος του γονιδίου *ALSN* έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 2q33-2q25 μέσω ανάλυσης σύνδεσης. Η πρωτεΐνη αλσίνη (*ALS2*) έχει νευροπροστατευτικό ρόλο.⁵ Η υπερέκφραση της αλσίνης διαταράσσει το ενδολυσοσωμικό σύστημα και προκαλεί συσσωμάτωση ανώριμων κυστιδίων και μη σωστά διπλωμένων πρωτεϊνών στους νευρώνες.⁵ Ο φαινότυπος που σχετίζεται με την αλσίνη είναι είτε η παιδική πρωτοπαθής πλαγία σκλήρυνση (juvenile primary lateral sclerosis, juvenile PLS), είτε η σπαστική παραπληγία (Hereditary spastic paraplegia, HSP).²

3.2.2. VAPB. Το γονίδιο *VAPB* εδράζεται στη θέση 20q13.3 και κωδικοποιεί μια δομική πρωτεΐνη της μεμβράνης του ενδοπλασματικού δικτύου, τη *VAPB*, η οποία έχει διάφορες λειτουργίες στη μεταφορά κυστιδίων. Μεταλλαγές στην πρωτεΐνη *VAPB* οδηγούν στη δημιουργία έγκλειστων και εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων. Το γονίδιο *VAPB* εμπλέκεται σε μικρό ποσοστό στην αιτιοπαθογένεια της ALS.⁵ Ο υπότυπος της ALS που σχετίζεται με το γονίδιο *VAPB* είναι η ALS 8. Η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται μεταξύ 31–45 ετών και οι ασθενείς εμφανίζουν τρόπο στάσης, μυϊκές συσπάσεις και βραδεία προοδευτική αδυναμία άνω και κάτω άκρων. Η νόσος έχει ασυνήθιστα μεγάλο εύρος διάρκειας συμπτωμάτων σε σύγκριση με την τυπική ALS.²⁶

3.2.3. OPTN. Μεταλλαγές στο γονίδιο *OPTN*, που χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 10p13, σπάνια μπορεί να προκαλέσουν είτε οικογενή, είτε σποραδική ALS (<1%).²⁷ Ο φυσιολογικός ρόλος της πρωτεΐνης *OPTN* είναι η κυστι-

Πίνακας 1. Κύρια γονίδια που συνδέονται με την κλινική εικόνα της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης (ALS) (ταξινόμηση βάσει της χρονολογίας ανακάλυψης της εκάστοτε γονιδιακής εμπλοκής στη νόσο).

Γονίδιο	Θέση	Κληρονομικότητα	Τύπος ALS	Λειτουργία
<i>SOD1</i>	21q22.1	AE+AY	ALS1	Μεταβολισμός σουπεροξειδίου
<i>TARDBP</i>	1p36.2	AE	ALS10	Μεταβολισμός RNA
<i>FUS</i>	16p11.2	AE+AY	ALS6	Μεταβολισμός RNA
<i>UBQLN2</i>	Χρ11	ΦΕ	Φυλοσύνδετη ALS	Πρωτεάσωμα
<i>C9ORF72</i>	9p21	AE	ALS/FTD	Κυστιδιακή μεταφορά

AE: Αυτοσωμική επικρατής, AY: Αυτοσωμική υπολειπόμενη, ΦΕ: Φυλοσύνδετη επικρατής

διακή μεταφορά. Μεταλλαγές στην πρωτεΐνη οδηγούν σε νευροτοξίκωση.⁵ Το γονίδιο της *OPTN* είναι υπεύθυνο για αυτοσωμική επικρατή και αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή της ALS και χαρακτηρίζεται από νωτιαία έναρξη συμπτωμάτων, με συμμετοχή του ανώτερου κινητικού νευρώνα και βραδεία εξέλιξη της νόσου.²⁸ Η φαινοτυπική ετερογένεια που σχετίζεται με το γονίδιο *OPTN* είναι μεγάλη. Μεταλλαγές στο γονίδιο *OPTN* έχουν βρεθεί και σε περιπτώσεις πρωτογενούς γλαυκώματος ανοικτής γωνίας (primary-open angle glaucoma, POAG)²⁹ και στη νόσο του Paget.³⁰

3.2.4. *CHCHD10 (C22orf2)*. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *CHCHD10* ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών με επικράτειες σπειροειδούς σπειράματος έλικας (coiled-coil helix domains, CHCHD). Πρόκειται για μιτοχονδριακή πρωτεΐνη που βρίσκεται εντός του διαμεμβρανικού χώρου των μιτοχονδρίων και θεωρείται απαραίτητη στην οξειδωτική φωσφορυλίωση. Είναι το πρώτο γονίδιο που ενοχοποιεί τα μιτοχόνδρια ως πιθανή αιτία της ALS.³¹ Μεταλλαγές στο γονίδιο *CHCHD10* φαίνεται να ευθύνονται για >2% των οικογενών περιπτώσεων ALS,³² καθώς και για περιπτώσεις FTD και αταξίας.³³

3.2.5. *SQSTM1*. Το γονίδιο *SQSTM1* (5q35) κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p62, μια πρωτεΐνη που οδηγεί στη δημιουργία συσσωματωμάτων στο κύτταρο.³⁴ Η p62 εμπλέκεται στην ουβικιτινίωση πρωτεϊνών και στην αυτοφαγία.³⁵ Μια αρχική μελέτη διαλογής υποψήφιων γονιδίων για την ALS ταυτοποίησε μεταλλαγές στο γονίδιο *SQSTM1* σε 1% περίπου των περιπτώσεων ALS,³⁶ καθώς και σε ποσοστό περίπου 3% των περιπτώσεων FTD.³⁷ Μεταλλαγές στο γονίδιο αυτό έχουν βρεθεί και στη νόσο του Paget.³⁸

3.2.6. *SETX*. Το γονίδιο *SETX* εδράζεται στη θέση 9q43 και κωδικοποιεί για μια συστατικά εκφραζόμενη DNA/RNA ελικάση, τη σεναταξίνη. Η σεναταξίνη φυσιολογικά εμπλέκεται στην επεξεργασία του RNA.⁵ Μεταλλαγές στο γονίδιο *SETX* ευθύνονται για μια σπάνια μορφή αυτοσωμικής επικρατούς ALS, την ALS4, με έναρξη συμπτωμάτων στη νεανική ηλικία. Η ALS4 χαρακτηρίζεται από αδυναμία των περιφερικών άκρων, μυϊκή ατροφία και πυραμιδικά συμπτώματα.³⁹ Η εξέλιξη της νόσου είναι βραδεία και οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως ένα φυσιολογικό εύρος ζωής. Επιπλέον, μεταλλαγές στο συγκεκριμένο γονίδιο έχουν συσχετιστεί και με αυτοσωμική υπολειπόμενη παρεγκεφαλιδική αταξία 1 (Recessive spinocerebellar ataxia-1, SCAR1),⁵ καθώς και με περιπτώσεις αταξίας και οφθαλμοκινητικής απραξίας τύπου 2 (ataxia and oculomotor apraxia type 2, AOA2).⁴⁰

3.2.7. *SPG11*. Το γονίδιο *SPG11* εδράζεται στη θέση 15q14 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη SPG11 (σπαταξίνη). Η σπαταξίνη εντοπίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και

συμμετέχει σε μονοπάτια αξονικής μεταφοράς.⁵ Μεταλλαγές στο γονίδιο *SPG11* προκαλούν τη νεανική ALS τύπου 1, η οποία είναι η πλέον κοινή μορφή υπολειπόμενης οικογενούς ALS με νεανική έναρξη.⁴¹ Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 25 ετών.⁴² Ακολουθεί μια βραδεία προοδευτική πορεία, όπου ο ασθενής μπορεί να επιβιώσει για >3 δεκαετίες. Μεταλλαγές στο γονίδιο *SPG11* προκαλούν και την αυτοσωμική υπολειπόμενη οικογενή σπαστική παραπληγία (HSP) με ατροφία του μεσολοβίου.

3.2.8. *VCP*. Το 2010 ταυτοποιήθηκαν μεταλλαγές στο γονίδιο *VCP*, οι οποίες ευθύνονταν για ένα μικρό ποσοστό οικογενών περιπτώσεων ALS (περίπου 1%).⁴³ Πρόκειται για ένα γονίδιο που εδράζεται στη γονιδιακή θέση 9p13 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη VCP, η οποία είναι μια εξαμερής ΑΤΡάση που εμπλέκεται στην ομοιοστάση των πρωτεϊνών και στη μεταφορά κυστιδίων.⁴⁴ Μεταλλαγές στο γονίδιο *VCP* είναι σπάνια αιτία της ALS και μπορεί να προκαλέσουν επίσης ένα σπάνιο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από FTD, νόσο του Paget, μυοπάθεια με έγκλειστα σωματίδια και παρκινσονισμό (inclusion body myopathy with early-onset Paget disease and frontotemporal dementia, IBMPFD).⁵

3.2.9. *PFN1*. Στο τέλος του 2012 ταυτοποιήθηκαν μεταλλαγές στο γονίδιο *PFN1*, οι οποίες συκληρονομούνταν με τη νόσο ALS σε οικογένειες με πολλούς απογόνους.⁴⁵ Η πρωτεΐνη προφιλίνη, PFN1, που κωδικοποιείται από το εν λόγω γονίδιο είναι απαραίτητη για τον πολυμερισμό της ακτίνης, μιας δομικής πρωτεΐνης του κυτταροσκελετού των κυττάρων. Συνεπώς, μεταλλαγές σε αυτή διαταράσσουν τη μορφολογία των αξόνων και την αξονική μεταφορά.⁴⁶ Μεταλλαγές στο γονίδιο *PFN1* δεν αποτελούν κύρια αιτία νευροεκφύλισης και ευθύνονται για <1% των περιπτώσεων ALS.²

3.2.10. *ANG*. Ο υπότυπος ALS που σχετίζεται με το γονίδιο *ANG* ονομάζεται ALS9 και είναι μια αυτοσωμική επικρατής νόσος, που εκδηλώνεται στην ενήλικη ζωή με τα κλασικά συμπτώματα της ALS. Το γονίδιο της *ANG* εδράζεται στο χρωμόσωμα 14q11.2 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ANG που ανήκει στην υπεροικογένεια των ριβονουκλεασών. Η *ANG* μεσολαβεί στη νεοαγγειογένεση και προάγει την ανάπτυξη των νευριτών κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης.² Μεταλλαγές στο γονίδιο της *ANG* προκαλούν απώλεια της ριβονουκλεολυτικής δραστηριότητας και της ικανότητας πυρηνικής μεταφοράς.⁵ Ο κύριος φαινότυπος είναι η τυπική ALS, ενώ σε λίγες περιπτώσεις ασθενών παρουσιάζονται, επίσης, παρκινσονισμός και σημεία FTD.⁴⁷

3.2.11. *ATXN2*. Το γονίδιο *ATXN2* εδράζεται στη χρωμοσωμική θέση 12q24 και ευθύνεται για τη νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 2 (SCA2).⁴⁸ Σε πολύ λίγες περιπτώσεις

έχει αναφερθεί εκφύλιση του κινητικού νευρώνα, σε οικογένειες SCA2.⁴⁹ Το γονίδιο *ATXN2* κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αταξίνη-2, η οποία περιέχει επικράτειες πολυγλουταμινικού (poly-Q) και συμμετέχει σε μονοπάτια ενδοκύτωσης και στον μεταβολισμό του RNA.² Ο παθολογικός φαινότυπος οφείλεται σε μια τρινουκλεοτιδική επέκταση στο γονίδιο *ATXN2*. Ο ενδιάμεσος αριθμός επαναλήψεων (27–33) έχει συσχετιστεί και με ALS, επαναλήψεις >34 οδηγούν σε SCA2, ενώ επαναλήψεις <27 δεν έχουν σαφή κλινικό φαινότυπο.⁴⁹ Αυτή η συσχέτιση έχει ελεγχθεί σε διάφορες ανεξάρτητες μελέτες και αυξάνει την πιθανότητα η ALS και η αταξία να αποτελούν ένα φάσμα νοσημάτων, όπως η ALS και η FTD.¹⁰

3.2.12. ELP3. Το γονίδιο *ELP3* εδράζεται στη θέση 8p21 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη επιμήκυνσης 3 (elongation protein 3, ELP3), η οποία είναι μια πρωτεΐνη επεξεργασίας του RNA και συνεπώς ακολουθεί το ίδιο σχήμα αιτιοπαθογένειας όπως οι TDP43 και FUS.¹⁰ Ανάλυση με τη χρήση μικροδορυφόρων ταυτοποίησε μεταλλάξεις στο γονίδιο *ELP3* που συσχετίζονται με ALS, σε τρεις πληθυσμούς από το Ηνωμένο Βασίλειο, το Βέλγιο και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ).⁵⁰

3.2.13. FIG4. Μεταλλάξεις στο γονίδιο *FIG4*, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 6q21, είναι υπεύθυνες για την ALS11.⁵¹ Η πρωτεΐνη *FIG4*, που κωδικοποιείται από το εν λόγω γονίδιο, είναι μια 5-φωσφατάση φωσφοϊνοσιτιδης που ρυθμίζει τη μεταφορά κυστιδίων στο σύμπλεγμα Golgi. Μεταλλάξεις στο γονίδιο *FIG4* οδηγούν σε νευροεκφύλιση στα αισθητικά και στα αυτόνομα γάγγλια, στον κινητικό φλοιό και στο ραβδωτό σώμα. Δεν είναι βέβαιο εάν οι μεταλλάξεις στο *FIG4* προκαλούν νευροεκφύλιση μέσω ενός επικρατούς αρνητικού μηχανισμού ή μέσω μερικής απώλειας λειτουργίας, όπως στη CMT4J.⁵² Δεν έχουν αναφερθεί περαιτέρω μεταλλάξεις στο γονίδιο *FIG4* που να σχετίζονται με ALS, μετά την αρχική δημοσίευση.⁵³

3.2.14. DCTN1. Σε μελέτη που εκπονήθηκε σε μια μεγάλη οικογένεια με βραδείας εξέλιξης, αυτοσωμική επικρατή, κινητική πολυνευροπάθεια, ταυτοποιήθηκε μια νέα μεταλλαγή στο γονίδιο *DCTN1* που εδράζεται στο χρωμόσωμα 2p13.⁵⁴ Το γονίδιο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη δυνακίνη, η οποία προσδένεται στη δυνεΐνη και είναι σημαντική για την αξονική μεταφορά κυστιδίων και οργανιδίων. Συνεπώς, μεταλλάξεις στο γονίδιο της *DCTN1* φαίνεται ότι προκαλούν

Πίνακας 2. Σπάνια γονίδια που συνδέονται με την κλινική εικόνα της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης (ALS).

Γονίδιο	Θέση	Κληρονομικότητα	Νόσημα	Λειτουργία γονιδίου
<i>ALSN</i>	2q33	AY	ALS2, Νεανική PLS, HSP	Νευροπροστασία
<i>VAPB</i>	20q13	AE	ALS8, SMA, νόσος Paget	Κυστιδιακή μεταφορά
<i>OPTN</i>	10p13	AE+AY	ALS12, POAG	Κυστιδιακή μεταφορά
<i>CHCHD10</i>	22q11	MΔ	ALS, FTD, αταξία	Οξειδωτική φωσφορυλίωση
<i>SQSTM1</i>	5q35	AE	ALS, FTD, νόσος Paget	Ουβικιτινίωση, αυτοφαγία
<i>SETX</i>	9q34	AE	ALS4, SCAR1, AOA2	Μεταβολισμός RNA
<i>SPG11</i>	15q14	AY	Νεανική ALS τύπου I, HSP	Αξονική μεταφορά
<i>VCP</i>	9p13	AE	ALS14, IBMPFD	Πρωτεάσωμα, κυστιδιακή μεταφορά
<i>PFN1</i>	17p13	AE	fALS, sALS	Αξονική μεταφορά
<i>ANG</i>	14q11	AE	ALS9	Αγγειογένεση
<i>ATXN2</i>	12q24	MΔ	sALS, αταξία	Ενδοκύτωση, μεταβολισμός του RNA
<i>ELP3</i>	8p21	MΔ	sALS	Μεταβολισμός του RNA
<i>FIG4</i>	6q21	AE+AY	CMT4J, fALS	Κυστιδιακή μεταφορά
<i>DCTN1</i>	2p13	AE	sALS, fALS, ALS-FTD, σύνδρομο Perry, PD, PSP	Αξονική μεταφορά
<i>NEFH</i>	22q12	AY	sALS	Αξονική μεταφορά
<i>CHMP2B</i>	3p11	AE	FTD, ALS, PMA	Αξονική μεταφορά
<i>hnRNPA2/B1</i>	7p15	AE	ALS, IBMPFD	Δημιουργία εγκλειστών
<i>hnRNPA1</i>	2q13	AE	ALS, IBMPFD	Δημιουργία εγκλειστών

AE: Αυτοσωμική επικρατής, AY: Αυτοσωμική υπολειπόμενη, MΔ: Μη διευκρινισμένη, fALS: Οικογενής ALS, sALS: Σποραδική ALS, PLS: Primary lateral sclerosis (πρωτοπαθής πλαγία σκλήρυνση), SMA: Spinal muscular atrophy (νωτιαία μυϊκή ατροφία), POAG: Primary-open angle glaucoma (πρωτογενές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας), SCAR1: Recessive spinocerebellar ataxia-1 (υπολειπόμενη παρεγκεφαλιδική αταξία 1), AOA2: Ataxia and oculomotor apraxia type 2 (αταξία και οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 2), HSP: Hereditary spastic paraplegia (οικογενής σπαστική παραπληγία), IBMPFD: Inclusion body myopathy with early-onset Paget disease and frontotemporal dementia (μυοπάθεια με εγκλειστα σωμάτια, νόσος Paget πρώιμης έναρξης και μετωπικοροταφική άνοια), PD: Νόσος του Parkinson, PSP: Progressive supranuclear palsy (προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση), PMA: Progressive muscular atrophy (προϊούσα μυϊκή ατροφία)

νευροεκφυλισμό διαταράσσοντας την αξονική μεταφορά στους κινητικούς νευρώνες.⁵ Μεταλλαγές στο γονίδιο *DCTN1* έχουν, επίσης, ταυτοποιηθεί σε περιπτώσεις sALS, fALS και ο οικογενειών ALS-FTD.⁵⁵ Τέλος, μια ομάδα μεταλλαγών στο γονίδιο *DCTN1* ταυτοποιήθηκε στο σύνδρομο Perry,⁵⁶ στη νόσο του Parkinson (PD)⁵⁷ και στην προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (Progressive supranuclear palsy, PSP).⁵⁸

3.2.15. NEFH. Το γονίδιο *NEFH* εδράζεται στη θέση 22q12 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη βαριάς υπομονάδας των νευροϊνιδίων (NEFH). Τα νευροϊνίδια είναι κυτταροπλασματικά ενδιάμεσα ινίδια, τα οποία αποτελούν δομικά συστατικά του κυτταροσκελετού των νευραξόνων.⁵ Η ανώμαλη συσσώρευση νευροϊνιδίων στους κινητικούς νευρώνες θεωρείται παθολογική, καθώς σχετίζεται με δυσλειτουργία της αξονικής μεταφοράς. Συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου *NEFH* και της ALS έχει ανευρεθεί σε μια μικρή ομάδα ασθενών με ALS σποραδικού τύπου.⁵⁹

3.2.16. CHMP2B. Το γονίδιο *CHMP2B* εδράζεται στη θέση 3p11.2 και κωδικοποιεί τη φορτισμένη πολυκυστιδιακή πρωτεΐνη σώματος 2B (charged multivesicular body protein 2B, CHMP2B), η οποία είναι απαραίτητη για τη μεταφορά δομικών πρωτεϊνών και την επακόλουθη αποικοδόμησή τους μέσω του αυτοφαγώματος.⁶⁰ Μεταλλαγές στην πρωτεΐνη CHMP2B οδηγούν σε διαταραχή της λειτουργίας των ενδοσωμάτων, ενώ ταυτοποιήθηκαν αρχικά σε ασθενείς με FTD⁶¹ και στη συνέχεια σε ασθενείς με ALS.⁶² Δεδομένου ότι έχουν αναφερθεί μόνο ελάχιστες περιπτώσεις ALS με μεταλλαγές στο γονίδιο *CHMP2B*, δεν υπάρχει χαρακτηριστικός κλινικός υπότυπος ALS που να σχετίζεται με τους συγκεκριμένους ασθενείς. Επιπλέον, μεταλλαγή στο γονίδιο *CHMP2B* έχει ταυτοποιηθεί και σε ασθενείς με προϊούσα μυϊκή ατροφία (Progressive muscular atrophy, PMA).⁶³

3.2.17. hnRNPA2/B1 και hnRNPA1. Μεταλλαγές έχουν ταυτοποιηθεί και στις πρωτεΐνες με επικράτειες παρόμοιες με prion (prion-like), hnRNPA2/B1 (7p15) και hnRNPA1 (12q13), σε ασθενείς με ALS και IBMPFD. Οι εν λόγω πρωτεΐνες εμπλέκονται στον μεταβολισμό του RNA και μεταλλαγές σε αυτές οδηγούν στη δημιουργία έγκλειστων σωματίων, τα οποία διαταράσσουν την ομοιόσταση του κυττάρου.² Μεταλλαγές στα γονίδια *hnRNPA2/B1* και *hnRNPA1* έχουν αναφερθεί στην πολυσυστημική πρωτεϊνοπάθεια και σε σπάνιες περιπτώσεις στην ALS.⁶⁴

4. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Η παροχή γενετικής διάγνωσης στην περίπτωση της ALS παρουσιάζει δυσκολίες, λόγω των αλληλοεπικαλυπτόμενων φαινοτύπων και της γενετικής ετερογένειας που χαρακτηρίζει τη νόσο. Δεδομένων των πολύπλοκων επιπτώσεων

που μπορεί να έχει μια γενετική διάγνωση, η απόφαση για το εάν θα πρέπει να διενεργείται γενετικός έλεγχος ή όχι χρειάζεται προσεκτική θεώρηση από τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Πριν από 5 έτη, που ήταν γνωστό μόνο το 20% των μεταλλαγών οι οποίες προκαλούν ALS στις οικογενείς περιπτώσεις, η χρησιμότητα του γενετικού ελέγχου δεν ήταν σαφής. Σήμερα, όπου ταυτοποιείται μεταλλαγή στα 2/3 σχεδόν των ασθενών με οικογενή ALS, ο γενετικός έλεγχος έχει καταστεί πλέον απαραίτητος, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για τους συγγενείς οι οποίοι βρίσκονται σε κίνδυνο.

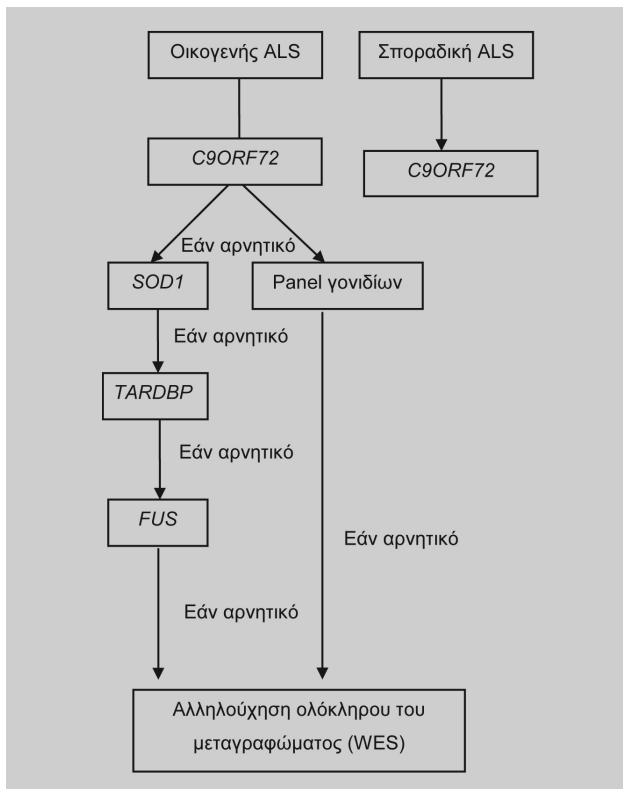
Συνήθως, στις οικογενείς μορφές, η μεταλλαγή στο γονίδιο *C9ORF72* είναι αυτή που διερευνάται πρώτα, καθώς αποτελεί την πλέον συχνή μεταλλαγή στον Καυκάσιο πληθυσμό. Εάν δεν ανευρεθεί επέκταση, τότε πραγματοποιείται άμεση αλληλούχηση των άλλων κοινών γονιδίων που συνήθως εμφανίζουν μεταλλαγές (είτε διαδοχικά, αρχίζοντας με το γονίδιο *SOD1*, ακολούθως με το *TARDBP* και το *FUS*) ή με γονιδιακά panels (gene panels). Καθώς το κόστος μειώνεται, οι μέθοδοι της αλληλούχησης νέας γενεάς (next generation sequencing) καθίστανται μια νέα δυνατότητα διάγνωσης. Επίσης, η αλληλούχηση ολόκληρου του μεταγραφώματος (whole-exome sequencing) μπορεί να ταυτοποιήσει πολυμορφισμούς (variants) σε όλη την κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδιώματος, παρέχοντας τη δυνατότητα τόσο για την ταυτοποίηση ήδη γνωστών μεταλλαγών όσο και για την ανίχνευση μεταλλαγών σε νέα γονίδια.

Στις σποραδικές περιπτώσεις, το ποσοστό ταυτοποίησης μεταλλαγής κατά τη διενέργεια γενετικού ελέγχου παραμένει ακόμη αρκετά χαμηλό. Ωστόσο, η ανακάλυψη του γονιδίου *C9ORF72*, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, έχει ανατρέψει τη σχετική παρατήρηση. Έτσι, προτείνεται πλέον γενετικός έλεγχος και σε σποραδικούς ασθενείς με ALS, ειδικά εάν η νόσος συνυπάρχει με FTD ή στην περίπτωση κατά την οποία ένας στενός συγγενής πάσχει από FTD.⁴⁶ Ωστόσο, ο εν λόγω έλεγχος συνήθως περιορίζεται στο γονίδιο *C9ORF72*.

Ένας αλγόριθμος μοριακής διαγνωστικής προσπέλασης ασθενών με οικογενή ή σποραδική μορφή ALS παρατίθεται στην εικόνα 1.

5. ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Μέχρι πρότινος, η μόνη νοσοτροποποιητική θεραπευτική παρέμβαση ήταν το φάρμακο ριλουζόλη, το οποίο επιμηκύνει την επιβίωση των ασθενών κατά 3–6 μήνες και φαίνεται περισσότερο αποτελεσματικό σε ασθενείς που φέρουν την προμηκική μορφή της νόσου.⁶⁵ Υπάρχει,



Εικόνα 1. Αλγόριθμος μοριακής διάγνωσης για τις οικογενείς και τις σποραδικές μορφές ALS.

ωστόσο, η δυνατότητα οι ασθενείς αυτοί να βοηθηθούν συμπτωματικά με πληθώρα θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως αναπνευστική υποστήριξη που περιλαμβάνει τραχειοστομία και μη επεμβατική υποστήριξη, μυοχαλαρωτική αγωγή, ασκήσεις φυσικοθεραπείας, χρήση γαστροστομίας σε ασθενείς με δυσφαγία και χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων.⁶⁶

Πρόσφατα εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) μια δευτερή νοσοτροποποιητική αγωγή για την ALS, η ενταραβόνη, ένα νευροπροστατευτικό φάρμακο που δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και μειώνει τη δημιουργία ελευθέρων ριζών.⁶⁷ Η ενταραβόνη βρέθηκε ότι έχει επωφελή δράση σε μια καλά καθορισμένη ομάδα ασθενών σε πρώιμο στάδιο της νόσου.⁶⁸ Ωστόσο, η χρήση της στην κλινική πρακτική είναι περιορισμένη λόγω του κόστους, της διάθεσής της μόνο σε ενδοφλέβια σκευάσματα, και του πολύπλοκου σχήματος χορήγησης.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις που βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο περιλαμβάνουν σχήματα τα οποία στοχεύουν είτε σε κυτταρικό είτε σε γονιδιακό επίπεδο. Οι θεραπείες αντικατάστασης κυττάρων έχουν αποτελέσει πεδίο έρευνας σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η ALS, εδώ και χρόνια. Βλαστικά κύτταρα μπορεί να διαφοροποιηθούν στο εργαστήριο σε νευρώνες, κύτταρα γλοίας και αστροκύτταρα και να μεταμοσχευτούν απ' ευθείας στον νωτιαίο μυελό. Τέτοιες μελέτες έχουν διενεργηθεί σε πρότυπα ποντικών^{69,70} αλλά και σε κλινικές δοκιμές φάσης Ι σε ανθρώπους.^{71,72}

Ως προς τις θεραπείες που στοχεύουν σε γονίδια, αυτές αναπτύχθηκαν ιδιαίτερα μετά την κατανόηση της γενετικής της ALS. Μια τέτοια προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων (antisense oligonucleotides), τα οποία είναι βραχεία συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια (15–20 νουκλεοτίδια σε μήκος) που προσδένονται με βάση τον κανόνα της συμπληρωματικότητας των βάσεων, σε έναν mRNA-στόχο. Στη συνέχεια, ο mRNA-στόχος αποικοδομείται από ένζυμα εντός του πυρήνα. Στόχος είναι η μείωση των επιπέδων τοξικότητας. Η αποτελεσματικότητα της παραπάνω προσέγγισης έχει ελεγχθεί σε πρότυπα ποντικών.⁷³ Αντίστοιχες μελέτες σε ανθρώπους έχουν εκπονηθεί έως και σε κλινική μελέτη φάσης Ι και τα αποτελέσματα φαίνονται ενθαρρυντικά.⁷⁴

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στον τομέα της Γενετικής και ειδικότερα της Νευρογενετικής, έχει επιτευχθεί τα τελευταία έτη αξιοθαύμαστη πρόοδος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κατανόηση σε μεγάλο βαθμό των παθογενετικών μηχανισμών που διέπουν την εκφύλιση των νευρώνων στην ALS και στην αποκάλυψη μεγάλου αριθμού υπεύθυνων γονιδίων. Παρ' όλα αυτά, το γονιδιακό αίτιο για το 1/3 περίπου των οικογενών περιπτώσεων ALS παραμένει άγνωστο.² Επίσης, δεν πρέπει να λησμονείται ότι η ALS, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι σποραδική νόσος, τα ενδεχόμενα μη γενετικά υποκείμενα αίτια της οποίας δεν έχουν ανακαλυφθεί ακόμη.

Η μοριακή έρευνα της ALS συνεχίζεται με ταχείς ρυθμούς και αναμένεται ότι μελλοντικά θα οδηγήσει σε πλήρη αποσαφήνιση των συσχετίσεων μεταξύ κλινικού φαινοτύπου και γενετικού υπόβαθρου, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

ABSTRACT

The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. An update

C. KARTANOU, G. KOUTSIS, M. PANAS, G. KARADIMA

*Neurogenetics Unit, First Department of Neurology, "Eginition" Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(2):166–175*

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult onset, neurodegenerative disorder, characterized by rapid progressive paralysis and death within a few years after symptom onset. The clinical and genetic heterogeneity of ALS makes it difficult to prove a definitive genetic diagnosis, but recent progress in molecular genetics has made clear that genetic testing can be of use in identifying genes involved in the disease pathogenesis. Until recently, the only available disease-modifying treatment for ALS was the drug riluzole, but in 2017 the Food and Drug Administration (FDA) approved another disease-modifying drug, edaravone. This review presents current knowledge on the major and the secondary genes involved in the pathogenesis of ALS and genotype-phenotype correlations, the diagnostic strategies and the latest therapeutic approaches.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, Genetic diagnostics, Genetic therapy, Motor neurone disease, Neurogenetics

Βιβλιογραφία

1. ROWLAND LP, SHNEIDER NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1688–1700
2. RENTON AE, CHIÒ A, TRAYNOR BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014, 17:17–23
3. DENG HX, CHEN W, HONG ST, BOYCOTT KM, GORRIE GH, SIDDIQUE N ET AL. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature* 2011, 477:211–215
4. KIERNAN MC, VUCIC S, CHEAH BC, TURNER MR, EISEN A, HARDIMAN O ET AL. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011, 377:942–955
5. CHEN S, SAYANA P, ZHANG X, LE W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: An update. *Mol Neurodegener* 2013, 8:28
6. CORCIA P, COURATIER P, BLASCO H, ANDRES CR, BELTRAN S, MEININGER V ET AL. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2017, 173:254–262
7. BATTISTINI S, GIANNINI F, GRECO G, BIBBÒ G, FERRERA L, MARINI V ET AL. SOD1 mutations in amyotrophic lateral sclerosis. Results from a multicenter Italian study. *J Neurol* 2005, 252:782–788
8. NEUMANN M, SAMPATHU DM, KWONG LK, TRUAX AC, MICSENYI MC, CHOU TT ET AL. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006, 314:130–133
9. MACKENZIE IR, BIGIO EH, INCE PG, GESER F, NEUMANN M, CAIRNS NJ ET AL. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol* 2007, 61:427–434
10. AL-CHALABI A, JONES A, TROAKES C, KING A, AL-SARRAJ S, VAN DEN BERG LH. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2012, 124:339–352
11. ROSEN DR, SIDDIQUE T, PATTERSON D, FIGLEWICZ DA, SAPP P, HENTATI A ET AL. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993, 362:59–62
12. ILIEVA H, POLYMENIDOU M, CLEVELAND DW. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J Cell Biol* 2009, 187:761–772
13. CUDKOWICZ ME, MCKENNA-YASEK D, CHEN C, HEDLEY-WHYTE ET, BROWN RH Jr. Limited corticospinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis subjects with the A4V mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene. *Ann Neurol* 1998, 43:703–710
14. LAGIER-TOURENNE C, POLYMENIDOU M, CLEVELAND DW. TDP-43 and FUS/TLS: Emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 2010, 19:R46–R64
15. SREEDHARAN J, BLAIR IP, TRIPATHI VB, HU X, VANCE C, ROGELJ B ET AL. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008, 319:1668–1672
16. KABASHI E, VALDMANIS PN, DION P, SPIEGELMAN D, McCONKEY BJ, VANDE VELDE C ET AL. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008, 40:572–574
17. LATTANTE S, LE BER I, CAMUZAT A, BRICE A, KABASHI E. Mutations in the *PFN1* gene are not a common cause in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration in France. *Neurobiol Aging* 2013, 34:1709.e1–2
18. VANCE C, ROGELJ B, HORTOBÁGYI T, DE VOS KJ, NISHIMURA AL, SREEDHARAN J ET AL. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009, 323:1208–1211
19. POLYMENIDOU M, LAGIER-TOURENNE C, HUTT KR, BENNETT CF, CLEVELAND DW, YEO GW. Misregulated RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res* 2012, 1462:3–15
20. KAYE FJ, SHOWS TB. Assignment of ubiquilin2 (UBQLN2) to human chromosome xp11.23-->p11.1 by GeneBridge radiation

- hybrids. *Cytogenet Cell Genet* 2000, 89:116–117
21. DeJESUS-HERNANDEZ M, MACKENZIE IR, BOEVE BF, BOXER AL, BAKER M, RUTHERFORD NJ ET AL. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011, 72:245–256
 22. RENTON AE, MAJOUNIE E, WAITE A, SIMÓN-SÁNCHEZ J, ROLLINSON S, GIBBS JR ET AL. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011, 72:257–268
 23. MOK KY, KOUTSIS G, SCHOTTLAENDER LV, POLKE J, PANAS M, HOULDEN H. High frequency of the expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat in familial and sporadic Greek ALS patients. *Neurobiol Aging* 2012, 33:1851.e1–5
 24. KARTANOY C, KARADIMA G, KOUTSIS G, BREZA M, PAPAGEORGIOU SG, PARASKEVAS GP ET AL. Screening for the C9ORF72 repeat expansion in a Greek frontotemporal dementia cohort. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018, 19:152–154
 25. KOUTSIS G, KARADIMA G, KARTANOY C, KLADI A, PANAS M. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions are a frequent cause of Huntington disease phenocopies in the Greek population. *Neurobiol Aging* 2015, 36:547.e13–16
 26. NISHIMURA AL, MITNE-NETO M, SILVA HC, RICHIERI-COSTA A, MIDDLETON S, CASCIO D ET AL. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004, 75:822–831
 27. JOHNSON L, MILLER JW, GKAZI AS, VANCE C, TOPP SD, NEWHOUSE SJ ET AL. Screening for OPTN mutations in a cohort of British amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurobiol Aging* 2012, 33:2948.e15–17
 28. MARUYAMA H, MORINO H, ITO H, IZUMI Y, KATO H, WATANABE Y ET AL. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010, 465:223–226
 29. REZAIET, CHILD A, HITCHINGS R, BRICE G, MILLER L, COCA-PRADOS M ET AL. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002, 295:1077–1079
 30. ALBAGHA OM, VISCONTI MR, ALONSO N, LANGSTON AL, CUNDY T, DARGIE R ET AL. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2010, 42:520–524
 31. GHASEMI M, BROWN RH Jr. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017, a024125. Available at: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/>
 32. JOHNSON JO, GLYNN SM, GIBBS JR, NALLS MA, SABATELLI M, RESTAGNO G ET AL. Mutations in the *CHCHD10* gene are a common cause of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2014, 137:e311
 33. BANNWARTH S, AIT-EL-MKADEM S, CHAUSSINOT A, GENIN EC, LACAS-GERVAIS S, FRAGAKI K ET AL. Reply: Two novel mutations in conserved codons indicate that *CHCHD10* is a gene associated with motor neuron disease. *Brain* 2014, 137:e310
 34. ZATLOUKAL K, STUMPTNER C, FUCHSBICHLER A, HEID H, SCHNOELZER M, KENNER L ET AL. p62 is a common component of cytoplasmic inclusions in protein aggregation diseases. *Am J Pathol* 2002, 160:255–263
 35. BJØRKY G, LAMARK T, JOHANSEN T. p62/SQSTM1: A missing link between protein aggregates and the autophagy machinery. *Autophagy* 2006, 2:138–139
 36. FECTO F, YAN J, VEMULA SP, LIU E, YANG Y, CHEN W ET AL. SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2011, 68:1440–1446
 37. RUBINO E, RAINERO I, CHIÒA, ROGAEVA E, GALIMBERTI D, FENOGLIO P ET AL. SQSTM1 mutations in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2012, 79:1556–1562
 38. REA SL, MAJCHER V, SEARLE MS, LAYFIELD R. SQSTM1 mutations – bridging Paget disease of bone and ALS/FTLD. *Exp Cell Res* 2014, 325:27–37
 39. RABIN BA, GRIFFIN JW, CRAIN BJ, SCAVINA M, CHANCE PF, CORNB-LATH DR. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1999, 122:1539–1550
 40. KINSLEY L, SIDDIQUE T. Amyotrophic lateral sclerosis overview. 23.3.2001 (updated 12.2.2015). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K et al (eds) *GeneReviews*® (internet). University of Washington, Seattle, WA, 1993–2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1450/>
 41. ORLACCHIO A, BABALINI C, BORRECA A, PATRONO C, MASSA R, BASARAN S ET AL. SPATACSIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2010, 133:591–598
 42. YAMASHITA S, ANDO Y. Genotype-phenotype relationship in hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *Transl Neurodegener* 2015, 4:13
 43. JOHNSON JO, MANDRIOLI J, BENATAR M, ABRAMZON Y, VAN DEER-LIN VM, TROJANOWSKI JQ ET AL. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010, 68:857–864
 44. MEYER H, BUG M, BREMER S. Emerging functions of the VCP/p97 AAA-ATPase in the ubiquitin system. *Nat Cell Biol* 2012, 14:117–123
 45. WU CH, FALLINI C, TICOZZI N, KEAGLE PJ, SAPP PC, PIOTROWSKA K ET AL. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2012, 488:499–503
 46. HARMS MB, BALOH RH. Clinical neurogenetics: Amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2013, 31:929–950
 47. GREENWAY MJ, ALEXANDER MD, ENNIS S, TRAYNOR BJ, CORR B, FROST E ET AL. A novel candidate region for ALS on chromosome 14q11.2. *Neurology* 2004, 63:1936–1938
 48. IMBERT G, SAUDOU F, YVERT G, DEVYS D, TROTTIER Y, GARNIER JM ET AL. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996, 14:285–291
 49. ELDEN AC, KIM HJ, HART MP, CHEN-PLOTKIN AS, JOHNSON BS, FANG X ET AL. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 2010, 466:1069–1075
 50. SIMPSON CL, LEMMENS R, MISKIEWICZ K, BROOM WJ, HANSEN VK, VAN VUGHT PW ET AL. Variants of the elongator protein 3 (*ELP3*) gene are associated with motor neuron degeneration. *Hum Mol Genet* 2009, 18:472–481
 51. PASINELLI P, BROWN RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: Insights from genetics. *Nat Rev Neurosci* 2006, 7:710–723

52. CHOW CY, ZHANG Y, DOWLING JJ, JIN N, ADAMSKA M, SHIGA K ET AL. Mutation of *FIG4* causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 2007, 448:68–72
53. CHOW CY, LANDERS JE, BERGREN SK, SAPP PC, GRANT AE, JONES JM ET AL. Deleterious variants of *FIG4*, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet* 2009, 84:85–88
54. MÜNCH C, SEDLMEIER R, MEYER T, HOMBERG V, SPERFELD AD, KURT A ET AL. Point mutations of the p150 subunit of dynactin (*DCTN1*) gene in ALS. *Neurology* 2004, 63:724–726
55. MÜNCH C, ROSENBOHM A, SPERFELD AD, UTTNER I, RESKE S, KRAUSE BJ ET AL. Heterozygous R1101K mutation of the *DCTN1* gene in a family with ALS and FTD. *Ann Neurol* 2005, 58:777–780
56. FARRER MJ, HULIHAN MM, KACHERGUS JM, DÄCHSEL JC, STOESSL AJ, GRANTIER LL ET AL. DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nat Genet* 2009, 41:163–165
57. ARAKI E, TSUBOI Y, DAECHSEL J, MILNERWOOD A, VILARINO-GUELLE C, FUJII N ET AL. A novel DCTN1 mutation with late-onset parkinsonism and frontotemporal atrophy. *Mov Disord* 2014, 29:1201–1204
58. CAROPPO P, LE BER I, CLOT F, RIVAUD-PÉCHOUX S, CAMUZAT A, DE SEPTENVILLE A ET AL. DCTN1 mutation analysis in families with progressive supranuclear palsy-like phenotypes. *JAMA Neurol* 2014, 71:208–215
59. AL-CHALABI A, ANDERSEN PM, NILSSON P, CHIOZA B, ANDERSON JL, RUSS C ET AL. Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 1999, 8:157–164
60. FILIMONENKO M, STUFFERS S, RAIBORG C, YAMAMOTO A, MALERØD L, FISHER EM ET AL. Functional multivesicular bodies are required for autophagic clearance of protein aggregates associated with neurodegenerative disease. *J Cell Biol* 2007, 179:485–500
61. SKIBINSKI G, PARKINSON NJ, BROWN JM, CHAKRABARTI L, LLOYD SL, HUMMERICH H ET AL. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005, 37:806–808
62. COX LE, FERRAIUOLO L, GOODALL EF, HEATH PR, HIGGINBOTTOM A, MORTIBOYS H ET AL. Mutations in CHMP2B in lower motor neuron predominant amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *PLoS One* 2010, 5:e9872
63. VAN BLITTERSWIJK M, VLAM L, VAN ES MA, VAN DER POL WL, HENNEKAM EA, DOOIJES D ET AL. Genetic overlap between apparently sporadic motor neuron diseases. *PLoS One* 2012, 7:e48983
64. KIM HJ, KIM NC, WANG YD, SCARBOROUGH EA, MOORE J, DIAZ Z ET AL. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature* 2013, 495:467–473
65. VUCIC S, ROTHSTEIN JD, KIERNAN MC. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: Insights from pathophysiological studies. *Trends Neurosci* 2014, 37:433–442
66. DORST J, LUDOLPH AC, HUEBERS A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2017, 11:1756285617734734
67. SAWADA H. Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017, 18:735–738
68. WRITING GROUP; EDARAVONE (MCI-186) ALS 19 STUDY GROUP. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017, 16:505–512
69. TENG YD, BENN SC, KALKANIS SN, SHEFNER JM, ONARIO RC, CHENG B ET AL. Multimodal actions of neural stem cells in a mouse model of ALS: A meta-analysis. *Sci Transl Med* 2012, 4:165ra164
70. MAZZINI L, FERRERO I, LUPARELLO V, RUSTICHELLI D, GUNETTI M, MARESCI K. Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: A phase I clinical trial. *Exp Neurol* 2010, 223:229–237
71. GLASS JD, BOULIS NM, JOHE K, RUTKOVE SB, FEDERICI T, POLAK M ET AL. Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Results of a phase I trial in 12 patients. *Stem Cells* 2012, 30:1144–1151
72. KARUSSIS D, KARAGEORGIOU C, VAKNIN-DEMBINSKY A, GOWDA-KURKALLI B, GOMORI JM, KASSIS I ET AL. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2010, 67:1187–1194
73. SMITH RA, MILLER TM, YAMANAKA K, MONIA BP, CONDON TP, HUNG G ET AL. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2006, 116:2290–2296
74. MILLER TM, PESTRONK A, DAVID W, ROTHSTEIN J, SIMPSON E, APPEL SH ET AL. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: A phase I, randomised, first-in-man study. *Lancet Neurol* 2013, 12:435–442

Corresponding author:

C. Kartanou, Neurogenetics Unit, First Department of Neurology, "Eginition" Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 74 Vassilisis Sofias Ave., 115 28 Athens, Greece
e-mail: chrisoulakart@hotmail.com