

Genetyka i molekularne patomechanizmy stwardnienia zanikowego bocznego oraz perspektywy terapii – obecny stan wiedzy

mgr Krzysztof Kalkowski✉

Akademia Medyczna Nauk Stosowanych i Humanistycznych, Warszawa

https://doi.org/10.18388/pb.2017_599

✉ autor korespondujący: krzkalkowski@gmail.com

Słowa kluczowe: stwardnienie zanikowe boczne, ALS, SLA, choroba neuronu ruchowego, terapia SLA, terapia ALS

Wykaz skrótów: SLA – sclerosis lateralis amyotrophica; ALS – amyotrophic lateral sclerosis; fALS – rodzinnie występujący ALS; sALS – sporadycznie występujący ALS; RBP – białka wiążące RNA; FTD – otępienie czołowo-skroniowe; DPR – patologiczne dipeptydy (ang. dipeptide repeat proteins); SOD1 – dysmutaza nadadtlenkowa; C9ORF72 – chromosome 9 open reading frame 72; TARDBP – TAR DNA Binding Protein; FUS – Fused in Sarcoma; TBK1 – TANK-binding kinase 1

STRESZCZENIE

Stwardnienie zanikowe boczne (ALS) jest nieuleczalną chorobą neurodegeneracyjną, prowadzącą do postępującej degeneracji neuronów ruchowych, osłabienia mięśni i niewydolności oddechowej. Pomimo intensywnych badań, patomechanizmy ALS nie zostały w pełni wyjaśnione. W niniejszym artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat genetycznych i molekularnych mechanizmów tej choroby, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w genach *SOD1*, *C9ORF72*, *TARDBP*, *FUS*, *TBK1*, a także najnowszych odkryć w tym obszarze. Omówiono kluczowe procesy patogenetyczne, w tym zaburzenia homeostazy RNA, stres oksydacyjny, dysfunkcję mitochondriów oraz agregację białek. Ponadto, przeanalizowano obecne strategie terapeutyczne, obejmujące zarówno zarejestrowane leki, jak riluzol i edaravon, jak i nowoczesne podejścia, takie jak terapia genowa, antysensowne oligonukleotydy, immunoterapia oraz technologie edycji genów, w tym CRISPR/Cas9. Szczególną uwagę poświęcono badaniom klinicznym i ich potencjalnemu wpływowi na przyszłe możliwości leczenia ALS.

WPROWADZENIE

Stwardnienie zanikowe boczne (łac. *Sclerosis lateralis amyotrophica* – SLA, ang. *amyotrophic lateral sclerosis* – ALS) to choroba, która dotyka układ nerwowy, a w wyniku postępującej neurodegeneracji również układ mięśniowy. Zmiany patomorfologiczne z nią związane dotyczą mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych, kory ruchowej, pnia mózgu oraz rdzenia kręgowego i zostały opisane po raz pierwszy przez francuskiego lekarza Jeana Martina Charcota w 1869 roku [1]. SLA jest chorobą pierwotnie zwyrodnieniową, o postępującym przebiegu, dotyczącą zarówno górnego jak i dolnego neuronu ruchowego [2]. Należy do chorób rzadkich, aczkolwiek jest to najczęstsza choroba neuronu ruchowego u osób dorosłych, której częstość występowania waha się w zależności od populacji. Począwszy od 1,57 na 100 000 osób w Iranie, do 11,8 na 100 000 osób w Stanach Zjednoczonych. Z kolei zachorowalność waha się między 0,26 na 100 000 osób na rok w Ekwadorze do 23,46 na 100 000 osób na rok w Japonii [3]. SLA dzieli się na postać rodzinną (fALS) oraz sporadyczną (sALS). Postać sporadyczna pojawia się zdecydowanie częściej, bo aż w 90–95% przypadków, z kolei fALS dotyczy zaledwie 5–10% pacjentów [4]. Według różnych źródeł, średni wiek zachorowania przypada na okres między 51 a 66 rokiem życia, co istotnie postać rodzinna pojawia się o blisko dekadę szybciej od postaci sporadycznej [4,5]. Co istotne, u pacjentów z Europy obserwuje się późniejszy wiek zachorowania w porównaniu do pacjentów z takich krajów jak Chiny, Urugwaj czy Kuba. Nieznacznie częściej chorują mężczyźni niż kobiety, od półtora do dwóch razy częściej, niemniej różnica ta przestaje mieć znaczenie u osób powyżej 70 roku życia [4,5].

Obraz kliniczny SLA odpowiada objawom uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego, co skutkuje postępującym zanikiem i osłabieniem mięśni szkieletowych, prowadząc do zgonu średnio w przeciągu od 3 do 5 lat od pojawienia się pierwszych objawów [6]. Wśród objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego można wyróżnić pojawienie się spastyczności (sztywności mięśni), niedowładu, wzmożenia odruchów ścięgniętych oraz pojawienia się objawów patologicznych takich jak objaw Babińskiego. Świadczy on o uszkodzeniu dróg korowo-rdzeniowych i polega na wyprostowaniu grzbietowym palucha oraz zgięciu podeszwowym pozostałych palców kończyny dolnej w wyniku drażnienia skóry boczno-dolnej powierzchni stopy. [6,7]. Z kolei uszkodzenie dolnego neuronu ruchowego charakteryzuje się osłabieniem, obniżonym napięciem i zanikiem mięśni szkieletowych, fasykulacjami (inaczej drżenie pęczkowe – widoczne jako krótkotrwałe skurcze pojedynczych pęczków włókien mięśniowych) oraz zniesieniem odruchów ścięgniętych [8,9].

Podłoże genetyczne i molekularne SLA jest bardzo zróżnicowane, a badania wykazały, że mutacje w ponad 40 genach są związane z jej patogenezą [10]. Najczęściej wymieniane są mutacje w genach takich jak *SOD1*, *C9ORF72*, *TARDBP*, *FUS*, czy *TBK1*, które wpływają na kluczowe procesy molekularne, takie jak stres oksydacyjny, dysfunkcja mitochondriów, transport aksonalny, ekscytotoksyczność glutaminianu, szlaki endosomalne i wydzielanie pęcherzyków, upośledzona homeostaza białka oraz nieprawidłowy metabolizm RNA [11]. Mutacje w tych kilku genach stanowią blisko 50–70% mutacji biorących udział w rozwoju fALS [10,50].

GENY I PATOMECHANIZMY ZAANGAŻOWANE W ROZWÓJ STWARDNIENIA ZANIKOWEGO BOCZNEGO

PATOLOGIE ZWIĄZANE Z *SOD1*

SOD1 jest genem kodującym enzym dysmutazę nadadtlenkową Cu/Zn, która odgrywa kluczową rolę w neutralizacji wolnych rodników, szczególnie anionów nadadtlenkowych, rozkładając je do nadtlenku wodoru, który to z kolei rozkładany jest przez katalazę do tlenu cząsteczkowego i wody [12,14]. Do tej pory opisano ponad 200 mutacji w genie *SOD1*, które odpowiadają za około 20% rodzinnych przypadków fALS i około 2% przypadków sporadycznych [12,13]. Zmiany w budowie dysmutazy nadadtlenkowej wywołują toksyczne dla neuronów ruchowych efekty w przebiegu różnych mechanizmów, takich jak: nieprawidłowa agregacja białka, nadmierny stres oksydacyjny, dysfunkcja mitochondrialna oraz nieprawidłowe interakcje z RNA i neurofilamentami, które opisano poniżej. [15]. Ponadto, warto zwrócić uwagę na przenikanie się powyżej opisanych mechanizmów w rozwoju neurodegeneracji. I tak, mutanty *SOD1* mają zwiększoną tendencję do tworzenia nierozpuszczalnych agregatów, które to mogą być obecne w mitochondriach i w cytoplazmie, co finalnie może prowadzić do zaburzenia transportu aksonalnego, stresu oksydacyjnego, zahamowania szlaku ubikwityna-proteasom, dysfunkcji mitochondriów, a co za tym idzie, do rozwoju stanu zapalnego i apoptozy motoneuronów. Hipoteza dotycząca toksyczności zagregowanego białka *SOD1* wynika z jego nieprawidłowego pofałdowania powstającego ze względu na mutacje w genie kodującym to białko. *SOD1* przyjmuje zaburzoną konformację przestrzenną, tworząc agregaty przypominające amyloid [51]. Starsze koncepcje wskazywały na utratę antyoksydacyjnej funkcji nieprawidłowo pofałdowanej dysmutazy nadadtlenkowej. Natomiast nowsze badania temu zaprzeczają, sugerując sekwestrację białek cytoplazmatycznych, niezbędnych do przeżycia motoneuronów, co biorąc pod uwagę przewlekłość procesu implikuje neurodegenerację. Idąc dalej, nadmierny stres oksydacyjny wynika z zaburzenia zdolności wiązania miedzi i cynku, które są kluczowe dla aktywności enzymatycznej dysmutazy nadadtlenkowej. Skutkuje to utratą ochronnej funkcji antyoksydacyjnej i powoduje zwiększenie akumulacji wolnych rodników, co prowadzi do uszkodzenia lipidów, białek i DNA w neuronach motorycznych [16]. Dysfunkcja mitochondriów wynika z akumulacji nieprawidłowych form dysmutazy nadadtlenkowej w przestrzeni międzybłonowej lub osadzania się ich na zewnętrznej błonie mitochondrialnej. Proces ten zakłóca transport przez pory błonowe, prowadząc do upośledzenia

kluczowych funkcji mitochondriów, takich jak produkcja ATP oraz inicjuje uwalnianie czynników proapoptotycznych, co ostatecznie skutkuje śmiercią neuronów ruchowych [16]. Ponadto, jak wspomniano wcześniej, zmutowane formy dysmutazy nadadtlenkowej wykazują zdolność do bezpośrednich interakcji z RNA oraz białkami strukturalnymi neurofilamentów. Białko to oddziałując z mRNA, zaburza jego stabilność i proces translacji. Nieprawidłowa dysmutaza nadadtlenkowa może wiązać się z regionami 3'-UTR mRNA, co zmienia jego dostępność dla maszyny translacyjnej, prowadząc do dysregulacji ekspresji białek potrzebnych do prawidłowego funkcjonowania neuronów [17]. W modelach komórkowych z tą mutacją zaobserwowano zmniejszoną stabilność mRNA kodującego neurofilamenty lekkie (NF-L), co prowadzi do ich kumulacji w neuronach. Agregaty te zakłócają integralność cytoszkieletu oraz transport aksonalny, który jest kluczowy dla funkcji neuronów. Wykazano, że mutant *SOD1* zmienia proporcje między lekkimi (NF-L), średnimi (NF-M) i ciężkimi (NF-H) podjednostkami neurofilamentów, co prowadzi do zaburzenia stabilności strukturalnej i transportu wewnątrzkomórkowego. Jest to szczególnie widoczne w przypadkach mutacji *SOD1*, takich jak G93A, gdzie neurofilamenty gromadzą się w ciałach komórkowych i dendrytach, przyczyniając się do stresu komórkowego i ostatecznie do śmierci neuronów ruchowych [17].

Warto wspomnieć, że oprócz toksyczności wewnątrz neuronów, mutacje *SOD1* mogą wpływać również na inne typy komórek, takie jak astrocyty i mikroglej, które mogą mieć związek z rozwojem ALS. Astrocyty ze zmutowanym *SOD1* przyczyniają się do toksyczności, wydzielając cytokiny prozapalne oraz ograniczając usuwanie glutaminianu z przestrzeni międzykomórkowej, co zwiększa ekscytotoksyczność wobec neuronów ruchowych [18,19]. Z kolei mikroglej, w odpowiedzi na mutacje *SOD1*, wydziela związki cytotoksyczne, które przyspieszają śmierć neuronów motorycznych [20].

PATOLOGIE ZWIĄZANE Z *C9ORF72*

Mutacje w genie *C9ORF72* są najczęstszą wspólną, genetyczną przyczyną stwardnienia zanikowego bocznego oraz otępienia czołowo-skroniowego (FTD). Najczęściej zmiany obejmują powtarzające się rozszerzenie sekwencji heksanukleotydowej GGGGCC (G4C2) w intronie 1 genu *C9ORF72*, co prowadzi do toksycznych mechanizmów molekularnych związanych z RNA oraz białkami powstałymi w wyniku nieprawidłowej ekspresji genów [21]. W warunkach fizjologicznych produkt tego genu jest białkiem posiadającym wiele różnorodnych funkcji. Między innymi odpowiada za stabilizację kompleksu I łańcucha oddechowego, przez co wpływa na homeostazę mitochondrialną i energetyczną komórek nerwowych [22]. Ponadto, odpowiada za transport wewnątrzkomórkowy, dynamikę endosomów w neuronach oraz reguluje funkcjonowanie mikrogleju [23,24]. U osób zdrowych liczba powtórzeń sekwencji heksanukleotydowej waha się między 2–30, natomiast u osób z mutacją może sięgać nawet kilku tysięcy. Ściślej rzecz ujmując, toksyczność mutacji polega na sekwestracji białek wiążących RNA (RBP), takich jak: hnRNPH, Pur-alpha czy ADARB2, co prowadzi do upośledzenia ich funkcji. Utrata aktywności tych

białek zaburza procesy takie jak splicing, stabilność i transport RNA. Po drugie, neurotoksyczność C9ORF72 może wynikać ze zmiany ekspresji genów, co prowadzi do uruchomienia translacji RAN (ang. *Repeat Associated Non-AUG translation*) a w konsekwencji powstania dipeptydów DPR (ang. dipeptide repeat proteins) takich jak poli-GA, poli-GR, poli-GP, poli-PR, i poli-PA, które tworzą wewnątrzkomórkowe agregaty, zaburzając transport wewnątrzkomórkowy oraz procesy transkrypcji i translacji. [21,25]. Ponadto, w badaniach na myszach transgenicznym wykazano, że obniżona ekspresja białka C9ORF72 prowadzi do zwiększonej akumulacji DPR w neuronach ruchowych i przyczynia się do ich degeneracji [26,27].

PATOLOGIE ZWIĄZANE Z TARDBP

Gen *TARDBP* koduje białko TDP-43, które fizjologicznie występuje w różnych typach komórek, zwłaszcza w neuronach i komórkach glejowych. W prawidłowych warunkach białko to znajduje się zarówno w jądrze komórkowym, jak i w cytoplazmie, przy czym dominuje lokalizacja jądrowa. TDP-43 pełni funkcje regulatorowe hamując proces transkrypcji, uczestnicząc w splicingu RNA oraz wpływa na transport i translację RNA. Ponadto, białko to bierze udział w innych kluczowych procesach komórkowych, takich jak apoptoza, podziały komórkowe oraz neuroplastyczność [28]. Do tej pory opisano ponad 50 mutacji białka TDP-43. Odpowiadają one za około 4–5% przypadków fALS i mniej niż 1% przypadków sALS [29]. W większości przypadków, zarówno w fALS, jak i sALS dochodzi do nieprawidłowego przemieszczenia TDP-43 z jądra komórkowego do cytoplazmy, gdzie białko to tworzy nierozpuszczalne agregaty [28]. Proces ten jest związany z zaburzeniami transportu jądro-cytoplazma, które wynikają z zakłóceń funkcji kompleksów porów jądrowych przez cytoplazmatyczne agregaty TDP-43 [30]. W efekcie ograniczony jest transport białek i RNA do jądra, które ulegają akumulacji w cytoplazmie. Następnie dochodzi do utraty funkcji TDP-43 w jądrze komórkowym, co związane jest z przemieszczeniem tego białka do cytoplazmy, co prowadzi do dysregulacji splicingu oraz zaburzeń metabolizmu RNA. Jednocześnie białko to nabywa toksyczną funkcję w cytoplazmie poprzez tworzenie oligomerów i agregatów, które zakłócają procesy proteostazy [31]. Przykładowo, mutacje w genie *TARDBP* powodują zmiany w domenach wiążących RNA, takich jak RRM1 i RRM2. Zakłócają one prawidłową ekspresję genów oraz powodują powstanie patologicznych agregatów TDP-43 wewnątrz komórki, co nasila procesy neurodegeneracyjne [32,33]. Co istotne, nieprawidłowe wtręty cytoplazmatyczne białka TDP-43 stanowią obraz patomorfologiczny nie tylko SLA, ale również otępienia czołowo-skroniowego. Co zdaje się wyjaśniać nakładające się w obu chorobach objawy. To znaczy, pojawiające się czasami zaburzenia ruchowe w FTD oraz zaburzenia poznawcze i zachowania w SLA [28]. Wskazuje to na zajmowanie przeciwnych krańców wspólnego dla tych schorzeń kontinuum.

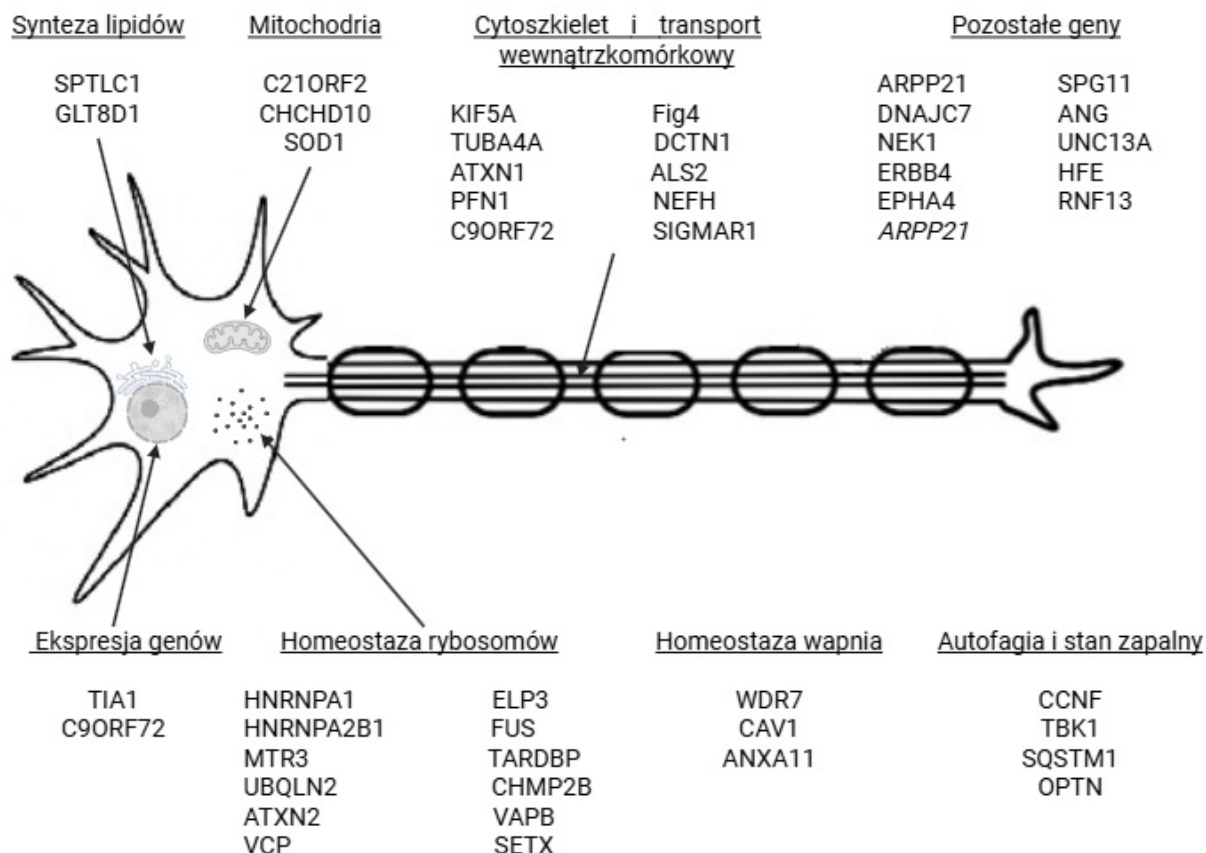
PATOLOGIE ZWIĄZANE Z FUS

FUS (ang. *Fused in Sarcoma*) to gen kodujący wielofunkcyjne białko wiążące RNA i DNA, które odgrywa kluczową rolę w metabolizmie RNA. Białko to bierze udział w takich

procesach jak splicing pre-mRNA, stabilizacja i transport RNA, a także regulacja transkrypcji. W warunkach fizjologicznych FUS znajduje się głównie w jądrze komórkowym, ale może być transportowane do cytoplazmy, gdzie uczestniczy w odpowiedzi na stres [34]. Mutacje w genie FUS są związane z rodzinnymi i sporadycznymi przypadkami ALS, odpowiadając za około 5% przypadków fALS i 1% sALS [30]. Do tej pory w literaturze przedmiotu opisano ponad 70 mutantów FUS związanych z rozwojem ALS [35]. Większość z nich znajduje się w domenie sygnału lokalizacji jądrowej (NLS – ang. *Nuclear Localization Signal*). Mutacje te powodują zakłócenie transportu białka FUS do jądra, prowadząc do jego gromadzenia się w cytoplazmie i tworzenia nierozpuszczalnych, toksycznych agregatów [36]. Hamuje to fizjologiczną funkcję białka, zmieniając metabolizm RNA, a także wpływa na sekwestrację innych białek wiążących RNA, takich jak na przykład hnRNP A1 i Matrin-3, co zaburza prawidłową ekspresję genów w neuronach ruchowych [37]. Ponadto, obserwuje się zwiększoną ekspresję genów zaangażowanych w procesy kataboliczne i utlenianie-redukcję oraz obniżoną ekspresję białek cytoszkieletu i czynników kierujących projekcją wypustek neuronów, co znacząco zaburza transport i rozwój wypustek a to przyczynia się do degeneracji neuronów ruchowych [38].

PATOLOGIE ZWIĄZANE Z TBK1

TBK1 (ang. *TANK-binding kinase 1*) to gen kodujący kinazę serynowo-treoninową o kluczowym znaczeniu w procesach regulacji autofagii, mitofagii oraz odpowiedzi immunologicznej. Białko TBK1 odgrywa wieloaspektową rolę w eliminacji uszkodzonych mitochondriów i regulacji neurozapalnych szlaków sygnalizacyjnych. TBK1 reguluje autofagię i mitofagię przez fosforylację białek adaptorowych, takich jak optineuryna (OPTN) i p62, które są kluczowe w procesie eliminacji uszkodzonych mitochondriów i białek [39,40]. Ponadto kinaza TBK1 napędza sygnalizację NF-κB w odpowiedzi na aktywację ścieżki STING (ang. *Stimulator of Interferon Genes*). Sygnalizacja ta jest kluczowa dla indukcji cytokin prozapalnych i prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, na przykład komórek mikrogleju [41]. Do tej pory opisano ponad 90 różnych mutacji tego genu [42]. Co ważne, podobnie jak w przypadku C9ORF72 tak i w przypadku TBK1, zmiany w obu tych genach mogą prowadzić zarówno do wystąpienia SLA jak i FTD [43]. Metaanaliza przeprowadzona przez Cui i współpracowników (2018) wykazała, że częstość mutacji TBK1 wynosi odpowiednio 1% w przypadku chorych na SLA i 1,8% w przypadku osób chorujących na FTD [44]. Podobne wyniki otrzymano w badaniu populacji chińskiej, gdzie wykazano obecność zmian w genie TBK1 u 1,3% osób badanych z ALS [45]. Mutacje w genie TBK1 powodują zakłócenia opisanych wcześniej mechanizmów fizjologicznych, co prowadzi do akumulacji uszkodzonych organelli i toksycznych białek, na przykład TDP-43 oraz nasilenia stresu mitochondrialnego. Neurony z uszkodzonym TBK1 wykazują zmniejszoną zdolność do eliminacji dysfunkcyjnych mitochondriów, co dodatkowo potęguje ich degenerację. Na przykład mutacja p.G175S obniża aktywację szlaku NF-κB, co osłabia reakcję neuronów na stres oksydacyjny. W konsekwencji dochodzi do zaburzenia procesu mitofagii, gromadzenia uszkodzonych mito-



Rycina 1. Geny zaangażowane w rozwój ALS. Schemat prezentuje lokalizację oraz procesy komórkowe, w których uczestniczą poszczególne białka kodowane przez geny związane z wystąpieniem ALS [10,48,49].

chondriów, co ostatecznie prowadzi do indukcji apoptozy i degeneracji neuronów ruchowych [39,46,47].

Poza najczęściej opisywanymi mutacjami, warto zwrócić uwagę pozostałe geny. Rycina 1 przedstawia przegląd opisanych w literaturze mutacji związanych z rozwojem ALS.

TERAPIE STWARDNIENIA ZANIKOWEGO BOCZNEGO I JEJ PERSPEKTYWY

Terapie stwardnienia zanikowego bocznego koncentrują się wokół poszczególnych patomechanizmów wynikających ze zmian w poszczególnych genach. Trudno mówić o jednym mechanizmie działania potencjalnego leku, ponieważ równie trudno mówić o jednoznacznej przyczynie SLA. Dlatego proponowane terapie skupiają się wokół mechanizmów patofizjologicznych związanych z poszczególnymi zmianami genetycznymi, takimi jak wcześniej wspomniane mutacje *SOD1*, *C9ORF72*, *TARDBP*, *FUS* czy *TBK-1*.

Dużą nadzieją dla pacjentów z mutacją *SOD1* jest wprowadzony niedawno do obrotu lek – tofersen. Jest on antysensowym oligonukleotydem (ASO), który wiąże się komplementarnie z nie ulegającym translacji regionem 3' mRNA ludzkiego genu *SOD1*. Implikuje to degradację mRNA niezbędnego do powstania dysmutazy ponadtlenkowej, a to ogranicza akumulację toksycznej formy tego białka w neuronach ruchowych, co umożliwia ich przeżycie. Pomimo, że badania nad tofersenem nadal trwają, jego skutecz-

ność kliniczna wydaje się być obiecująca. Po podaniu dooponowym zaobserwowano zmniejszenie stężenia nieprawidłowego białka *SOD1* w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zmniejszenie spadku wyników na skali ALSFRS-R w niektórych badaniach klinicznych, w porównaniu z grupą placebo [52,53]. Ponadto, przeprowadzona przez Hamada i współpracowników (2025) metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych z udziałem 195 osób wykazała istotnie mniejsze tempo pogarszania się funkcji ruchowych ocenianych za pomocą skali ALSFRS-R w grupie otrzymującej tofersen w porównaniu z placebo SMD (standaryzowana różnica średnich) = 0,44; 95% CI (przedział ufności): 0,05–0,83 (; $p = 0,03$). Zaobserwowano również istotne zahamowanie spadku przewidywanej pojemności życiowej płuc ($p = 0,005$). W metaanalizie pięciu badań z oceną przed i po interwencji stwierdzono znamienne mniejsze tempo progresji choroby, mierzone wskaźnikiem spadku ALSFRS-R (MD = -0,28; 95% CI: -0,40 do -0,15; $p < 0,0001$). Ewentualne działania niepożądane były zgodne z naturalnym przebiegiem SLA lub stanowiły następstwo procedur medycznych [54].

Potencjalnych terapii ukierunkowanych na zmiany w genie *C9ORF72* upatruje się w zahamowaniu jego transkrypcji, redukcji nadmiaru powstającego mRNA, oddziaływaniu na dipeptydy DPR oraz modyfikacji transportu wewnątrzkomórkowego. Dla przykładu, wstępne badania pokazały, że zastosowanie antysensowych oligonukleotydów wydłużyło przeżycie neuronów pochodzących z indukowanych

pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC) oraz fibroblastów pacjentów z ALS C9ORF72. W przypadku dipeptydów DPR wykorzystywano stymulowanie ekspresji białka szoku cieplnego B8 (HSPB8). Ułatwiało to autofagiczne usuwanie wszystkich pięciu rodzajów DPR w badanej linii komórkowej NSC34 (Neuroblastoma x Spinal Cord-34). Ponadto, podejmowano obiecujące próby stosowania immunoterapii przeciwko DPR, która ograniczała agregację patologicznych dipeptydów [55]. Obecnie trwa badanie kliniczne fazy IIa (NCT04993755), sprawdzające bezpieczeństwo i skuteczność związku o nazwie TPN-101. Jest to inhibitor odwrotnej transkryptazy LINE-1, która w warunkach fizjologicznych wywołuje odpowiedź przeciwwirusową i stan zapalny w układzie nerwowym. Jej zahamowanie przez TPN-101 może potencjalnie ograniczyć stan zapalny a w konsekwencji działać neuroprotekcynie na neurony ruchowe [56-58].

Terapie ukierunkowane na *TARDBP* koncentrują się na regulacji poziomu i lokalizacji białka TDP-43, co może stanowić potencjalną strategię terapeutyczną w ALS i FTD. Jednym z podejść są oligonukleotydy antysensowne, które w modelach zwierzęcych ALS z TDP-43 zmniejszały jego agregację oraz łagodziły patologię. Testowane były także ASO skierowane przeciwko CHMP7, poprawiające przeżywalność neuronów rdzeniowych. Kolejną strategią może być interferencja RNA (RNAi), gdzie zastosowanie siRNA przeciwko mutacji M337V w komórkach iPSC pacjentów z ALS pozwoliło na redukcję poziomu nieprawidłowego TDP-43 w komórce. Nowoczesnym podejściem terapeutycznym jest edytowanie genomu CRISPR/Cas9. Wykazano, że korekta mutacji M337V w iPSC pacjentów przywraca prawidłowe funkcjonowanie TDP-43 i poprawia plastyczność synaptyczną poprzez wpływ na ekspresję Sortilin i BDNF. Równocześnie badania nad selektywnymi inhibitorami eksportu jądrowego TDP-43 sugerują, że mogą one częściowo poprawiać przeżywalność neuronów i funkcje motoryczne w modelach zwierzęcych ALS [54].

Mimo obiecujących wyników, konieczne są dalsze badania nad skutecznością i bezpieczeństwem tych strategii w zastosowaniach klinicznych. Natomiast w badaniach z udziałem ludzi warto zauważyć, że niedawno zostało przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne II fazy (NCT03456882), z podwójnie ślepą próbą, ze średnim czasem obserwacji wynoszącym blisko 3 lata ($n = 147$). Testowano związek o nazwie RNS60, chemicznie będący nanostrukturalnym roztworem soli fizjologicznej, który został poddany obróbce poprzez rotację w obecności tlenu. Podawanie badanym RNS60 przez 24 tygodnie nie wykazało istotnego wpływu na potencjalne biomarkery stanu zapalnego i neurodegeneracji oraz na wyniki w ALSFRS-R ani przeżycie. Wykazano natomiast istotne statystycznie spowolnienie progresji niewydolności oddechowej w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjenci, którzy otrzymywali RNS60, po 24 tygodniach mieli większą natężoną pojemność życiową (FVC) aniżeli pacjenci z grupy kontrolnej [64]. Aby określić potencjalną przydatność tego związku w leczeniu ALS niezbędne są dalsze badania.

W 2021 roku rozpoczęto wieloośrodkowe badanie kliniczne (NCT04768972) nad związkiem ION363 fazy I-III,

nad ASO skierowanym na *FUS*, które jest prowadzone przez Columbia University Irving Medical Center. Jest to pierwsze badanie kliniczne ukierunkowane na mutacje w *FUS*, które ma zakończyć się w 2028 roku [60].

Ze względu na ograniczone metody terapeutyczne warto w tym miejscu wspomnieć o lekach, które nie są przeznaczone wyłącznie dla pacjentów z SLA o etiologii genetycznej, a są zarejestrowane jako leki. Pierwszym z nich i jedynym obok tofersenu zarejestrowanym w Polsce lekiem jest riluzol. Występuje w postaci tabletek powlekanych. Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Prawdopodobnie opiera się na blokowaniu receptorów NMDA dla glutaminianu, blokowaniu kanałów sodowych na neuronach presynaptycznych, przez co zmniejsza uwalnianie glutaminianu do szczeliny synaptycznej. Ponadto zwiększa wychwyt zwrotny glutaminianu poprzez aktywację kanałów EAAT2 znajdujących się na astrocytach. Opisane powyżej mechanizmy działania przyczyniają się do hamowania ekscytotoksyczności wywołanej przez glutaminian, uznawanej za jedną z głównych przyczyn degeneracji neuronów ruchowych. Chociaż skuteczność tego leczenia została potwierdzona w badaniach, jego wpływ na medianę przeżycia jest mocno ograniczony, wydłużając ją średnio o trzy miesiące w porównaniu z grupą kontrolną [61,62]. Drugim lekiem, będącym w użyciu na przykład w Japonii, lecz nie posiadającym rejestracji w Polsce jest edaravone. Choć mechanizm jego działania nie został w pełni wyjaśniony, wiadomo, że wykazuje właściwości przeciwnadciśnieniowe, ograniczając w ten sposób szkodliwy wpływ wolnych rodników, które uznaje się za jeden z czynników etiologicznych degeneracji neuronów ruchowych w przebiegu SLA. Jego skuteczność została potwierdzona w niektórych badaniach klinicznych, wskazując na wolniejszą progresję choroby, ocenianą za pomocą skali ALSFRS-R, dla pacjentów przyjmujących lek w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [63].

W ostatnich latach opracowano szereg strategii terapeutycznych, obejmujących zarówno terapie genowe, przeciwciała monoklonalne, jak i modulatory epigenetyczne oraz leki ukierunkowane na konkretne szlaki patogenetyczne. Niektóre z nich wykazują obiecujące wyniki w badaniach przedklinicznych i wczesnych fazach badań klinicznych, jednak żadna z dotychczasowych interwencji nie zapewnia trwałego zahamowania progresji choroby. Konieczne są dalsze, wielokierunkowe badania nad patogenезą SLA, które pozwolą na opracowanie skutecznych metod terapeutycznych zdolnych do modyfikacji przebiegu choroby i poprawy rokowania pacjentów.

PODSUMOWANIE

Stwardnienie zanikowe boczne jest nieuleczalną, postępującą chorobą neurodegeneracyjną, której etiologia obejmuje liczne i złożone mechanizmy patogenetyczne. Współczesne badania wskazują na istotną rolę czynników genetycznych, w tym mutacji w takich genach jak SOD1, C9ORF72, TARDBP, FUS, TBK-1 i wielu innych, a także szerokiego spektrum mechanizmów molekularnych, takich jak stres oksydacyjny, dysfunkcja mitochondrialna, zaburzenia metabolizmu RNA, ekscytotoksyczność glutaminianu oraz nieprawidłowości w transporcie aksonalnym. Jednocześnie,

istotny wpływ na rozwój SLA mają czynniki środowiskowe, co dodatkowo komplikuje obraz choroby i utrudnia przyjęcie jednolitego mechanizmu patogenetycznego. Pomimo intensywnych badań nad terapią SLA, obecnie brak skutecznej metody pozwalającej na wyleczenie SLA.

PIŚMIENNICTWO

- Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH (1995) Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 118(3): 707-719
- Rubinowicz-Zasada M, Orczyk A, Orczyk M, Pasek J (2015). Stwardnienie boczne zanikowe-choroba neuronu ruchowego. Prezentacja przypadku. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna* 11(1): 112-118
- Wolfson C, Gauvin DE, Ishola F, Oskoui M (2023). Global Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Neurology* 101(6): e613-e623
- Kubiszewska J, Kwieciński H (2010). Stwardnienie boczne zanikowe. *Postępy Nauk Med* 6: 440-448
- Longinetti E, Fang F (2019). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Op Neurol* 32(5): 771-776
- Kozubski W, Liberski P (2014). *Neurologia. Podręcznik dla studentów medycyny*. PZWL
- Emos MC, Agarwal S (2023). *Neuroanatomy, Upper Motor Neuron Lesion*. StatPearls. StatPearls Publishing
- Grzelec H (2010) Rozpoznawanie SLA: aktualne kryteria diagnostyczne. *Pol Przegl Neurol* 6 suppl. A: 61-62
- Javed K, Daly DT (2023) *Neuroanatomy, lower motor neuron lesion*. StatPearls. StatPearls Publishing
- Wang H, Guan L, Deng M (2023) Recent progress of the genetics of amyotrophic lateral sclerosis and challenges of gene therapy. *Front Neurosci* 17: 1170996
- Le Gall L, Anakor E, Connolly O, Vijayakumar UG, Duddy WJ, Duguez S (2020) Molecular and cellular mechanisms affected in ALS. *J Pers Med* 10(3): 101
- Bernard E, Pegat A, Svahn J, Bouhour F, Leblanc P, Millemcamp S, Thobois S, Guissart C, Lumbroso S, Mouzat K (2020) Clinical and molecular landscape of ALS patients with SOD1 mutations: novel pathogenic variants and novel phenotypes. A single ALS center study. *Int J Mol Sci* 21: 6807
- Weishaupt JH, Körtvélyessy P, Schumann P, et al (2024) Tofersen decreases neurofilament levels supporting the pathogenesis of the SOD1 p.D91A variant in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Commun Med* 4: 150
- Juarez JC, Manuia M, Burnett ME, Betancourt O, Boivin B, Shaw DE, Doñate F (2008) Superoxide dismutase 1 (SOD1) is essential for H₂O₂-mediated oxidation and inactivation of phosphatases in growth factor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(20): 7147-7152
- Sheng Y, Chattopadhyay M, Whitelegge J, Valentine J (2013) SOD1 aggregation and ALS: role of metallation states and disulfide status. *Curr Top Med Chem* 12(22): 2560-2572
- Tafari F, Ronchi D, Magri F, Comi G, Corti S (2015) SOD1 misplacing and mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis. *Front Cell Neurosci* 9: 336
- Chen H, Qian K, Du Z, Cao J, Petersen A, Liu H, Blackburn L, Huang C, Errigo A, Yin Y, Lu J, Ayala M, Zhang S (2014) Modeling ALS with iPSCs reveals that mutant SOD1 misregulates neurofilament balance in motor neurons. *Cell Stem Cell* 14(6): 796-809
- Nagai M, Re D, Nagata T, Chalazonitis A, Jessell T, Wichterle H, Przedborski S (2007) Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nat Neurosci* 10: 615-622
- Rojas F, Cortes N, Abarzua S, Dyrda A, van Zundert B (2014) Astrocytes expressing mutant SOD1 and TDP43 trigger motoneuron death that is mediated via sodium channels and nitroxidative stress. *Front Cell Neurosci* 8: 24
- Massenzio F, Pena-Altamira E, Petralla S, Virgili M, Zuccheri G, Miti A, Polazzi E, Mengoni I, Piffaretti D, Monti B (2018) Microglial overexpression of fALS-linked mutant SOD1 induces SOD1 processing impairment, activation and neurotoxicity and is counteracted by the autophagy inducer trehalose. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1864(12): 3771-3785
- Martier R, Liefhebber J, García-Osta A, Miniarikova J, Cuadrado-Tejedor M, Espelousin M, Ursúa S, Petry H, Van Deventer S, Evers M, Konstantinova P (2019) Targeting RNA-mediated toxicity in C9orf72 ALS and/or FTD by RNAi-based gene therapy. *Mol Ther Nucleic Acids* 16: 26-37
- Wang T, Liu H, Itoh K, Oh S, Zhao L, Murata D, Sesaki H, Hartung T, Na C, Wang J (2021) C9orf72 regulates energy homeostasis by stabilizing mitochondrial complex I assembly. *Cell Metab* 33(3): 531-546.e9
- Farg M, Sundaramoorthy V, Sultana J, Yang S, Atkinson R, Levina V, Halloran M, Gleeson P, Blair I, Soo K, King A, Atkin J (2014) C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Hum Mol Genet* 23: 3579-3595
- O'Rourke JG, Bogdanik L, Yáñez A, Lall D, Wolf AJ, Muhammad AK, Ho R, Carmona S, Vit JP, Zarrow J, Kim KJ, Bell S, Harms MB, Miller TM, Dangler CA, Underhill DM, Goodridge HS, Lutz CM, Baloh RH (2016) C9orf72 is required for proper macrophage and microglial function in mice. *Science* 351(6279): 1324-1329
- Saberi S, Stauffer J, Jiang J, Garcia S, Taylor A, Schulte D, Ohkubo T, Schloffman C, Maldonado M, Baughn M, Rodriguez M, Pizzo D, Cleveland D, Ravits J (2018) Sense-encoded poly-GR dipeptide repeat proteins correlate to neurodegeneration and uniquely co-localize with TDP-43 in dendrites of repeat-expanded C9orf72 amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 135: 459-474
- Zhu Q, Jiang J, Gendron T, McAlonis-Downes M, Jiang L, Taylor A, Garcia S, Dastidar G, Rodriguez M, King P, Zhang Y, La Spada A, Xu H, Petrucelli L, Ravits J, Da Cruz S, Lagier-Tourenne C, Cleveland D (2020) Reduced C9ORF72 function exacerbates gain of toxicity from ALS/FTD-causing repeat expansion in C9orf72. *Nat Neurosci* 23: 615-624
- Shi Y, Lin S, Staats KA, Li Y, Chang WH, Hung ST, Hendricks E, Linares GR, Wang Y, Son EY, Wen X, Kisler K, Wilkinson B, Menendez L, Sugawara T, Woolwine P, Huang M, Cowan MJ, Ge B, Koutsodendris N, Ichida JK (2018) Haploinsufficiency leads to neurodegeneration in C9ORF72 ALS/FTD human induced motor neurons. *Nat Med* 24(3): 313-325
- Kierdaszuk B, Berdyński M, Zekanowski C, Kamińska A (2012) Proteino-patie TDP-43 – od zwyrodnienia czolowo-skroniowego do wtór-towego zapalenia mięśni. *Neurol Neurochir Pol* 46(4): 384-391
- Sprovieri T, Ungaro C, Perrone B, Naimo G, Spataro R, Cavallaro S, La Bella V, Conforti F (2019) A novel S379A TARDBP mutation associated to late-onset sporadic ALS. *Neurol Sci* 40: 1-8
- Chou C, Zhang Y, Umoh M, Vaughan S, Lorenzini I, Liu F, Sayegh M, Donlin-Asp P, Chen Y, Duong D, Seyfried N, Powers M, Kukar T, Hales C, Gearing M, Cairns N, Boylan K, Dickson D, Rademakers R, Zhang Y, Petrucelli L, Sattler R, Zarnescu D, Glass J, Rossoli W (2017) TDP-43 pathology disrupts nuclear pore complexes and nucleocyto-plasmic transport in ALS/FTD. *Nat Neurosci* 21: 228-239
- Asakawa K, Handa H, Kawakami K (2021) Multi-phaseted problems of TDP-43 in selective neuronal vulnerability in ALS. *Cell Mol Life Sci* 78: 4453-4465
- Prakash A, Kumar V, Meena N, Hassan M, Lynn A (2019) Comparative analysis of thermal unfolding simulations of RNA recognition motifs (RRMs) of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43). *J Biomol Struct Dyn* 37: 178-194
- Prakash A, Kumar V, Banerjee A, Lynn A, Prasad R (2020) Structural heterogeneity in RNA recognition motif 2 (RRM2) of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43): clue to amyotrophic lateral sclerosis. *J Biomol Struct Dyn* 39: 357-367
- Takanashi K, Yamaguchi A (2014) Aggregation of ALS-linked FUS mutant sequesters RNA binding proteins and impairs RNA granules formation. *Biochem Biophys Res Commun* 452(3): 600-607
- Rhine K, Makurath M, Liu J, Skanchy S, Lopez C, Catalan K, Y, Ha T, Chemla Y, Myong S (2020) ALS/FTLD-linked mutations in FUS gly-

- cine residues cause accelerated gelation and reduced interactions with wild-type FUS. *Mol Cell* 80(4):666-681
36. Gonzalez A, Mannen T, Çağatay T, Fujiwara A, Matsumura H, Niesman AB, Brautigam CA, Chook YM, Yoshizawa T (2021) Mechanism of karyopherin- β 2 binding and nuclear import of ALS variants FUS(P525L) and FUS(R495X). *Sci Rep* 11(1): 3754
 37. Kamelgarn ME (2019) Mutations of FUS cause aggregation of RNA binding proteins, disruptions in protein synthesis, and dysregulation of nonsense mediated decay. *Praca doktorska, University of Kentucky*
 38. Garone M, Alfano V, Salvatori B, Braccia C, Peruzzi G, Colantoni A, Bozzoni I, Armirotti A, Rosa A (2020) Proteomics analysis of FUS mutant human motoneurons reveals altered regulation of cytoskeleton and other ALS-linked proteins via 3'UTR binding. *Sci Rep* 10(1):11827
 39. Harding O, Evans C, Ye J, Cheung J, Maniatis T, Holzbaur E (2021) ALS- and FTD-associated missense mutations in TBK1 differentially disrupt mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118(24):e2025053118
 40. Davidson JM, Chung RS, Lee A (2022) The converging roles of sequestosome-1/p62 in the molecular pathways of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD). *Neurobiol Dis* 166: 105653
 41. Balka KR, Louis C, Saunders TL, Smith AM, Calleja DJ, D'Silva DB, Moghaddas F, Tailler M, Lawlor KE, Zhan Y, Burns CJ, Wicks IP, Miner JJ, Kile BT, Masters SL, De Nardo D (2020) TBK1 and IKK ϵ act redundantly to mediate STING-induced NF- κ B responses in myeloid cells. *Cell Rep* 31(1): 107492
 42. Ye J, Cheung J, Gerbino V, Ahlsen G, Zimanyi C, Hirsh D, Maniatis T (2019) Effects of ALS-associated TANK binding kinase 1 mutations on protein-protein interactions and kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116: 24517-24526
 43. Gossye H, Van Mossevelde S, van der Zee J, Vermeiren Y, De Roeck N, De Bleecker J, Cras P, De Deyn PP, Engelborghs S, Van Langenhove T, Van Broeckhoven C (2021) In-depth phenotypic description of pathogenic TBK1 mutations: A frequent cause of FTD and ALS in the Flanders-Belgian population. *Alzheimers Dement* 17: e052900
 44. Cui R, Tuo M, Li P, Zhou C (2018) Association between TBK1 mutations and risk of amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia spectrum: a meta-analysis. *Neurol Sci* 39: 811-820
 45. Liu X, He J, Chen L, Zhang N, Tang L, Liu X, Y, Fan D (2020) TBK1 variants in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 97: 149.e9-149.e15
 46. Hao J, Wells M, Niu G, Juan I, Limone F, Fukuda A, Leyton-Jaimes M, Joseph B, Qian M, Mordes D, Budnik B, Dou Z, Eggan K (2021) Loss of TBK1 activity leads to TDP-43 proteinopathy through lysosomal dysfunction in human motor neurons. *bioRxiv*
 47. Foster A, Downing P, Figredo E, Polain N, Stott A, Layfield R, Rea S (2020) ALS-associated TBK1 variant p.G175S is defective in phosphorylation of p62 and impacts TBK1-mediated signalling and TDP-43 autophagic degradation. *Mol Cell Neurosci*: 108
 48. Khani M, Nafissi S, Shamshiri H, Moazzeni H, Taheri H, Elahi E (2022) Identification of RNF13 as cause of recessively inherited ALS in a multi-case pedigree. *J Med Genet* 60: 301-309
 49. Dols-Icardo O, Carbayo Á, Jericó I, Blasco-Martínez O, Álvarez-Sánchez E, López Pérez MA, Bernal S, Rodríguez-Santiago B, Cusco I, Turon-Sans J, Cabezas-Torres M, Caballero-Ávila M, Vesperinas A, Llansó L, Pagola-Lorz I, Torné L, Valle-Tamayo N, Muñoz L, Rubio-Guerra S, Illán-Gala I, Rojas-García R (2024) Identification of a pathogenic mutation in ARPP21 in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 96: 132-139
 50. Nijs M, Van Damme P (2024) The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 37(5): 560-569
 51. Duranti E, Villa C (2023) Molecular investigations of protein aggregation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Mol Sci* 24(1): 704
 52. Everett WH, Bucelli RC (2024) Tofersen for SOD1 ALS. *Neurodegener Dis Manag* 14(5): 149-160
 53. Charakterystyka Produktu leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240529162142/anx_162142_pl.pdf
 54. Hamad AA, Alkhawaldeh IM, Nashwan AJ, Meshref M, Imam Y (2025) Tofersen for SOD1 amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 46(5):1977-1985
 55. Fang T, Je G, Pacut P, Keyhanian K, Gao J, Ghasemi M (2022) Gene therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Cells* 11(13): 2066
 56. ClinicalTrials.gov (2023) A Phase 2a Study of TPN-101 in Patients With C9ORF72 ALS/FTD. Identifier: NCT04993755. Transposon Therapeutics, Inc. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04993755>
 57. Sattler R, Traynor BJ, Robertson J, Van Den Bosch L, Barmada SJ, Svendsen CN, Sabbagh MN (2023) Roadmap for C9ORF72 in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis: report on the C9ORF72 FTD/ALS summit. *Neurol Ther* 12(6): 1821-1843
 58. Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, Del Fabbro M, Galimberti D (2024) Frontotemporal dementia: from genetics to therapeutic approaches. *Expert Opin Investig Drugs* 33(6):561-573
 59. Beghi E, Pupillo E, Bianchi E, Bonetto V, Luotti S, Pasetto L, Bendotti C, Tortarolo M, Sironi F, Camporeale L, Sherman AV, Paganoni S, Scognamiglio A, De Marchi F, Bongioanni P, Del Carratore R, Caponnetto C, Diamanti L, Martinelli D, Calvo A RNS60-ALS Study Group (2023) Effect of RNS60 in amyotrophic lateral sclerosis: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 30(1): 69-86
 60. ClinicalTrials.gov (2024) FUSION: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ION363 in Amyotrophic Lateral Sclerosis Participants With Fused in Sarcoma Mutations (FUS-ALS). Ionis Pharmaceuticals, Inc. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04768972>
 61. Tzeplaeff L, Wilfling S, Requardt MV, Herdick M (2023) Current state and future directions in the therapy of ALS. *Cells* 12(11): 1523
 62. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1180/characteristic>
 63. Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O (2017) ALS clinical trials review: 20 years of failure. Are we any closer to registering a new treatment? *Front Aging Neurosci* 9: 68
 64. Beghi E, Pupillo E, Bianchi E, Bonetto V, Luotti S, Pasetto L, Bendotti C, Tortarolo M, Sironi F, Camporeale L, Sherman AV, Paganoni S, Scognamiglio A, De Marchi F, Bongioanni P, Del Carratore R, Caponnetto C, Diamanti L, Martinelli D, Calvo A, RNS60-ALS Study Group (2023) Effect of RNS60 in amyotrophic lateral sclerosis: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 30(1): 69-86

Genetic and molecular pathomechanisms of amyotrophic lateral sclerosis and therapeutic perspectives – current state of knowledge

Krzysztof Kalkowski✉

Academy of Applied and Holistic Medical Sciences, Warsaw

✉corresponding author: krzkalkowski@gmail.com

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, ALS, SLA, motor neuron disease, ALS therapies, SLA therapies

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an incurable neurodegenerative disease leading to progressive degeneration of motor neurons, muscle weakness and respiratory failure. Despite intensive research, the pathomechanisms of ALS have not been fully elucidated. This article presents the current state of knowledge on the genetic and molecular mechanisms of this disease, with a focus on mutations in the *SOD1*, *C9ORF72*, *TARDBP*, *FUS*, *TBK1* genes, as well as recent discoveries in this area. Key pathogenetic processes are discussed, including disruption of RNA homeostasis, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and protein aggregation. In addition, current therapeutic strategies are reviewed, including both registered drugs, such as riluzole and edaravone, and modern approaches, such as gene therapy, antisense oligonucleotides, immunotherapy and gene editing technologies, including CRISPR/Cas9. Special attention was given to clinical trials and their potential impact on future treatment options for ALS.

STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE

