مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۱، فروردین ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

مروری بر بیماری آمیوتروفیک لاترال سکروزیس (ALS) و وضعیت ژنتیکی آن

آیدا قاسمی: کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران
الهه الهی: استاد، پردیس علوم، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
محمد روحانی: دانشیار، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
بهرام حقی آشتیانی: استادیار، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
آفاق علوی: دانشیار، مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) af.alavi@uswr.ac.ir

چکیده

بیماری نورودجنراتیو آمیوتروفیک‌لاترال‌سکروزیس (ALS-Amyotrophic lateral sclerosis) شایع‌ترین بیماری کشنده نورون‌های حرکتی است. سن شروع بیماری معمولاً ۶۰-۵۰ سال و متوسط سن زنده ماندن بعد از شروع علائم، سه تا پنج سال است. وقوع و شیوع آن به ترتیب ۲-۱ و ۷-۲ در ۱۰۰۰۰۰ می‌باشد. بیماری ALS معمولاً اسپورادیک (SALS) است اما حدود ۱۳-۱٪ موارد خانوادگی (FALS) می‌باشند. تابه حال بیش از ۴۰ ژن عامل بیماری شناخته شده‌است. جهش در اغلب این ژن‌ها نادر است، با این وجود دو ژن C9orf72 و SOD1 به ترتیب بیشترین میزان جهش را در بیماران نشان داده‌اند.
با توجه به عملکرد ژن‌های شناخته شده، به نظر می‌رسد فرایندهایی مانند استرس اکسیداتیو، اختلال در انتقال آکسونی و اتوفاژی، تجمع پروتئین‌ها، سمیت ناشی از گلوتامات و اختلال در متابولیسم RNA، در پاتولوژی بیماری نقش دارند. بررسی‌های اپیدمیولوژیکی و ژنتیکی در ایران نشان می‌دهد که (الف) وقوع بیماری در سال برابر ۰/۴۲ به ازاء ۱۰۰۰۰۰ نفر و شیوع آن برابر ۱/۵۷ در هر ۱۰۰۰۰۰ می‌باشد. (ب) برخلاف جوامع اروپایی، که بیشتر بیماران FALS، جهش در C9orf72 دارند، در بیماران FALS ایرانی، درصد قابل توجهی از این بیماران (حدود ۳۰٪) جهش در ژن SOD1 دارند و جهش در C9orf72 تنها در موارد معدود از بیماران مشاهده شده است. این وضعیت در کشورهای آسیای شرق مانند ژاپن، چین و تایلند گزارش شده‌است. (ج) سرعت پیشرفت بیماری در بیمارانی که داروی ریلوزول مصرف می‌کنند در مقایسه با گروهی که دارو نمی‌گیرند، اختلاف معنی‌داری نشان می‌دهد.
درک پاتوژنز ALS در توسعه‌ی روش‌های تشخیصی و ارائه درمان‌های موثر جدید، بسیار ضروری است. بنابراین این مقاله نکاتی را پیرامون علائم ALS، ژنتیک بیماری و وضعیت آن در ایران ارائه خواهد کرد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها
آمیوتروفیک‌لاترال‌سکروزیس،
SOD1،
C9orf72،
ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۶
تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

شیوه استناد به این مقاله:
Ghasemi A, Elahi E, Rohani M, Haghi Ashtiani B, Alavi A. An Overview of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and its genetic status. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 244-263.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(1):244-263. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

An Overview of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Its Genetic Status

Ayda Ghasemi: MA, Genetics Research Center, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
Elahe Elahi: Professor, Faculty of Science, Tehran University, Tehran, Iran
Mohammad Rohani: Associate Professor, Rasool- Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Bahram Haghi Ashtiani: Assistant Professor, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Afagh Alavi: Associate Professor, Genetics Research Center, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding author) af.alavi@uswr.ac.ir

Abstract

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is the most common fatal motor neuron disease characterized by involvement of the combination of upper (UMNs) and lower (LMNs) motor neurons. The degeneration of LMNs and UMNs leads rapidly to progressive muscle atrophy and paralysis, dysphagia, dysarthria, fasciculations, muscle cramps, and finally death due to respiratory failure.

ALS is an adult-onset neurodegenerative disease; its age at onset (AAO) is usually 50-60 years. However, AAO of the disease is variable (1 - 94 years old). Mean survival of patients with ALS has been reported as 3-5 years from the disease onset. However, 10-20% of patients survive more than 10 years. The incidence and prevalence of ALS in the European population is 1–2 and 2-7 people per 100,000, respectively.

Due to the great clinical variability in ALS manifestations, the diagnosis of ALS can be challenging. Thus, the El Escorial criteria were developed based on clinical data to ALS diagnosis.

ALS can be categorized into different forms:

a) It can be classified into familial and sporadic based on the presence and absence of other patients in the family. Most ALS cases are sporadic (SALS) and only about 1-13% of ALS cases are familial (FALS).
b) It can be sub-grouped based on the mode of inheritance of the disease; autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, mitochondrial or *de novo*.
c) ALS can be categorized based on the age at onset of the disease: juvenile ALS; age at onset below 25 years, and adult ALS; the onset age is over 25 years old - usually the onset age of the disease is over 45 years old.
d) ALS can be classified based on the locus and gene involved in the development of the disease. To date, more than 40 ALS-causative genes have been identified. These loci are only responsible for about two-thirds of FALS and about 10% of SALS.

Molecular analyses of the known ALS genes have demonstrated that their encoded proteins are involved in several physiological pathways, including, oxidative stress, axonal transport, autophagy, proteins folding, glutamate excitotoxicity, RNA metabolism and involvement of non-neuronal cells (microglia, astrocytes and oligodendrocytes).

Among the ALS-causative known genes, five genes including *SOD1*, *C9orf72*, *TARDBP*, *FUS*/*TLS* and *TBK1* seem to more important and account for about 15%

Keywords
Amyotrophic lateral sclerosis,
ALS,
SOD1,
C9orf72,
Iran

Received: 05/02/2023
Published: 08/04/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

of all ALS patients. Meanwhile, mutations of *SOD1* and *C9orf72* genes are detected in a significant percent of patients.

Superoxide dismutase 1 gene - *SOD1* - is the first gene identified for ALS disease. Mutations of this gene have been observed in 20% (12-23%) of FALS cases and about 3% (1-7%) of SALS patients.

The repetitive sequence of six nucleotides (GGGGCC; G4C2)$_n$ in intron 1 of the *C9orf72* gene was also associated with ALS. The number of G4C2 repeats in healthy people is less than 23, while in affected individuals, the number of these repetitions was more than 23 and up to 1500 and even more. The dynamics of such repetitions in this gene may be an explanation for the phenotypic variability and different penetrance of the disease in these families.

The cause of most ALS cases is not yet known, but it is certain that several cellular functions are disturbed in the motor neurons of these patients, which can probably lead to the degeneration of these neurons. It is clear that most of the genes responsible for ALS do not exclusively play a role in the development of this disease, and mutations in these genes are not only involved in the development of ALS, but also can result in the occurrence of other neurodegenerative disorders like frontotemporal dementia (FTD), hereditary spastic paraplegia (HSP), Parkinson disease, progressive supranuclear palsy, ataxia, corticobasal syndrome, and Huntington disease-like syndrome. So, understanding the pathogenesis of ALS is essential in developing diagnostic methods and providing new effective treatments in the clinical trials.

Here, we reviewed the clinical, epidemiologic and genetic of ALS and briefly explained those in Iran. Our results showed (a) the average incidence and prevalence of ALS were 0.42/100 000, and 1.57/100 000, respectively. (b) In contrast to European countries, mutations of *SOD1* are the common cause of ALS in Iranian FALS patients; they are causative in approximately 30% of the FALS cases but mutations of *C9orf72* are rare. (c) A significant difference in disease progression rate is observed between patients who used riluzole and those who did not.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:
Ghasemi A, Elahi E, Rohani M, Haghi Ashtiani B, Alavi A. An Overview of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and its genetic status. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 244-263.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

مقدمه

آمیوتروفیک‌لاترال‌سکلروزیس (Amyotrophic lateral sclerosis-ALS) نوعی ناهنجاری نورودجنراتیو پیشرونده‌ی سریع و کشنده است. این بیماری، به نام بیماری Lou Gehrig's نیز شناخته می‌شود. واژه‌ی "آمیوتروفیک" آن، به آتروفی فیبرهای عضلانی، لاترال آن به جایگاه زوال نورون‌ها و سکلروزیس به اسکارهایی اشاره دارند که بعد از دجنره شدن و مرگ نورون‌های حرکتی در نخاع به جا می‌مانند و در کل اصطلاح "لاترال اسکلروزیس" نیز اشاره به سخت شدن راه‌های کورتیکواسپینال قدامی و جانبی دارد که در جریان تخریب شدن نورون‌های حرکتی، رخ می‌دهد (۱).

تظاهرات بالینی بیماری ALS

بیماری ALS با از دست رفتن کنترل حرکت عضلات اختیاری و فلج عضلانی، به دلیل دجنره شدن نورون‌های حرکتی تحتانی در نخاع و ساقه‌ی مغز و نورون‌های حرکتی فوقانی در کورتکس حرکتی مشخص می‌شود. در گذشته تصور می‌شد که این بیماری فقط نورون‌های حرکتی را به صورت انتخابی درگیر می‌کند و به دستگاه حسی، مراکز خودکار، مخچه و مراکز هوشی و عقلی آسیبی نمی‌رساند، از این‌رو در این بیماران زوال عقل و اختلال کنترل پیشابراه (میزراه) و مدفوع بروز نمی‌کند. اخیراً مشخص شده برخی بیماران ALS (۱۰ تا ۱۵٪)، در ادامه‌ی روند بیماری خود، اختلالات شناختی پیدا می‌کنند و به سمت بیماری دیگری به نام FTD; frontotemporal dementia پیش می‌روند (۱و ۲) و برخی بیماران FTD نیز در طول دوره‌ی بیماری خود ممکن است، مشکلات حرکتی شبیه ALS را نشان دهند (۳). در حال حاضر، ALS و FTD به دلیل همپوشانی مکانیسم‌های مولکولی مسبب آن‌ها، به عنوان دو انتهای یک طیف در نظر گرفته می‌شوند (۲). اخیراً نیز مواردی از درگیری حسی در بیماران ALS گزارش شده است (۴و ۵). این بیماری منجر به فلج پیشرونده، ناتوانی در سخن گفتن و بلع و در نهایت اختلال در تنفس می‌گردد (۶).

بیشتر موارد ALS، اسپورادیک (SALS) هستند و فقط حدود ۱۳-۱٪ موارد ALS، فامیلی/ خانوادگی (FALS) می‌باشند (۷). هر چند در برخی جوامع ممکن است FALSها ۲۳-۱۷٪ موارد را شامل شوند. حتی پیش‌بینی می‌شود که بسیاری از موارد اسپورادیک، ممکن است سابقه‌ی فامیلی داشته باشند که هنوز مشخص نشده باشد. در مجموع، به نظر می‌رسد حدود ۱۰٪ از بیماران، سابقه‌ی خانوادگیِ ALS داشته باشند. به طور کلی، FALSها و SALSها از نظر بالینی، غیرقابل تمایز از هم هستند و حتی از نظر ژنتیکی نیز تمام ژن‌هایی که تا به حال در FALSها جهش نشان داده‌اند، در SALSها نیز جهش داشته‌اند (۶و ۸). به طور کلی، وراثت‌پذیری ALS، بالا می‌باشد. در بیماران SALSوراثت پذیری ۳۰ تا ۶۰٪ تخمین زده شده است و خطر ابتلا به ALS در بستگان درجه یک بیماران ALS، دو برابر است (۲). همچنین بر طبق مطالعات صورت گرفته پیش‌بینی می‌شود، خواهر و برادرها و زاده‌های یک پروباند ALS، ۹ تا ۱۷ برابر بیش از سایر افراد، در معرض ابتلا به این بیماری باشند. موارد اسپورادیک، معمولاً بیماری را در سن میانسالی، ۶۵-۵۵ سالگی، نشان می‌دهند. هر چند تقریبا ۵٪ موارد نیز ممکن است بیماری را در سن جوانی (زیر ۲۵ سال)، بروز دهند. این بیماری تا به حال در سنین یک سالگی (۹) و ۹۴ سالگی (۱۰) نیز گزارش شده است. در FALSها، معمولاً سن شروع علائم یک دهه زودتر از SALSها است و دوره‌ی زنده ماندن آن‌ها نیز کوتاه‌تر است (۱۱). میانگین سن شروع علائم بسیار متغیر می‌باشد به طوری که ۵۸ تا ۶۳ سال برای SALS و ۴۰ تا ۶۰ سال برای FALS گزارش شده است (۲).

حدود دو سوم (۷۵٪) از بیماران، شروع limb onset (شروع از دست و پا) یا فرم اسپینال/ نخاعی بیماری را دارند (۱۲). مردان در مقایسه با زن‌ها در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به ALS با شروع limb onset هستند (نسبت جهانی ۱,۲ تا ۱,۵) (۲). در این فرم از بیماری، شروع بیماری معمولاً نامتقارن بوده و اولین علائم، شامل ضعف عضلانی در دست‌ها یا پاها است. سپس ضعف و فلج، توسعه یافته و کل بدن را فرا می‌گیرد و انقباضات عضلانی شدید، راه رفتن و چابکی فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهند. بیشتر افراد با فرم نخاعی، در ادامه‌ی بیماری، علائم بولبار را توسعه داده و بعد از ۵-۳ سال مشکلات تنفسی و در نهایت مرگ پیش خواهد آمد.

تقریباً یک سوم موارد (۲۵٪)، شروع بولبار دارند و این

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

فرم از بیماری در زنان و افراد مسن شایع‌تر است. در نوع بولبار، شروع بیماری با تکلم مبهم (دیس‌آرتری) و فلج زبان و مشکلات بلع (دیسفاژی) همراه است. بخش‌های پایین‌تر صورت ضعیف می شوند و فرد بیمار در بستن لب‌ها مشکل داشته و با ترشح و جاری شدن بزاق به خارج از دهان همراه است. در این نوع از بیماری، گاهی خنده یا گریه‌ی غیر قابل کنترل پیش می‌آید و نهایتاً علائم ضعف دست و پا، یک تا دو سال بعد از شروع علائم اولیه اتفاق افتاده و فلج پیش‌رونده، منجر به نقص تنفسی و مرگ طی ۳-۲ سال می شود. در موارد بسیار نادرتری نیز بیماران شروع با درگیری تنفسی یا respiratory onset دارند که در آن توانایی تنفس فرد کاهش می‌یابد. به طور کلی و با توجه به پیشرونده بودن بیماری، میانگین سن بقای بیماران حدود ۳ تا ۵ سال پس از شروع علائم تخمین زده شده است. با این وجود، ۱۰ تا ۲۰٪ بیماران بیشتر از ۱۰ سال زنده می‌مانند (۲و ۱۳).

فراوانی بیماری ALS

بیماری ALS شایع‌ترین بیماری نورون‌های حرکتی و سومین بیماری نورودجنراتیو در جمعیت‌های با اجداد اروپایی است. در بیشتر نقاط دنیا فراوانی وقوع ALS در سال، ۲-۱ نفر در ۱۰۰۰۰۰ و شیوع آن به دلیل مرگ و میر بالا، ۷-۲ در ۱۰۰۰۰۰ تخمین زده می‌شود. با این حال، شیوع آن در بخش‌هایی از غرب اقیانوس آرام مانند گوام، ۵۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از حد میانگین برآورد می‌شود و معمولاً ALS با پارکینسونیسم (ALS-PD) یا زوال عقل (ALS-FTD) همراه است. دلیل این افزایشِ فراوانی، ناشناخته است ولی به نظر می‌رسد تجمع متیل‌آمینوآلانین (Methylaminoalanine) (BMAA: یک سم سیانوباکتریایی که با بسیاری از بیماری‌های نورودجنراتیو مانند ALS و آلزایمر ارتباط نشان داده است) در رژیم غذایی مردم این ناحیه، از علل شیوع بالای بیماری در این مناطق باشد (۱۴). در آگوست ۲۰۱۶ نیز گزارشی منتشر گردید که کوسه‌ها با توجه به طول عمر بالایی که دارند می‌توانند مقادیر بالایی سموم در یابی و جیوه در بدن خود مجتمع کنند. همچنین مشخص گردید که باله، غضروف و ماهیچه‌های کوسه‌ها حاوی مقادیر بالای متیل‌آمینوآلانین هستند و در این گزارش پیشنهاد شده است افرادی که مصرف کننده‌ی کوسه هستند، ممکن است در ریسک بالاتر بیماری‌های نورولوژیک باشند. سن و جنسیت نیز به عنوان ریسک فاکتورهای ALS گزارش شده‌اند و به نظر می‌رسد نسبت آن در مردها به زن‌ها ۳ به ۲ باشد (۱۵).

طبقه‌بندی ALS

بیماری ALS را به چند صورت طبقه‌بندی می‌کنند. این طبقه‌بندی معمولاً برحسب موارد زیر می‌باشد.

(۱) بود و نبود افراد بیمار دیگر در خانواده (فامیلی و اسپورادیک)، (۲) نحوه‌ی وراثت بیماری (آتوزومی غالب، آتوزومی مغلوب یا وابسته به کروموزوم X)، (۳) سن بروز بیماری (سن بروز زیر ۲۵ سال juvenile ALS; JALS و سن بروز بالای ۲۵ سال - معمولاً سن شروع بیماری بالای ۴۵ سال است- adult ALS)و (۴) لوکوس و ژن درگیر در ایجاد بیماری (در این طبقه‌بندی لوکوس‌های شناسایی شده در ایجاد بیماری به ترتیب شماره‌گذاری شده و بیماری مرتبط با هر کدام از این لوکوس‌ها با همان شماره مشخص می‌گردد. برای مثال ALS1، ALS2، ALS3 و .... در این طبقه‌بندی، اگر بیماری با FTD همراه باشد، ALS-FTD نامگذاری می‌گردد) (جدول ۱).

باید توجه داشت که این طبقه‌بندی ها با هم همپوشانی دارند. برای مثال ممکن است فردی با ALS1، بیماری را با وراثت آتوزومی غالب یا مغلوب نشان دهد و juvenile یا adult باشد (جدول ۱).

ریسک‌فاکتورهای محیطی در بیماری ALS

علاوه بر سابقه‌ی خانوادگیِ بیماری و جنسیت، که نقش آن‌ها در بیماری ALS تایید شده است، تا به حال نقش هیچ ریسک‌فاکتور محیطیِ ویژه‌ای، برای ALS اثبات نشده است. ولی برخی از ریسک فاکتورهای احتمالی آن عبارتند از: سابقه‌ی خدمت در ارتش، استعمال دخانیات به ویژه در زنان، سن یائسگی، مواد غذایی و عدم وجود آنتی‌اکسیدان‌ها در رژیم غذایی،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

آسیب‌های الکتریکی، فعالیت فیزیکی شدید (برای مثال بازیکنان فوتبال حرفه‌ای)، قرار گرفتن در معرض سموم، آفت‌کش ها، ترومای سر، عفونت های ویروسی و استرس‌های روحی و روانی (۱۶و ۱۷). باید دقت داشت که تا به حال اثر هیچ یک از فاکتورهای نامبرده در ایجاد بیماری ثابت نشده است و علت ALS در اکثر موارد هنوز ناشناخته است ولی برخی آن را یک بیماری پیچیده می‌دانند که حاصل اندرکنش چندین عامل ژنتیکی و محیطی است و گزارش‌هایی مبنی بر اینکه ALS یک بیماری الیگوژن می‌باشد، وجود دارد (۸).

الگوی توارث ALS

بررسی‌های صورت گرفته بر روی بیماران فامیلی نشان داده که این بیماری از الگوهای توارث مندلی تبعیت می‌کند و وراثت آن می‌تواند آتوزومال غالب، آتوزومال مغلوب و در موارد اندک X-linked باشد (۱۸)، ولی باید توجه داشت که در اکثر موارد (تقریبا بیش از ۹۰٪)، وراثت این بیماری، آتوزومال غالب بوده و نفوذ ژنوتیپ آن کامل نیست. در این بیماران، نفوذ تا سن ۷۰ سالگی، حدود ۹۰٪ است (۱۹). در چند موردِ محدود نیز وراثت این بیماری به صورت دو ژنی دیده شده است. برای مثال در یک بیمار، همزمان یک جهش در ژن *SOD1* و یک جهش در ژن *FUS* شناسایی شده است (۸).

لوکوس‌ها و ژن‌های احتمالی مرتبط با ALS

با بررسی‌های صورت گرفته بر روی بیماران فامیلی، تا به حال، بیش از ۴۰ ژن مرتبط با بیماری شناسایی شده که جایگاه این لوکوس‌ها و ژن‌ها در جدول ۱ مشخص شده است. این لوکوس‌ها، در بسیاری از بیماران با بیماری پیوستگی نشان نمی‌دهند و تنها جوابگوی حدود دو سوم از FALSها و حدود ۱۰٪ SALSها هستند (۸و ۲۰-۲۲) (http://alsod.iop.kcl.ac.uk/). ژن‌های مرتبط با لوکوس‌های فوق اکثراً با رویکرد بررسی پیوستگی، شناسایی شده‌اند. ولی مطالعات پیوستگی در ALS، فقط محدود به شجره‌های بزرگ با وراثت مندلی و نفوذ بالا می‌باشد. لذا، برخی از این ژن‌ها نیز با رویکرد ژن کاندید، genome-wide association study (GWAS) و اخیرتر، با رویکرد توالی‌یابی کل اگزوم (WES) شناسایی شده‌اند (۶و ۲۳).

ماهیت دو ژن اصلی و شایع درگیر در بیماری ALS

در میان ژن‌های شناخته شده برای ALS، به نظر می‌رسد پنج ژن *SOD1*، *C9orf72*، *TARDBP*، *FUS/TLS* و *TBK1* از اهمیت بالاتر برخوردار باشند و جهش در آن‌ها، علت بیماری در حدود ۱۵٪ از کل بیماران را شامل می‌شود. در این میان، جهش‌های دو ژن *SOD1* و *C9orf72* در درصد قابل توجهی از بیماران مشاهده می‌گردد (۲و ۲۴). لذا، به اختصار به معرفی این دو ژن خواهیم پرداخت.

ژن سوپر اکسید دسموتاز ۱ –*SOD1* – اولین ژن شناسایی شده برای بیماری ALS می‌باشد (۲۵). جهش‌های این ژن، به طور متوسط در ۲۰٪ (۱۲٪-۲۳٪) موارد FALS و حدود ۳٪ (۱٪-۷٪) از موارد SALS مشاهده گردیده است (۸و ۲۴). این ژن، در تمام سلول‌ها بیان می‌شود و محصول آن، آنزیم بسیار حفاظت شده‌ی سوپراکسید دسموتاز ۱ است که نوعی آنزیم با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است. این پروتئین از طریق واکنش‌های چرخه‌ای اکسیداسیون و احیا، آنیون سوپراکسید را که محصول جانبی فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری است، به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌کند که سپس توسط کاتالاز و پراکسیداز حذف می‌شود (۱۵). تا به حال بیش از ۲۲۰ جهش در این ژن شناسایی شده است (۲۶). حدود ۹۰٪ از بیماران با جهش *SOD1*، فرم اسپینال بیماری را نشان می‌دهند. با این حال، تنوع بالینی زیاد از نظر سن شروع بیماری، سرعت پیشرفت و نواحی اولیه‌ی درگیر، حتی در میان افراد یک خانواده، گزارش شده است. جهش p.Asp90Ala، شایع‌ترین جهش *SOD1* در سراسر جهان است و در حالی که تقریباً تمام جهش‌های ژن *SOD1*، وراثت آتوزومال غالب دارند، ولی برای این جهش، هر دو وراثت غالب و مغلوب گزارش شده است. وراثت مغلوب ALS به دلیل این جهش، اولین بار در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

جدول ۱- ژن‌های شناخته شده برای ALS

Locus/ Chromosome	Gene	Gene name	OMIM	Inheritance/ Phenotype	Analysis type (initial)	Year	Protein Function
ALS1/21q22.11	*SOD1*	Cu/Zn superoxide dismutase 1, soluble (ALS 1)	105400	AD, AR, De novo, Adult-onset	Linkage analysis	1993	Superoxide metabolism
ALS2/2q33.2	*Alsin/ALS2*	Amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile) homolog	205100	AR, Juvenile-onset type 3	Linkage analysis	2001	Endosomal dynamics and trafficking, neurite outgrowth
ALS3/18q21	?	?	606640	AD, Adult-onset	Linkage analysis	2002	Disulfide redox protein
ALS4/9q34.13	*SETX*	Senataxin	602433	AD, Juvenile-onset	Linkage analysis	2004	DNA/RNA metabolism and helicase activity
ALS5/15q14	*SPG11*	Spatacsin	602099	AR, Juvenile-onset type1	Linkage analysis	2010	Cytoskeletal stability, regulating synaptic vesicle transport
ALS6/16p11.2	*FUS*	Fusion (involved in t(12;16) in malignant liposarcoma)	608030	AD, AR, De novo, Adult-onset	Linkage analysis & Candidate gene	2009	Splicing regulation, RNA transport, maintenance of genomic integrity, miRNA processing
ALS7/20p tel-p13	?	?	608031	AD, Adult-onset	Linkage analysis	2003	?
ALS8/20q13.33	*VAPB*	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B	608627	AD, Adult-onset	Linkage analysis	2004	Vesicle trafficking
ALS9/14q11.1	*ANG*	Angiogenin	611895	AD, Adult-onset	Linkage analysis & Candidate gene	2006	RNA processing, neurite outgrowth, vascularisation, stress granule formation
ALS10/1p36.22	*TARDBP*	Transactivation response DNA binding; TDP-43	612069	AD, Adult-onset	Candidate gene	2008	Splicing regulation, RNA transport, miRNA biogenesis
				AR is very rare	Linkage analysis		
ALS11/6q21	*FIG4*	Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate 5-phosphatase	612577	AD, Adult-onset/ AR is very rare	Candidate gene	2009	Endosomal trafficking to Golgi network, autophagy regulation

جمعیت اسکاندیناوی و سپس به ندرت در خانواده‌هایی از روسیه، آلمان، ایتالیا، فرانسه، استرالیا، کانادا و آمریکا مشاهده شده است (۲۴و ۲۷-۳۱). جهش p.Asp90Ala، در اسکاندیناوی شمالی، یک پلی‌مورفیسم می‌باشد، چون ۳-۲٪ افراد این جمعیت، برای جهش p.Asp90Ala هتروزیگوت هستند و هیچ‌گونه مشکلات نورودجنراتیو نشان نمی‌دهند و فقط افرادی که این جهش را به صورت هوموزیگوس دارند، بیماری نورودجنراتیو با پیشرفت آهسته و اغلب با علائم کورتیکوا سپینال نشان می‌دهند و ممکن است بیش از یک دهه نیز زنده بمانند (۳۲). به نظر می‌رسد در این مناطق افراد هتروزیگوتِ این جهش، دارای یک ژن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

جدول ۱– ادامه

Locus/ Chromosome	Gene	Gene name	OMIM	Inheritance/ Phenotype	Analysis type (initial)	Year	Protein Function
ALS12/10p13	*OPTN*	Optineurin	613435	AD, AR, Adult-onset	Homozygosity mapping	2010	Golgi maintenance, membrane trafficking, exocytosis, autophagy
ALS13/12q24.1	*ATXN2*	Ataxin 2	183090	AD, Adult-onset	Candidate gene	2010	RNA processing (interacts with TDP-43), endocytosis, modulates mTOR signaling
ALS14/9p13.3	*VCP*	Valosin containing protein	613954	AD, Adult-onset	WES	2006	Protein degradation via UPS, autophagy, membrane fusion
ALS15/Xp11.21	*UBQLN2*	Ubiquilin 2	300857	Dominant-X-linked, Adult-onset	Linkage analysis	2011	Protein degradation via UPS
ALS16/9p13.3	*SIGMAR1*	Sigma non-opioid intracellular receptor 1	614373	AR, Juvenile-onset	Homozygosity mapping	2010	Lipid transport from ER, mitochondrial axonal transport, BDNF and EGF signaling
ALS17/3p11.2	*CHMP2B*	CHMP2B (charged multivesicular protein 2B)	614696	AD, Adult-onset	Candidate gene	2006	Multivesicular body formation, protein trafficking to lysosomes
ALS18/17p13.3	*PFN1*	Profilin 1	614808	AD, Adult-onset	WES	2012	Cytoskeletal signaling, regulates actin polymerization
ALS19/ 2q33.3-q34	*ERBB4*	v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4	615515	AD	Linkage Analysis & WES	2013	Receptor tyrosine kinase activity Neuronal cell mitogenesis and differentiation
ALS20/ 12q13.1	*HNRNPA1*	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1	615426	AD	Linkage Analysis & WES	2013	mRNA processing, splicing, and transport
ALS21/5q31.2	*MATR3*	Matrin 3	606070	AD	WES	2014	RNA processing, chromatin organization

تعدیل کننده (modifier gene) هستند که به گونه‌ای اثر مخرب جهش را تحت تاثیر قرار داده و مانع بروز بیماری می‌گردد. در حالی که در خارج از این منطقه، بیمارانی که جهش p.Asp90Ala را به صورت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

جدول ۱– ادامه

Locus/ Chromosome	Gene	Gene name	OMIM	Inheritance/ Phenotype	Analysis type (initial)	Year	Protein Function
ALS22/2q35	*TUBA4A*	Tubulin α-4A chain	191110	AD	WES	2014	Component of microtubules
ALS23/10q22.3	*ANXA11*	Annexin A11	602572	AD	WES	2017	Phospholipid and calcium-binding
ALS24/4q33	*NEK1*	NIMA (Never In Mitosis Gene A)-Related Kinase 1	604588	AD	WES	2016	Cilia formation, DNA-damage response, microtubule stability, neuronal morphology, axonal polarity
ALS25/12q13.3	*KIF5A*	Kinesin Family Member 5A	602821	AD	WES	2018	Cellular transport
ALS26/ 2p13.3	*TIA1*	TIA1 cytotoxic granule associated RNA binding protein	603518	AD	WES	2017	Stress granule assembly
ALS-FTD1/9p21.2	*C9orf72*	Chromosome 9,open reading farme 72	105550	AD, Adult-onset	Linkage analysis	2011	Transcription, splicing regulation, endosomal trafficking, autophagy
ALS-FTD2/22q11.23	*CHCHD10*	Coiled-coil-helix domain-containing protein 10	615911	AD, Adult-onset	Exome sequencing	2014	Mitochondrial protein, cristae morphology, oxidative phosphorylation
2p13	*DCTN1*	Dynactin 1	105400	AD, Slowly Progressive LMN disease	Candidate gene	2004	Axonogenesis, microtubule anchoring, ER to Golgi transport, spindle formation, vesicle transport, cilia formation
5q35.3	*SQSTM1*	Sequestosome 1	616437	AD	Candidate gene	2011	Protein degradation via UPS and autophagy
6p25, 21q22	?	?	—	AR, Juvenile-onset	Linkage analysis	—	—
20q13.33	*SS18L1*	SS18-Like gene 1 or Calcium-Responsive Transactivator; CREST	606472	AR	Exome sequencing	2014	Calcium-responsive transactivator and/or neuronal chromatin remodeling complex
12q14.2	*TBK1*	Tank-binding kinase 1	604834	AD	Exome sequencing	2015	Autophagy, innate immunity signaling

هتروزیگوس دارند، ALS کلاسیک را توسعه داده و مدت زنده ماندنشان ۵-۳ سال است (۱۵). بر اساس

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

جدول ۱- ادامه

Locus/ Chromosome	Gene	Gene name	OMIM	Inheritance/ Phenotype	Analysis type (initial)	Year	Protein Function
19p13.11	*UNC13A*	Caenorhabditis eleganss A homolog	609894	-	Genome-wide association study	2009	SALS
12q24	*DAO*	D-amino acid oxidase	124050	AD, Adult onset	Whole genome screen/ Linkage Analysis	2010	Regulates D-serine levels, N-methyl-D-aspartate receptor regulation
22q12.1	*NEFH*	Neurofilament constitutive 200-kDA heavy chain	162230	AD, Adult onset	Cloning and sequencing	1994	Maintenance of neuronal caliber, intracellular transport
12q12	*PRPH*	Peripherin	170710	AD, AR, Adult onset	Restriction Digest Analysis of Variants	2004	Cytoskeletal protein, neurite elongation, axonal regeneration
17q11.1-q11.2	*TAF15*	TATA box binding protein-associated factor	601574	AD	Candidate gene	2011	transcription initiation; RNA polymerase II
2p24	*SPAST*	Spastin	604277	Juvenile onset	Candidate gene	2005	microtubule dynamics
8p21.1	*ELP3*	Homolog elongation protein 3 (Saccharomyces cerevisiae)	612722	?	Linkage disequilibrium	2009	Protein synthesis, maturation of projection neurons
5q23.2	*LMNB1*	Laminin B1	150340	AD	WES and linkage analysis		Spindle assembl
22q12.2	*EWSR1*	EWS RNA Binding Protein 1	133450	Adult onset	SNP genotyping	2012	RNA splicing, transcriptional repressor
7p15.2	*hnRNPA2B1*	Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1	600124	AD	WES and linkage analysis	2013	mRNA processing, splicing, and transport
19q12	*C19ORF12*	Protein C19orf12	614297	AR/juvenile onset	Sequence analysis	2012	Mitochondrial protein
19p13.2	*PNPLA6*	Neuropathy target esterase	603197	AR/childhood onset	Sequence analysis	2008	Regulation of neuronal membrane composition
15q25.1	*CHRNA3,A4, B4*	Neuronal acetylcholine receptor subunit α-3, α-4, β-4	118503	Adult onset	Sequence analysis	2009	Cholinergic Neurotransmission
20q13.33			118504				
15q25.1			118509				
3p21.1	*GLT8D1*	Glycosyltransferase 8 domain containing 1	618399	AD	WES	2019	Glycosyltransferase activity

AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; FALS: familial amyotrophic lateral sclerosis; SALS: sporadic amyotrophic lateral sclerosis; WES: whole exome sequencing

مطالعات هاپلوتایپی و مهاجرت‌های تاریخی، پیش‌بینی می‌شود هاپلوتایپ همراه با تغییر p.Asp90Ala در نواحی خاصی از جهان از جمله ایران، مشابه هاپلوتایپ مغلوب اسکاندیناوی باشد، در حالی که این هاپلوتایپ در سایر کشورها متفاوت است (۳۳).

ژن *C9orf72*- chromosome 9, open reading frame 72- لوکوس مرتبط با این ژن در سال ۱۹۹۱ و با بررسی پیوستگی شناسایی گردید. اما غربالگری ناحیه‌ی رمزگردان ژن‌های این ناحیه، (۳۴و ۳۵) جهش در ناحیه‌ی رمزگردان هیچ ژنی را نشان نمی‌داد. در اواخر سال ۲۰۱۱، دو گروه جداگانه، با بررسی کل ژنوم در مناطق کاندید، موفق به شناسایی ژن عامل بیماری در این ناحیه گردیدند. این ژن، *C9orf72* نام داشت و توالی تکراری شش نوکلئوتیدی $(GGGGCC)_n$ در اینترونِ ۱ این ژن، با بیماری ارتباط نشان می‌داد. تعداد تکرارهای G_4C_2 در افراد سالم، کمتر از ۲۳، در حالی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

که، در افراد مبتلا تعداد این تکرارها تا ۱۵۰۰ و حتی بیشتر بود (۳۶و ۳۷). در این بررسی، وجود آلل با تکرار بالا در ۴۰٪ از FALSها و ۲۰٪ از SALSهای فنلاندی مشاهده گردید (۳۷). سپس در دو بررسی جمعیتی بزرگ دیگر بر روی افراد اروپایی و آمریکای شمالی، وجود جهش در این ژن به ترتیب در ۳۰٪ و ۵٪، FALSها و SALSها نشان داده شد (۳۶و ۳۸). جالب اینکه نقش این ژن در ALS، در جمعیت‌های آسیایی به نظر بسیار کمتر (کمتر از ۵٪ از FALSها) است (۳۹-۴۱). دینامیک چنین تکرارهایی در این ژن، ممکن است توضیحی برای تنوع فنوتیپی و نفوذ متفاوت بیماری در این خانواده‌ها باشد. به نظر می‌رسد این گستره‌های تکراری، با تشکیل RNA foci در هسته و به دام انداختن پروتئین های کلیدی دخیل در متابولیسم RNA، اختلال در نقل و انتقال مواد بین هسته و سیتوپلاسم، رونویسی از هر دو رشته‌ی کدکننده و غیر کدکننده و ترجمه از مکانی غیر از ATG آغازین (RAN-translation)، در ایجاد این بیماری مهلک نقش داشته باشند (۳۶و ۴۲-۴۵).

سایر مطالعات ژنتیکی انجام شده در بیماران ALS

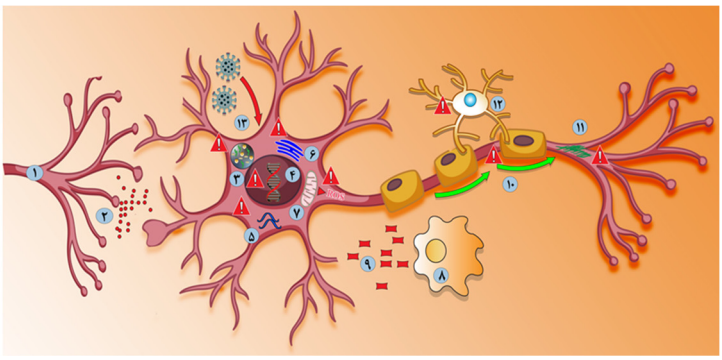
با وجود پیشرفت‌های نسبتاً چشمگیر پیرامون ژنتیک و پاتولوژی FALS، اطلاعات پیرامون SALSها بسیار اندک است. شواهد نشان می‌دهد که SALS هم اساس ژنتیکی دارد و احتمالاً فاکتورهای محیطی با واریانت‌های ژنتیکی دارای اثر کوچک، میانکنش داده و ممکن است فرد را مستعد این بیماری کنند. بر طبق گزارش ها تاکنون، چندین ژن به عنوان علت SALS بوده‌اند و جهش‌های اندکی نیز در آن‌ها در برخی جوامع گزارش شده که به نظر می‌رسد، استعداد ابتلا به ALS را افزایش می‌دهند (*NEFH*، *PRPH*، *Apo-ε4*، *VEGF*، *APEX*، *SMN*، *XRCC1*، *LIF*، *HFE*، *PON1-3* و *NTE*) (۸و ۴۶).

در چند سال گذشته، مطالعات GWAS زیادی نیز انجام شده است که بر اساس این مطالعات، همبستگی بین برخی پلی‌مورفیسم های ژن هایی مانند *ELP3*، *UNC13A*، *FLJ10986*، *DPP6* و *FGGY* و افزایش ریسک ALS در برخی جوامع، مشاهده شده است (۸و ۲۰و ۴۷-۵۰). آنچه در تمام این بررسی‌ها قابل توجه می‌باشد، این است که اختلافات جمعیتی زیادی در ژن های پاتوژنیک ALS دیده می‌شود. برای مثال جهش‌های ژن *SOD1* در جمعیت هلند بسیار نادر هستند در حالی که در ایالت متحده، ایتالیا و ژاپن یکی از علل اصلی بیماری ALS فامیلی می‌باشند. مشاهده‌ی فراوانی پایین و متفاوت جهش این ژن در بیماران ALS، گواه از هتروژنیتی این بیماری در جوامع مختلف دارد (۷و ۵۱و ۵۲) و این امر نشان می‌دهد احتمالاً بررسی جوامع مختلف می‌تواند منجر به شناسایی، جهش‌ها، لوکوس‌ها و ژن‌های جدید شود.

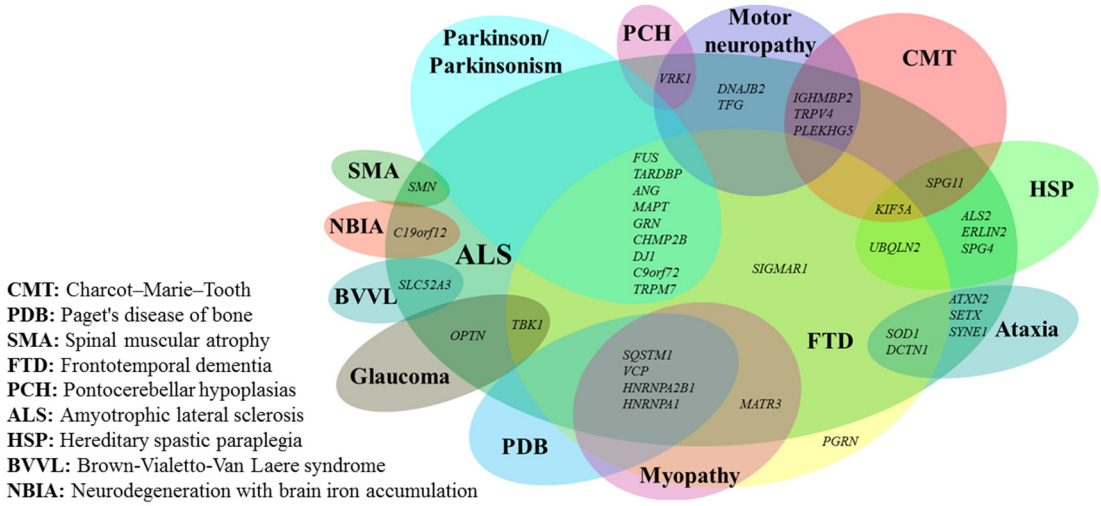
ناهنجاری‌های سلولی در بیماری ALS

علت اکثر موارد ALS هنوز شناخته نشده است، ولی مسلم است که عملکردهای سلولی متعددی در نورون‌های حرکتی این بیماران اختلال پیدا می‌کند که احتمالاً می‌توانند منجر به تخریب نورون های حرکتی گردند. این اختلالات در عملکردهای سلولی عبارتند از: تحریک بیش از حد نورون پس‌سیناپسی توسط گلوتامات/سمیت ناشی از افزایش گلوتامات (Excitotoxicity)، غلط تاشدگی پروتئین‌ها، نقص در تولید انرژی در میتوکندری، متابولیسم غیرنرمال کلسیم، تغییر و اختلال در نقل و انتقال آکسونی، استرس اکسیداتیو، اختلال در اتوفاژی، نقص در نقل و انتقالات وزیکولی، تجمع‌های نوروفیلامنتی، عوامل التهابی، اختلال در متابولیسم RNA، دخالت سلول‌های غیرنورونی (میکروگلیاها و آستروسیت‌ها و نقص در اولیگودندروسیت‌ها) و کمبود فاکتورهای نوروتروفیک (۱۲و ۵۳). به نظر می‌رسد عوامل مختلف دیگر مانند عفونت‌های ویروسی و غیرویروسی، توکسین‌ها (همچون حشره‌کش‌ها و آفت‌کش‌ها) و واکنش‌های خودایمنی، نیز می‌توانند این پدیده‌ها را تحریک کنند. البته، برخی محققان، کاهش و یا فقدان توان ترمیم آسیب های DNA را نیز در پاتوژنز ALS دخیل می‌دانند (شکل ۱) (۱۵و ۱۶و ۲۰).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]



شکل ۱- اختلال در عملکردهای سلولی که می‌توانند منجر به تخریب نورون‌های حرکتی گردند.



شکل ۲- نمایی از پلیوتروپی مشاهده شده در ژن‌های مربوط به ALS (۸و ۵۴و ۵۵)

پلیوتروپی ژن‌های مربوط به *ALS*

با نگاهی اجمالی به ژن‌های درگیر در ALS، مشخص می‌شود که اکثر ژن‌های عامل ALS، منحصراً فقط در ایجاد این بیماری نقش ندارند و ممکن است جهش در این ژن‌ها، نه تنها در ایجاد بیماری ALS دخیل باشد، بلکه بتواند منجر به بروز فنوتیپ/فنوتیپ‌های دیگر نیز گردد. برای مثال، دیده شده که جهش‌های بدمعنی در ژن *SETX*، باعث بیماری ALS می‌گردد، در حالی که جهش‌های کدون خاتمه در همین ژن، باعث بیماری ataxia oculomotor apraxia 2; AOA2 می‌گردند. شکل ۱ به سادگی روابط بین جهش در ژن‌های مختلف و برخی بیماری‌های ناشی از آن‌ها را نشان می‌دهد (۸). این در حالی است که اگر یکی دیگر از این بیماری‌های نورودجنراتیو در مرکز قرار گیرد، این ارتباط گسترده مشاهده نمی‌شود. پس پیشنهاد می‌شود در صورت مشخص شدن پاتوژنز بیماری و مسیرهای مولکولی درگیر در ایجاد بیماری ALS، می‌توان وضعیت بسیاری دیگر از بیماری های نورودجنراتیو را مشخص نمود (شکل ۲).

ارتباط بین ژنوتیپ- فنوتیپ

متاسفانه به استثنای *SOD1*، اطلاعات بالینی اندکی پیرامون سایر ژن‌های دخیل در ALS وجود دارد. جهش در این ژن می‌تواند با آتروفی پیش‌رونده‌ی عضلانی و فلج بولبار همراه باشد. در اکثر موارد هیچ‌گونه ارتباطی بین کدون جهش‌یافته و فنوتیپ دیده نمی‌شود. علائم بالینی بیماران با جهش در *SOD1*، از نظر سن شروع

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

بیماری بسیار متغیر، اغلب با درگیری پاها و با علائم اولیه درگیری نورون‌های حرکتی تحتانی می‌باشند. البته علائم درگیری نورون‌های حرکتی فوقانی نیز در ادامه‌ی بیماری در تمام بیماران دیده می‌شود. تنوع بین افراد بیمار یک خانواده و بین بیماران خانواده‌های مختلف، حتی با یک جهش، گزارش شده است. به نظر می‌رسد با توجه به اینکه پروتئین *SOD1* از نظر ساختاری، پروتئینی بسیار حساس است، هر چه جهش اثر کمتری بر پایداری آن داشته باشد، بیماران بیشتر زنده مانده و شروع بیماری، بیشتر از درگیری و ضعف پاها است. در حالی که جهش هایی که منجر به تولید پلی‌پپتید *SOD1* ناپایدارتر می‌شوند، اغلب با طول عمر کوتاه‌تر بیماران همراه هستند. در مورد جهش‌های این ژن به نظر می‌رسد، جهش p.Asp90Ala، در بیمارانی که وراثت مغلوب دارند، با پیشرفت آهسته بیماری همراه است و این بیماران معمولاً بیش از ۱۰-۸ سال زنده می‌مانند. البته این وضع ندرتاً در برخی بیماران با جهش‌های دیگر این ژن نیز مشاهده گردیده است. در بیمارانی با جهش در سایر ژن‌ها مانند *TARDBP*، *FUS*، *OPTN* و *ANG*، اطلاعات بالینی بسیار محدود بوده ولی به نظر می‌رسد که در بیماران با جهش *FUS*، نسبت به جهش *TARDBP*، سن بروز نسبتا پایین‌تر بوده و سن ابتلاء در هر دو این ژن‌ها نسبت به *SOD1*، پایین‌تر است. همچنین به نظر می‌رسد که شروع بولبار در بیمارانی با جهش در *TARDBP* و *FUS* به طور معنی‌دارتری بیشتر از *SOD1* است. مدت زنده ماندن در بیماران با جهش *FUS* نیز در مقایسه با *SOD1* و *TARDBP* کمتر است (۸و ۲۴). در مورد جهش *C9orf72* نیز با توجه به اینکه عامل بیماری تکرارهای اینترونی هستند و تعداد این تکرارها در بیماران بسیار متغیر می‌باشد، تنوع بالینی زیاد حتی در افراد بیمار یک خانواده مشاهده می‌گردد و احتمال بروز FTD در این بیماران نسبتاً زیاد است.

درمان بیماری ALS

اولین داروی شناخته شده برای این بیماران، دارویی است که از حدود سال ۱۹۹۴ تا به حال برای آن‌ها تجویز می‌شود و ریلوزول (نام تجاری ریلوتک) نام دارد. این دارو آزاد شدن گلوتامات را در فضای سیناپسی کنترل می‌کند و به نظر می‌رسد در مهار سمیت حاصل از افزایش گلوتامات نقش داشته باشد. ریلوزول فقط طول عمر بیماران را ۵-۲ ماه افزایش می‌دهد (۱۲و ۵۶). آنتی‌بیوتیک ceftriaxone در مدل های حیوانی نتایج مطلوب نشان داده و در حال طی کردن مراحل کارآزمایی بالینی است. مصرف داروی masitinib نیز که نوعی مهار کننده تیروزین کیناز است، جدیداً به همراه داروی ریلوزول نتایج نسبتاً رضایت بخش‌تری را نشان داده است. این دارو، ماستوسیت‌ها و ماکروفاژها را هدف قرار داده و مانع فعال شدن فرایندهای التهابی می شود (۵۷). در سال ۲۰۱۷ داروی جدید edaravone نیز توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) جهت تجویز در بیماران ALS پذیرش نهایی گرفته است. این دارو نوعی آنتی‌اکسیدان می‌باشد که وظیفه‌ی جمع کردن رادیکال های آزاد را بر عهده دارد و باعث از بین بردن استرس‌های اکسیداتیو می‌شود. تهویه‌ی مصنوعی بیماران ALS نیز می‌تواند زنده ماندن و کیفیت زندگی آن‌ها را بهبود بخشد (۵۸و ۵۹).

بیماری ALS در ایران

با توجه به بررسی‌های اپیدمیولوژیکی صورت گرفته در ایران، فراوانی متوسط وقوع بیماری برابر ۰/۴۲ به ازاء ۱۰۰۰۰۰ نفر و شیوع کلی آن در منطقه (اصفهان) برابر ۱,۵۷ در هر ۱۰۰۰۰۰ می‌باشد. همان‌گونه که مشخص است، این آمار نسبت به آمار جهانی اندکی پایین‌تر است. البته باید توجه داشت که این بررسی کل کشور را پوشش نداده و منحصر به یک استان کشور می‌باشد، پس شاید نمایانگر شیوع بیماری در کل کشور نباشد (۶۰). همچنین با توجه به گزارش‌های موجود، نسبت بیماری در مردها به زن‌ها تقریباً ۱,۸۲ به ۱ تخمین زده می شود که بروز بیماری به طور واضح در مردان بیشتر از زنان است. طبق مطالعات صورت گرفته در ایران، میانگین سن شروع بیماری در مردها ۵۰,۸ و در زن‌ها ۴۹,۹ می‌باشد (۶۲-۶۰). علاوه بر آن، به طور میانگین ۱۲,۶٪ از بیماران ALS ایرانی با سابقه‌ی فامیلی و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

۸۷٫۳٪ از آن‌ها به نظر اسپورادیک هستند (۶۴-۶۱) و مشخص گردیده است که سن شروع علائم در FALSها حدوداً ۱۴ سال پایین‌تر از SALSها است (۶۳). با توجه به گزارش‌های موجود، تقریباً ۷۸٫۵٪ از بیماران ایرانی شروع اسپینال و ۲۱٫۴۵٪ شروع بولبار دارند (۶۱و ۶۳و ۶۵).

وضعیت ژنتیکی بیماری ALS در ایران

در دو بررسی متوالی که به ترتیب بر روی ۶۰ و ۸۰ بیمار ALS صورت گرفته، نتایج زیر حاصل شده است.

در سال ۲۰۱۳ برای اولین بار مطالعه ژنتیکی بر روی ۶۰ بیمار ALS ایرانی آغاز گردید. مطالعه با بررسی پیوستگی چهار خانواده FALS آغاز شده و در ادامه غربالگری دو ژن اصلی و کاندیدی دخیل در بیماری (*SOD1* و *C9orf72*) برای سایر بیماران انجام گردیده است. در این بررسی، برخلاف گزارش شمشیری و همکارانش (۶۱)، درصد قابل توجهی از بیماران FALS بوده‌اند (۲۱٪/۷ در مقایسه با ۳٫۴٪) (۶۳). این مسئله می‌تواند ناشی از چند عامل باشد: بسیاری از بیماران FALS به اشتباه در گروه SALSها قرار داده می شوند. بیماری در سنین بالا بروز می‌کند و هنوز در سایر افراد جوان خانواده بروز نکرده است. برخی بیماران در هنگام ثبت شرح بالینی و مواجهه با پزشک به ابتلا سایر اعضای خانواده اشاره نمی‌کنند و یا هنوز از بیماری آن‌ها بی‌اطلاع هستند. در این مطالعه، جهش‌های ژن *SOD1* در ۳۸/۵٪ از پروبانده‌های FALS و ۴/۲۵٪ از موارد SALS مشاهده گردیده است. این فراوانی در بیماران FALS بسیار بیشتر از فراوانی‌های گزارش شده از سایر کشورها است (۶۳). همانند بسیاری از جمعیت‌های مورد مطالعه، در جمعیت ایران، جهش p.Asp90Ala ژن *SOD1* شایع‌ترین جهش بوده است و تنها حالت مغلوب این جهش در میان بیماران ایرانی مشاهده گردیده است. افراد هتروزیگوت در این خانواده‌ها (حتی با وجود سن بالا) هیچ گونه علائم بالینی نداشته‌اند. برای بررسی فراوانی این جهش در جمعیت ایرانی ۴۰۰ فرد نرمال ایرانی، مورد مطالعه قرار گرفته و مشخص گردیده است که برخلاف کشورهای اسکاندیناوی، فراوانی حاملین آلل p.Asp90Ala در جمعیت ایران پایین است (<0.09%) (۶۳). اطلاعات هاپلوتایپی حاکی از این بوده که تمام آلل‌های p.Asp90Ala در بیماران ایرانی، دارای جد مشترک هستند و پیشنهاد شده که این آلل‌ها یک نیای مشترک با آلل مغلوب p.Asp90Ala در اسکاندیناوی داشته باشند. در ادامه این بررسی علاوه بر جهش شایع p.Asp90Ala، سه جهش دیگر نیز در ژن *SOD1* مشاهده شده است. (۱) جهش هوموزیگوس/هتروزیگوس p.Leu84Phe: در یک خانواده‌ی FALS مشاهده شده است. سن شروع بیماری در پروباند، ۱۳ سال و بیماری با ضعف عضلات پا شروع شده بود. در این خانواده برخی از بیماران و افراد به ظاهر سالم جهش را به صورت هتروزیگوس نشان داده‌اند که نشان از نفوذ پایین این جهش دارد. سن شروع و دوره‌ی بیماری، در این افراد بسیار متغیر بوده است. در این خانواده، بیماری در نسل‌های مختلف، انتظار وقوع یا anticipation نشان داده است و سن بروزِ بیماری در هر نسل نسبت به نسل قبل، کمتر و شدت بیماری بیشتر شده است. این وضعیت، در مورد چند جهش محدودِ دیگر *SOD1* نیز گزارش شده است، هر چند که این حالت معمولاً در بیماری‌هایی دیده شده که با افزایش توالی‌های تکراری همراه هستند (۶۳و۶۶و ۶۷). (۲) جهش هتروزیگوس p.Leu144Ser: در یک خانواده‌ی FALS و یک بیمار SALS مشاهده گردیده است که به نظر هیچ گونه رابطه‌ی خویشاوندی نداشته‌اند. سرعت پیشرفت بیماری در این بیماران، کند و بیماری با ضعف عضلات پا شروع شده بود. سن شروع بیماری در این بیماران بسیار متغیر بوده است. والدین این دو بیمار با وجود زنده بودن و داشتن سن بیش از ۶۰ سال، هنوز علائم بیماری را نشان نداده بودند. در حالی که پروباندِ خانواده، بیماری را در سن زیر ۳۰ سال نشان داده بود (۶۳) و به نظر می‌رسد این جهش نیز نفوذ پایین داشته است. (۳) جهش هتروزیگوس p.Gly147Asp فقط در یک بیمار اسپورادیک مشاهده شده است. برخلاف سه جهش قبل، در این بیمار، شروع بیماری با درگیری و ضعف عضلات دست‌ها بوده و سرعت پیشرفت بیماری سریع بوده است و در کمتر از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

۲ سال، بیمار ضعف و فلج تمامی عضلات بدن را نشان می‌داده و شدیداً مشکل تنفسی و بلع داشته است. در ادامه‌ی این بررسی ها، با توجه به فراوانی بالای جهش های *SOD1*، ۲۰ بیمار دیگر نیز برای جهش های ژن *SOD1* بررسی شده‌اند و نتایج آن به صورت مجزا گزارش شده است. حاصل این بررسی مشاهده‌ی دو جهش هتروزیگوس p.Val48Phe و p.Asn86Ser در دو بیمار FALS بوده است. در پروباندی که جهش p.Val48Phe را نشان می‌داد، بیماری در سن حدودا ۳۰ سالگی و در بیمار با جهش p.Asn86Ser، بیماری در سن ۳۸ سالگی بروز کرده بود و در هر دو خانواده، بیماری با ضعف عضلات پا آغاز شده بود (۶۴و ۶۸).

در بررسی ژنتیکی دیگر که بر روی جمعیت ایرانی صورت گرفته است، تعداد تکرارهای ژن *C9orf72* در ۸۰ بیمار ایرانی (۱۸ بیمار FALS و ۶۲ بیمار SALS) بررسی و نتایج گویای چند نکته‌ی مهم بوده که در ادامه به آن ها اشاره می‌کنیم (۶۴). (۱) در جمعیت مورد مطالعه فقط سه بیمار (٪۳,۷۵) از کل بیماران جهش در این ژن را نشان داده‌اند. از این تعداد یک مورد FALS، یک مورد SALS و مورد آخر نیز در خانواده‌ای مشاهده گردیده که مادر پروباند، پارکینسون و برادر وی FTD داشته‌اند، اما در ابتدا پروباند به عنوان یک مورد SALS ارجاع داده شده است. یعنی ٪۳,۲ از موارد SALS و ٪۵,۵ از موارد FALS جهش در ژن *C9orf72* را نشان داده‌اند. اگر این نسبت را به ویژه برای FALSها، با جمعیت‌های اروپایی و به ویژه فنلاندی‌ها مقایسه کنیم، خواهیم دید که جهش در این ژن، در جمعیت ما به وضوح کمتر از جوامع اروپایی است و برخلاف انتظار، بیشتر به بیماران آسیایی شباهت دارد. در جمعیت فنلاندی‌ها جهش در این ژن در ٪۴۰ از موارد FALS و ٪۲۰ موارد SALS مشاهده شده است (۳۷) در حالی که در بررسی بیماران ایتالیایی، جهش در این ژن در ٪۲۳/۹ از موارد FALS و ٪۵/۱ موارد SALS (۶۹)، در بیماران یونانی، ٪۵۰ از موارد FALS و ٪۸/۲ موارد SALS (۷۰) و در دو جمعیت بزرگ اروپایی و امریکای شمالی جهش در این ژن در ٪۳۰ از موارد FALS و ٪۵ موارد SALS مشاهده گردیده است (۳۸). اما این آمار در جمعیت آسیایی چین، کره و ژاپن به مراتب کمتر بوده و به طور میانگین در ٪۶/۵ در FALSها و ٪۰/۴ از SALSها گزارش شده است (۴۱-۳۹و ۷۱). (۲) در خانواده هایی که افزایش تعداد تکرار های *C9orf72* را نشان داده‌اند، در نسل‌های جدید، سن شروع بیماری کمتر و شدت آن افزایش یافته است و به عبارتی anticipation در این بیماریِ همراه با گستره های تکراری نیز دیده می‌شود (۷۲و ۷۳). این مسئله، در مورد توالی‌های تکراری، امری تازه نیست و در بیماری های دیگر با گستره های تکراری، همچون هانتینگتون و دیستروفی میوتونی نیز مشاهده شده است (۷۳). (۳) به دنبال شناسایی ژن *C9orf72* در بیماران ALS، نقش این ژن در بیماران پارکینسون و آلزایمر نیز بررسی و افزایش تعداد تکرارهای گستره‌ی شش نوکلئوتیدی GGGGCC، در درصد کمی از بیماران آلزایمر (٪۰/۷۶) یافت شده است (۷۴)، اما در مورد بیماران پارکینسون نتایج مورد بحث است و با وجود بررسی بیماران بسیار زیاد، جهش در این ژن در کمتر از هفت مورد مشاهده شده است (۷۷-۷۵). در بررسی صورت گرفته در جمعیت ایرانی، وضعیت به گونه‌ای دیگر بوده و در یک خانواده همزمان سه فنوتیپ گوناگون (ALS، FTD و پارکینسون) در سه فرد مختلف مشاهده شده است. مشاهده‌ی سه فنوتیپ در یک خانواده برای اولین بار در این خانواده‌ی ایرانی گزارش شده است و بررسی ژنتیکی آن‌ها نیز حاکی از افزایش تعداد تکرارهای ژن *C9orf72* داشته است (۶۴). این گزارش نشان می‌دهد که بسیاری از بیماری های نورودجنراتیو ممکن است اتیولوژی مشابهی داشته باشند و جهش در یک ژن، باعث بروز بیماری های متفاوت حتی در یک خانواده گردد.

گزارش‌های ژنتیکی دیگر نیز به صورت محدودتر و موردی به بررسی این بیماران در ایران پرداخته‌اند. برای مثال در یک بررسی بر روی بیماران ALS ایرانی، سه ژن *SLC52A3* ، *C19orf12* و *TARDBP* در ۶۰ بیمار ALSایرانی که جهشی در دو ژن مهم *SOD1* و *C9orf72* نداشتند، بررسی شده است. در این مطالعه، فقط یک جهش در ژن *TARDBP* یافت شده است

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

(۷۸). پس به نظر می‌رسد، فراوانی جهش های ژن *TARDBP* در بیماران ALS ایرانی نیز مانند سایر جمعیت های اروپایی باشد (حدود ۱٫۵٪ در بیماران SALS و ۳٪ در بیماران FALS)(۶۵). همچنین در گزارش دیگر، هشت بیمار با تشخیص اولیه‌ی ALS، مورد بررسی واقع شدند که جهش در ژن *SPG11* را نشان دادند. بررسی‌های بیشتر این بیماران، حاکی از همپوشانی بالینی بسیار زیاد دو بیماری فلج انقباضیِ وراثتی آتوزومی مغلوب (AR-HSP) و ALS جوانی (JALS) داشت و در برخی بیماران، فنوتیپ ترکیبی ARHSP/JALS پیشنهاد گردید (۷۹). در گزارش های دیگر به صورت موردی، به دو خانواده ی FALS با جهش‌های p.Leu144Ser و p.Val48Phe در ژن *SOD1* و فرم limb onset اشاره شده است (۸۰و ۸۱). با توجه به نتایج بررسی‌های صورت گرفته بر روی بیماران ایرانی تاکنون، آنچه حایز اهمیت است، نقش پررنگ جهش‌های ژن *SOD1* در بروز این بیماری می‌باشد. لذا، به نظر می‌رسد این ژن، باید به عنوان اولین گزینه، جهت غربالگری در این بیماران مد نظر قرار گیرد.

چشم‌اندازهای آینده

با توجه به مطالب مطرح شده پیرامون بیماری ALS در این مقاله و با در نظر گرفتن اطلاعات نسبتاً اندک بیماری در ایران و هتروژنیتی بالای این بیماری در جوامع مختلف، به نظر می‌رسد در گام نخست باید بررسی‌های ژنتیکی و اپیدمیولوژیکی گسترده‌تر صورت پذیرد تا وضعیت ژنتیکی این بیماری در کشور مشخص گردد. در این راستا انتظار می‌رود، جهش‌ها، لوکوس‌ها و ژن‌های جدید در جمعیت ما شناسایی شود. شناسایی ژن‌های درگیر در ALS و مشخص شدن عملکرد آن‌ها، باعث درک پاتوژنز و شناخت دقیق‌تر مکانیسم مولکولی این بیماری و حتی سایر بیماری‌های نورودجنراتیو شده و در توسعه روش‌های تشخیصی، ارائه درمان‌های موثر جدید و امکان توسعه‌ی مدل‌های سلولی و حیوانات ترانس‌ژنیک بیماری را فراهم می‌کند. از طرفی، امید است که در آینده با بررسی پروفایل متابولیک و پروتئوم یک مایع مغزی- نخاعی، سرم و ادرار این بیماران، پروفایل ALS-specificی ایجاد شود که به عنوان یک بیومارکر عمل کند. کشف بیومارکرهای ALS، به عنوان اندیکاتورهای بیولوژیکی برای آگاهی از میزان پیشرفت بیماری یا ارزیابی کارآیی مداخلات درمانی، نقش مهمی در کارآیی کارآزمایی بالینی فاز یک درمانی برای این بیماری کشنده خواهد داشت. در حال حاضر هیچ آزمون تشخیصی برای ALS وجود ندارد. کشف بیومارکرهای اصلی که ALS را از سایر بیماری‌ها متمایز می‌کنند (بیومارکرهای تشخیصی)، تشخیص و تداخل با آن بیماری را تسهیل خواهد کرد. از جمله مطالعات صورت گرفته در این زمینه می‌توان به مطالعه‌ی مروری سیستماتیک دانش‌افروز و همکارانش در سال ۲۰۲۲ اشاره کرد. در این مطالعه نشان داده شد که دو مولکول miR-451a و let-7f-5p در مسیرهای بیماریزایی ALS از جمله مسیر سیگنالینگ FoxO، مسیر سیگنالینگ MAPK و آپوپتوز، نقش دارند. ژن رمز کننده miR-451a، واقع در ناحیه کروموزومی 17q11.2، نقش حیاتی در فرآیندهای بیولوژیکی و پاتولوژیکی دارد و به عنوان یک سرکوب‌کننده تومور در انواع سرطان ها عمل می‌کند. miR-451 همچنین می‌تواند از سلول‌ها در برابر آپوپتوز ناشی از ایسکمی و استرس اکسیداتیو محافظت کند. بیان بیش از حد MiR-451a باعث افزایش فعالیت سوپراکسید دسموتاز می شود که خود، منجر به کاهش مرگ نورون می‌گردد. علاوه بر آن MiR-451a در فرآیند التهاب عصبی نقش دارد. کاهش miR-451a باعث تجمع ζ3–3–14 شده که منجر به مهار فعالیت FoxO3 می‌شود. با توجه به مرور سیستماتیک انجام شده، miR-451a در لوکوسیت و خون محیطی بیماران ALS کاهش می‌یابد. کاهش این miRNA به عنوان یک نشانگر زیستی خون در بیماری پارکینسون نیز گزارش شده است. خانواده let-7، به عنوان یکی از اولین miRNA های شناسایی شده، از نظر توالی و عملکرد در بین گونه‌ها بسیار حفظ شده است. let-7 در مغز در حال رشد، با سرکوب ژن‌های تکثیر، تمایز را تقویت می‌کند. بیان let-7 با افزایش سن کاهش می‌یابد و عدم تنظیم بیان آن‌ها باعث

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

بیماری های متعددی از جمله بیماری های عصبی، سرطان، دیابت می‌گردد. مطالعات قبلی همچنین شواهدی مبنی بر کاهش بیان let-7f در مالتیپل اسکلروزیس (MS) و بیماری آلزایمر ارائه کرده‌اند. همان طور که در این مطالعه نشان داده شده است، بیان let-7f-5p به طور قابل توجهی در خون محیطی، سرم، پلاسما و CSF بیماران ALS کاهش می‌یابد (۸۲).

References

1. Perry JJ, Shin DS, Tainer JA. Amyotrophic lateral sclerosis. Adv Exp Med Biol. 2010;685:9-20.
2. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. Eur J Neurol. 2020;27(10):1918-29.
3. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 2007;6(11):994-1003.
4. Nascimento OJ, Orsini M, Pupe C, Quintanilha G, de Mello MP, Pássaro CP, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with sensitive findings: A multisystem disorder? Rev Neuroci. 2010;18(3):320-3.
5. Cohen-Adad J, El Mendili MM, Morizot-Koutlidis R, Lehéricy S, Meininger V, Blancho S, et al. Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration. Amyotroph Lat Scleros Frontotempor Degener. 2013;14(1):30-8.
6. Shatunov A, Al-Chalabi A. The genetic architecture of ALS. Neurobiol Dis. 2021;147:105156.
7. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. Curr Neurol Neurosci Rep. 2006;6(1):37-46.
8. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? Nature Rev Neurol. 2011;7(11):603-15.
9. Shirakawa K, Suzuki H ,Ito M, Kono S, Uchiyama T, Ohashi T, et al. Novel compound heterozygous ALS2 mutations cause juvenile amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Neurology. 2009;73(24):2124-6.
10. Andersen PM, Forsgren L, Binzer M, Nilsson P, Ala-Hurula V, Keränen ML, et al .Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. Brain. 1996;119 (Pt 4):1153-72.
11. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphan J Rare Dis. 2009;4:3.
12. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. Surg Neurol Int. 2015;6:171.
13. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(5-6):310-23.
14. Steele JC, McGeer PL. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. Neurology. 2008;70(21):1984-90.
15. Pasinelli P, Brown RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. Nature Rev Neurosci. 2006;7(9):710-23.
16. Fanf F. Epidemiologic studies of amyotrophic lateral sclerosis. Stockholm, Sweden: Karolinska Institutet. 2010.
17. Su FC, Goutman SA, Chernyak S, Mukherjee B, Callaghan BC, Batterman S, et al. Association of Environmental Toxins With Amyotrophic Lateral Sclerosis. JAMA Neurol. 2016;73(7):803-11.
18. Siddique S, Ajroud-Driss T. Familial amyotrophic lateral sclerosis, a historical perspective. Acta Myol. 2011 Oct; 30(2): 117–120.
19. Shaw CE, al-Chalabi A, Leigh N. Progress in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Current neurology and neuroscience reports. 2001;1(1):69-76.
20. Zou ZY, Liu CY, Che CH, Huang HP. Toward precision medicine in amyotrophic lateral sclerosis. Annals of translational medicine. 2016;4(2):27.
21. White MA, Sreedharan J. Amyotrophic lateral sclerosis: recent genetic highlights. Current opinion in neurology. 2016;29(5):557-64.
22. Ince PG, Highley JR, Kirby J, Wharton SB, Takahashi H, Strong MJ, et al. Molecular pathology and genetic advances in amyotrophic lateral sclerosis: an emerging molecular pathway and the significance of glial pathology. Acta Neuropathol. 2011;122(6):657-71.
23. He J, Mangelsdorf M, Fan D, Bartlett P, Brown MA. Amyotrophic Lateral Sclerosis Genetic Studies: From Genome-wide Association Mapping to Genome Sequencing. Neuroscientist. 2015;21(6):599-615.
24. Roggenbuck J, Quick A, Kolb SJ. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2017;19(3):267-74.
25. 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(6415):59-62.
26. Liscic RM, Breljak D. Molecular basis of

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

amyotrophic lateral sclerosis. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2011;35(2):370-2.

27. Khoris J, Moulard B, Briolotti V, Hayer M, Durieux A, Clavelou P, et al. Coexistence of dominant and recessive familial amyotrophic lateral sclerosis with the D90A Cu,Zn superoxide dismutase mutation within the same country. Eur J Neurol. 2000;7(2):207-11.

28. Winter SM, Claus A, Oberwittler C, Völkel H, Wenzler S, Ludolph AC. Recessively inherited amyotrophic lateral sclerosis: a Germany family with the D90A CuZn-SOD mutation. Journal of neurology. 2000;247(10):783-6.

29. Skvortsova VI, Limborska SA, Slominsky PA, Levitskaya NI, Levitsky GN, Shadrina MI, et al. Sporadic ALS associated with the D90A Cu,Zn superoxide dismutase mutation in Russia. Eur J Neurol. 2001;8(2):167-72.

30. Parton MJ, Broom W, Andersen PM, Al-Chalabi A, Nigel Leigh P, Powell JF, et al. D90A-SOD1 mediated amyotrophic lateral sclerosis: a single founder for all cases with evidence for a Cis-acting disease modifier in the recessive haplotype. Human mutation. 2002;20(6):473.

31. Conforti FL, Sprovieri T, Mazzei R, Ungaro C, La Bella V, Tessitore A, et al. A novel Angiogenin gene mutation in a sporadic patient with amyotrophic lateral sclerosis from southern Italy. Neuromuscular disorders : NMD. 2008;18(1):68-70.

32. Andersen PM, Nilsson P, Keränen ML, Forsgren L, Hägglund J, Karlsborg M, et al. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. Brain : a journal of neurology. 1997;120 (Pt 10):1723-37.

33. Kirk RL, Keats B, Blake NM, McDermid EM, Ala F, Karimi M, et al. Genes and people in the Caspian Littoral: a population genetic study in Northern Iran. American journal of physical anthropology. 1977;46(3):377-90.

34. Laaksovirta H, Peuralinna T, Schymick JC, Scholz SW, Lai SL, Myllykangas L, et al. Chromosome 9p21 in amyotrophic lateral sclerosis in Finland: a genome-wide association study. The Lancet Neurology. 2010;9(10):978-85.

35. Mok K, Traynor BJ, Schymick J, Tienari PJ, Laaksovirta H, Peuralinna T, et al. Chromosome 9 ALS and FTD locus is probably derived from a single founder. Neurobiology of aging. 2012;33(1):209.e3-8.

36. 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(2):245-56.

37. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C۹ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron. 2011;72(2):257-68.

38. Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EG, Waite A, Rollinson S, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. The Lancet Neurology. 2012;11(4):323-30.

39. Ogaki K, Li Y, Atsuta N, Tomiyama H, Funayama M, Watanabe H, et al. Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiology of aging. 2012;33(10):2527.e11-6.

40. Tsai CP, Soong BW, Tu PH, Lin KP, Fuh JL, Tsai PC, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 causes familial and sporadic ALS in Taiwan. Neurobiology of aging. 2012;33(9):2232.e11.-e18.

41. Jang JH, Kwon MJ, Choi WJ, Oh KW, Koh SH, Ki CS, et al. Analysis of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in Korean patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiology of aging. 2013;34(4):1311.e7-9.

42. Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt KR, Bennett CF, Cleveland DW, Yeo GW. Misregulated RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis. Brain research. 2012;1462:3-15.

43. Ash PE, Bieniek KF, Gendron TF, Caulfield T, Lin WL, Dejesus-Hernandez M, et al. Unconventional translation of C9ORF72 GGGGCC expansion generates insoluble polypeptides specific to c9FTD/ALS. Neuron. 2013;77(4):639-46.

44. Zhang K, Grima JC, Rothstein JD, Lloyd TE. Nucleocytoplasmic transport in C9orf72-mediated ALS/FTD. Nucleus (Austin, Tex). 2016;7(2):132-7.

45. Zhang K, Donnelly CJ, Haeusler AR, Grima JC, Machamer JB, Steinwald P, et al. The C9orf72 repeat expansion disrupts nucleocytoplasmic transport. Nature. 2015;525(7567):56-61.

46. Schymick JC, Talbot K, Traynor BJ. Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Human molecular genetics. 2007;16 Spec No. 2:R233-42.

47. Kuźma-Kozakiewicz M, Kwieciński H. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. Neurologia i neurochirurgia polska. 2009;43(6):538-49.

48. van Es MA, Veldink JH, Saris CG, Blauw HM, van Vught PW, Birve A, et al. Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Nature genetics. 2009;41(10):1083-7.

49. Valdmanis PN, Daoud H, Dion PA, Rouleau GA. Recent advances in the genetics of amyotrophic lateral sclerosis. Current neurology and neuroscience reports. 2009;9(3):198-205.

50. Diekstra FP, Saris CG, van Rheenen W, Franke L, Jansen RC, van Es MA, et al. Mapping of gene expression reveals CYP27A1 as a susceptibility gene for sporadic ALS. PloS one. 2012;7(4):e35333.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

51. 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 .Journal of neurology. 2005;252(7):782-8.
52. van Es MA, Dahlberg C, Birve A, Veldink JH, van den Berg LH, Andersen PM. Large-scale SOD1 mutation screening provides evidence for genetic heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of neurology ,neurosurgery, and psychiatry. 2010;81(5):562-6.
53. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, Akkari PA. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? Front Neurosci. 2019;13:1310.
54. Tunca C, Şeker T, Akçimen F, Coşkun C, Bayraktar E, Palvadeau R, et al. Revisiting the complex architecture of ALS in Turkey: Expanding genotypes, shared phenotypes, molecular networks, and a public variant database. Human mutation. 2020;41(8.(
55. Amador M-D-M, Muratet F, Teyssou E, Boillée S ,Millecamps S. New advances in Amyotrophic Lateral Sclerosis genetics: towards gene therapy opportunities for familial and young cases. Revue Neurologique. 2021;177(5):524-35.
56. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. The New England journal of medicine. 1994;330(9):585-91.
57. Trias E, Ibarburu S, Barreto-Núñez R, Babdor J, Maciel TT, Guillo M, et al. Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. Journal of neuroinflammation. 2016;13(1):177.
58. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. Mayo Clin Proc. 2018;93.۱۶۱۷-۲۸:(۱۱)
59. Soriani MH, Desnuelle C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2017;173(5):288-99.
60. Sajjadi M, Etemadifar M, Nemati A, Ghazavi H, Basiri K, Khoundabi B, et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Isfahan, Iran. Eur J Neurol. 2010;17(7):984-9.
61. Shamshiri H, Fatehi F, Davoudi F, Mir E, Pourmirza B, Abolfazli R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis progression: Iran-ALS clinical registry, a multicentre study. Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration. 2015;16(7-8):506-11.
62. Boostani R, Khazai B, Khajedaluee M. Demographic and clinical features of ALS in northeastern Iran from March 2007 through March 2013; A case series study. Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration. 2016;17(3-4):270-4.
63. Alavi A, Nafissi S, Rohani M, Zamani B, Sedighi B, Shamshiri H, et al. Genetic analysis and SOD1 mutation screening in Iranian amyotrophic lateral sclerosis patients. Neurobiology of aging. 2013;34(5):1516.e1-8.
64. Alavi A, Nafissi S, Rohani M, Shahidi G, Zamani B, Shamshiri H, et al. Repeat expansion in C9ORF72 is not a major cause of amyotrophic lateral sclerosis among Iranian patients. Neurobiology of aging. 2014;35(1):267.e1-7.
65. Lattante S, Rouleau GA, Kabashi E. TARDBP and FUS mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis: summary and update. Human mutation. 2013;34(6):812-26.
66. Kim W, Kim JS, Lee KS, Gwoun YJ, Kim JM, Lee KH. Anticipation and phenotypic heterogeneity in korean familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase 1 gene mutation. Journal of clinical neurology (Seoul, Korea). 2007;3(1):38-44.
67. Vucic S, Nicholson GA, Chio A, Kiernan MC. Apparent anticipation in SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration. 2013;14(5-6):452-6.
68. Khani M, Alavi A, Nafissi S, Elahi E. Observation of c.260A > G mutation in superoxide dismutase 1 that causes p.Asn86Ser in Iranian amyotrophic lateral sclerosis patient and absence of genotype/phenotype correlation. Iranian journal of neurology. 2015;14(3):152-7.
69. Ratti A, Corrado L, Castellotti B, Del Bo R, Fogh I, Cereda C, et al. C9ORF72 repeat expansion in a large Italian ALS cohort: evidence of a founder effect. Neurobiology of aging. 2012;33(10):2528.e7-14.
70. 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. Neurobiology of aging. 2012;33(8):1851.e1.۵-
71. Zou ZY, Li XG, Liu MS, Cui LY. Screening for C9orf72 repeat expansions in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. Neurobiology of aging. 2013;34(6):1710.e5-6.
72. Cooper-Knock J, Shaw PJ, Kirby J. The widening spectrum of C9ORF72-related disease; genotype/phenotype correlations and potential modifiers of clinical phenotype. Acta neuropathologica. 2014;127(3):333-45.
73. Paulson H. Repeat expansion diseases. Handb Clin Neurol. 2018;147:105-23.
74. Kohli MA, John-Williams K, Rajbhandary R, Naj A, Whitehead P, Hamilton K, et al. Repeat expansions in the C9ORF72 gene contribute to Alzheimer's disease in Caucasians. Neurobiology of

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]

aging. 2013;34(5):1519.e5-12.
75. Harms MB, Neumann D, Benitez BA, Cooper B, Carrell D, Racette BA, et al. Parkinson disease is not associated with C9ORF72 repeat expansions. Neurobiology of aging. 2013;34(5):1519.e1-2.
76. Majounie E, Abramzon Y, Renton AE, Keller MF, Traynor BJ, Singleton AB. Large C9orf72 repeat expansions are not a common cause of Parkinson's disease. Neurobiology of aging. 2012;33(10):2527.e1-2.
77. Yeh TH, Lai SC, Weng YH, Kuo HC, Wu-Chou YH, Huang CL, et al. Screening for C9orf72 repeat expansions in parkinsonian syndromes. Neurobiology of aging. 2013;34(4):1311.e3-4.
78. Khani M, Alavi A, Shamshiri H, Zamani B, Hassanpour H, Kazemi MH, et al. Mutation screening of SLC52A3, C19orf12, and TARDBP in Iranian ALS patients. Neurobiology of aging. 2019;75:225 e9- e14.
79. Khani M, Shamshiri H, Fatehi F, Rohani M, Haghi Ashtiani B, Akhoundi FH, et al .Description of combined ARHSP/JALS phenotype in some patients with SPG11 mutations. Mol Genet Genomic Med. 2020;8(7):e1240.
80. Gagliardi D, Ahmadinejad M, Del Bo R, Meneri M, Comi GP, Corti S, et al. Homozygous SOD1 Variation L144S Produces a Severe Form of Amyotrophic Lateral Sclerosis in an Iranian Family. Neurol Genet. 2022;8(1):e645.
81. Alavi A, Khani M, Nafissi S, Shamshiri H, Elahi EJIjobms. An Iranian familial amyotrophic lateral sclerosis pedigree with p. Val48Phe causing mutation in SOD1: a genetic and clinical report. 2014;17(10):735.
82. Daneshafrooz N, Joghataei MT, Mehdizadeh M, Alavi A, Barati M, Panahi B, et al. Identification of let-7f and miR-338 as plasma-based biomarkers for sporadic amyotrophic lateral sclerosis using meta-analysis and empirical validation. 2022;12(1):1-12.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-15]