

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığının patogenezi

Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

Ahmet Doğucem Marangoz, Çağdaş Erdoğan

Gönderilme tarihi: 06.11.2019

Kabul tarihi: 19.03.2020

Özet

İlk olarak on dokuzuncu yüzyılda Charcot tarafından tanımlanan Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), genellikle üç ile beş yıllık bir sağkalım ile seyreden, sürekli ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Motor nöronlarda dejenerasyon ve ölüm ile karakterize olup, kortikal motor hücreler (piramidal ve Betz hücreleri), kortikospinal trakt, ve ön boynuz hücrelerinde belirgin aksonal kayıp görülür. ALS'nin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, patogenezinde pek çok farklı etmenin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Genetik, oksidatif stres, glutamat eksitotoksitesisi, mitokondrial disfonksiyon, aksonal transport bozukluğu, nöroinflamasyon, RNA bozuklukları bunlardan başlıcalarıdır. Yine nörotrofik faktörler, organeller arası trafiğin bozulması, sinyal yollarında bozukluk, metabolik değişiklikler gibi faktörlerin de süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Bu derlemede ALS hastalığının patogenezi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Amyotrofik lateral skleroz, patogenezi, etioloji, genetik, mitokondrial bozukluk.

Marangoz AD, Erdoğan Ç. Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığının patogenezi. Pam Tıp Derg 2020;13:477-484.

Abstract

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), first described by Charcot in the nineteenth century, is a progressive neurodegenerative disease, usually with a three to five-year survival. ALS is characterized by degeneration and death in motor neurons. Cortical motor cells (pyramidal and Betz cells), corticospinal tract and anterior horn cells show prominent axonal loss. Although the etiology of ALS is not known exactly, it is suggested that many different factors play a role in its pathogenesis. Genetics, oxidative stress, glutamate excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, axonal transport disorder, neuroinflammation, RNA disorders are the main ones. Factors such as neurotrophic factors, impaired intercellular traffic, disturbance of signaling pathways and metabolic changes are thought to play a role in the process. In this article, pathogenesis of ALS disease is reviewed.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, pathogenesis, etiology, genetic, mitochondrial dysfunction.

Marangoz AD, Erdoğan Ç. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Pam Med J 2020;13:477-484.

Giriş

İlk olarak on dokuzuncu yüzyılda Charcot tarafından tanımlanan Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), genellikle üç ile beş yıllık bir sağkalım ile seyreden, sürekli ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Motor nöronlarda dejenerasyon ve ölüm ile karakterize olup, kortikal motor hücreler (piramidal ve Betz hücreleri), kortikospinal trakt, ve ön boynuz hücrelerinde belirgin aksonal kayıp görülür. ALS'nin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, patogenezinde pek çok farklı etmenin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Genetik, oksidatif stres, glutamat eksitotoksitesisi, mitokondrial disfonksiyon, aksonal transport bozukluğu,

nöroinflamasyon, RNA bozuklukları bunlardan başlıcalarıdır. Yine nörotrofik faktörler, organeller arası trafiğin bozulması, sinyal yollarında bozukluk, metabolik değişiklikler gibi faktörlerin de süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar otofaji yollarındaki disfonksiyonun da ALS patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

Genetik

Tüm ALS vakalarının yaklaşık 10'unu ailesel ALS vakaları oluşturur ve fenotipik ve genetik olarak heterojendir [1]. Genellikle OD kalıtım gösterir. SOD-1 mutasyonu ile olan ilişkisi ilk

kez 1993 yılında ileri sürülmüştür. Sonraki gelişmeler bazı genlerin ALS'ye neden olduğunu (Tablo 1) bazılarının ise ALS riskini arttırdığını

ya da hastalık sürecini etkileyebildiğini (Tablo 2) göstermiştir.

Tablo 1. ALS' ye yol açan genler.

Gen	Fonksiyonu	Klinik Fenotip	Epidemiyoloji
ALS2	Hücreyel transport	j-ALS, j-PLS, HSP	<%1 fALS
ANG	RNA metabolizması	ALS, PD	<%1 ALS
C9ORF72	RNA metabolizması	ALS, FTD	%40 fALS, %5-6 sALS
CHMP2B	Hücreyel transport	ALS, FTD	Bilinmiyor
DAO	Glutamaterjik	ALS	<%1 fALS
FUS	DNA/RNA metabolizması	ALS, j-ALS, FTD	%5 fALS, <%1 sALS
hnRNPA1	RNA metabolizması	ALS, FTD, IBMPFD	Bilinmiyor
hnRNPA2B1	RNA metabolizması	ALS, FTD, IBMPFD	Bilinmiyor
OPTN	Protein metabolizması	ALS	<%1 fALS
RFN1	Aksonal büyüme	ALS	<%1 fALS
SETX	DNA/RNA metabolizması	j-ALS	<%1 fALS
SOD1	Oksidatif hasarı önlemek	ALS, FTD, PMA	%20 fALS, %3 sALS
SPG11	Nöronal maturasyon	j-ALS, HSP	Bilinmiyor
SQSTM1	Protein metabolizması	ALS, FTD	<%2 ALS
TAF15	RNA metabolizması	ALS	Bilinmiyor
TATDBP	DNA/RNA metabolizması	ALS, FTD	%3 fALS, %2 sALS
UBQLN2	Protein metabolizması	ALS, FTD	<%2 fALS
VAPB	Hücreyel transport	ALS, PMA	<1 fALS
VCP	Protein metabolizması	ALS, FTD, IBMPFD	%1-2 fALS

ALS, amyotrofik lateral skleroz; fALS, famiyal ALS; FTD, frontotemporal demans; HSP, herediter spastik parapleji; IBMPFD, inklüzyon cisimcikli miyozit, Paget Hastalığı ve frontotemporal demans; j, juvenil; PD, Parkinson Hastalığı; PLS, primer lateral skleroz; PMA, progresif muskuler atrofi; sALS, sporadik ALS

Tablo 2. ALS riskini arttıran genler.

Gen	Protein	Moleküler
ALS2	Ataxin-2	RNA metabolizması
CHGB	Chromogranin B	Protein metabolizması
CREST	nBAF, SS18L1	DNA regülasyonu
ELP3	Elongator Protein 3	Aksonal Büyüme
EPHA4	Ephrin A4	Aksonal Büyüme
FIG4	Polifosfoinozid fosfataz	Lipid metabolizması
GRN	Progranulin	Büyüme faktörü
HFE	İnsan hemokromatozis protein	Demir metabolizması
KIFAP3	Kinesin-ilişkili protein 3	Hücreyel transport
NEFH	Nöroflament ağır zincir	Hücre iskeleti
UNC13A	UNC13A protein	Nörotransmisyon
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü	Angiogenez

Süperoksitdismutaz tip 1 (SOD-1) mutasyonu familial ALS'lerin %20'sinde, sporadik ALS'lerin ise %2'sinde gözlenmektedir. SOD1 genindeki mutasyonların bazı ailesel ALS vakalarıyla ilişkili olduğunun keşfi, serbest radikal toksisitesinin ALS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür; çünkü SOD1 proteini, toksik süperoksit radikallerinin, oksijene (O₂) ve hidrojen peroksite (H₂O₂) dönüşümünü katalize eden bir metalloenzimdir [2]. Genel olarak SOD1 mutasyonunun, proteinin antioksidan işlevini kaybetmesine yol açarak ALS'ye neden olduğu düşünülse de, SOD1 knockout farelerde motor nöron hastalığının gelişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [3]. Yine SOD1 geninde ALS'ye neden olabilen 180'den fazla mutasyon tespit edilmiş olup, bunların çoğunda enzim aktivitesi kısmen de olsa korunmuştur. Dolayısıyla fonksiyon kaybı dışı süreçler de patogeneizde rol oynuyor görünmektedir.

Toksik fonksiyon kazanımı hipotezi bunlardan birisidir [4]. SOD1 proteini, antioksidan aktivitenin yanı sıra pro-oksidan aktivite de içerir. Mutant SOD1'in transjenik farelerde ve insan hücre dizilerinde NADPH oksidazı (Nox) doğrudan uyardığını ve dolayısıyla serbest radikal temizleme görevi bulunduğunu gösteren çalışmaların aksine reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretilmesine neden olduğunu gösteren kanıtlar da vardır [5].

Bir başka hipotez, mutant SOD1'in motor nöronlar için potansiyel olarak toksik protein agregatlarını indüklemesidir [6]. ALS'de, mutant SOD1 proteininin disülfid çapraz bağlı agregatlarının birikimi gösterilmiştir. Ancak bunun ALS'nin patogenezinde bir primer olay mı yoksa hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkan ikincil bir durum mu olduğu net değildir.

Kromozom 9p21 üzerindeki C9ORF72 genindeki uzamış tekrar dizileri, klasik ALS, frontotemporal demans (FTD) ve FTD-ALS ile bağlantılıdır. Bu uzamış tekrar dizilerinin, ailesel ALS'nin en yaygın nedenlerinden biri olduğu görülmektedir. Bu durum, Avrupa popülasyonlarındaki vakaların yaklaşık %34'ünü ve Asya popülasyonlarındaki vakaların %2'sini oluşturmaktadır [7]. Ek olarak, Avrupa popülasyonlarında sporadik ALS vakalarının yaklaşık yüzde 5'inde C9ORF72 uzamış tekrar dizileri gözlenmiştir.

C9ORF72 genindeki mutasyon fALS'nin en sık nedenidir. Bu gen, türler arasında yüksek oranda korunan, tam olarak karakteristiği belirlenememiş bir proteini kodlar. Normalde 24'ten az olması gereken heksanükleotid tekrar dizileri, FTD-ALS vakalarında 250-1600 tekrar arasında değişmektedir [8]. Bu mutasyonun nasıl hastalığa yol açtığı net değildir. Heksanükleotid tekrarları 'G-quadruplex' olarak adlandırılan ikincil bir yapı oluşturmak üzere katlanabilen guaninden zengin sekanslardan (GGGGCC) oluşur [9]. Bir hipotez, heksanükleotid tekrar dizisinin ve G-quadruplex formasyonunun, patolojik moleküler değişikliklere yol açan bir kaskadı başlattığı yönündedir. Bunun sonucunda RNA / DNA hibritlerinin ve kusurlu RNA transkriptlerinin oluştuğu ve tam uzunluktaki RNA transkriptlerinin üretiminin azaldığı düşünülmektedir. Kusurlu RNA transkriptleri, nükleolus dahil olmak üzere bir dizi ribonükleoproteinlere bağlanır. Bu durum, nükleolus içindeki esansiyel bir proteinin yanlış bir şekilde konumlanmasına ve hücre canlılığının azalmasına yol açar [10].

Bir başka hipotez uzamış tekrar dizileri içerisinde, tekrar ilişkili non-ATG translasyonun (RAN translasyonu) ortaya çıkmasıdır. Bu durum RNA işleminin çeşitli aşamalarına dahil olan, agregasyona yatkın toksik dipeptid tekrar (DPR) proteinlerinin üretilmesine yol açar. Bu proteinler sitoplazmada toksik agregatlar oluşturur ve ayrıca aksonal transportu bozar [11]. Bir diğer hipotez ise uzamış tekrar dizilerinin, C9orf72 protein düzeylerinin azalmasına neden olarak, gerek RNA süreçlerine gerek mikrogial yanıtın etkilenmesine yol açmasıdır [12].

TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43)'ü kodlayan 1p36.22 kromozomundaki TARDBP genindeki mutasyonlar otozomal dominant ailesel ALS'nin bir diğer nedenidir [13]. Bu mutasyonlar, Avrupa popülasyonlarında ailesel ALS vakalarının yaklaşık yüzde 4'ünü ve Asya popülasyonlarında ailesel ALS vakalarının yüzde 2'sini oluşturmaktadır. Sporadik ALS vakalarının ise %1'ini oluşturmaktadır [7]. Kendisi ALS'nin nadir bir nedeni olsa da TDP-43'ün ALS'lilerin çoğunda görülen ubikitin inklüzyonlarının önemli bir bileşeni olduğu tespit edilmiştir.

16. kromozom üzerindeki 'fused in sarcoma' (FUS) genindeki mutasyonlar, çeşitli etnik

gruplardan çeşitli ailelerde ailesel ALS'yle ilişkilendirilmiştir. Gerek FUS gerek TARDBP, normalde, transkripsiyon regülasyonu, RNA splicing ve RNA transportunda da görev almaları nedeniyle nükleusta bulunurlar. ALS'de fonksiyonlarındaki azalma ve değişimler sonucu RNA işlem sürecinin farklı basamaklarının etkilendiğini ve bu şekilde ALS'ye neden olduklarını düşündüren bulgular vardır. Yine ALS'de bu proteinlerin sitoplazmaya doğru yer değiştirdikleri ve orada toksik agregatlar oluşturularak da patogeneze rol oynadıkları düşünülmektedir [14].

Yukarıda bahsedilen genetik olarak etkinliği görece olarak daha fazla ilişkilendirilmiş genlerin dışında ALS etyopatogenezinde üzerinde durulan çok daha fazla sayıda OD, OR ve Xe bağlı dominant kalıtılan gen bulunmaktadır. (SETX, VAPB, ANG, FIG4, OPTN, VCP, PFN1 gibi) Ancak unutulmamalıdır ki ALS %10 oranında ailesel olarak görülmekle birlikte, %90 oranında sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum genetik sebepler dışında etyopatogeneze farklı çevresel etmenlerin de olduğunu ve farklı mekanizmaların patogeneze rol oynadığını düşündürmektedir

Oksidatif stres

Yukarıda da bahsedildiği gibi SOD1 mutasyonlarının ALS'ye neden olabildiğinin gösterilmesi oksidatif stresin ALS patogenezinde rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Postmortem çalışmalarda da ALS'de oksidatif stresin rol oynadığını düşündürür bulgular elde edilmiştir. Yine normalde sitoplazmada bulunan, oksidatif stres durumunda çekirdeğe geçerek antioksidan görev yapan Nrf-2'nin de ALS'de azaldığı gösterilmiştir [15].

Glutamat eksisitotoksitesisi

Presinaptik uyarı glutamat ile postinaptik alana taşınır. NMDA ve AMPA gibi reseptörlerini uyararak kalsiyumun hücreye girişi sağlanır. Sinaptik aralıktaki glutamat eksitatör aminoasit transporter (EATT) sistemleri ile uzaklaştırılır. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, kalsiyumun hücrelere daha fazla girişine yol açabilir. Hücre içi kalsiyum artışı sırasıyla, lipid peroksidasyonu, nükleik asit hasarı ve mitokondriyal bozulma yoluyla nöronal hücre ölümüne neden olan bir olay zincirini tetikleyebilir.

ALS'li hastaların beyin omurilik sıvısında artmış glutamat düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu, ve bu BOS örneklerinin hücre kültürlerinde neden olduğu toksisitenin glutamat antagonistleri ile önlenebileceği gösterilmiştir. EAAT-2 düzeyinin ALS'de düşük olabileceği yada non-fonksiyonel formunun ALS'li dokularda öne çıkabileceğini öne sürülmüştür [16].

Glutamat reseptör disfonksiyonu eksitotoksikite hipotezini destekleyen başka bir potansiyel mekanizmadır. ALS'li hastaların spinal motor nöronlarında, bir glutamat AMPA reseptör subüniti olan GLUR2'yi kodlayan mesajcı RNA'da hatalı işleme olduğu tespit edilmiştir. Bu hatalı işleme, defektif AMPA reseptör alt tipi aracılığıyla kalsiyum iyonlarına artan geçirgenliğe sebep olabilir ve nöronal ölüme yol açan bir dizi olayı tetikleyebilir [17].

Mitokondriyal disfonksiyon

Mitokondriler ATP sentezlenirken solunum zincirinde bazı elektronlar normalden sapar ve ROS oluşur. Bunlar SOD gibi çeşitli sistemler ile temizlenir. Kalsiyum artarsa oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezi ve buna bağlı olarak ROS üretimi de artar. Dolayısıyla artmış kalsiyum ya hücre dışına pompalanır ya da depolanarak tamponlanır. Bu depolama mitokondri kapasitesini aşarsa mitokondrinin iç membranları arası potansiyel farkı kaybolur ve ATP sentezi durur [18].

Transgenik mutant SOD1 fare modelinde, mitokondriyal disfonksiyonun, motor nöron hasarının diğer bulgularından önce hastalığın çok daha erken evrelerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. ALS'de mitokondrilerde şişme ve vakuolizasyon saptanır. TDP-43'ün solunum zinciri kompleksini etkileyebildiği, C9ORF72'nin de mitokondriyal disfonksiyona yol açabildiği gösterilmiştir [19].

Aksonal transport

Hasarlı motor nöronlar içinde bulunan hücre içi nörofilament inklüzyonları, ALS patogenezinde üzerinde durulan bir diğer mekanizmadır. Nörofilamentler, motor nöronlar tarafından yüksek seviyelerde eksprese edilen bir ara filament türüdür. Normalde hücre şeklini sürdürmede ve aksonal transportta hayati roller üstlenen yapısal elemanlar olarak işlev görürler. Bozulmuş nörofilamentler aksonal transportu bozabilir ve aksonal strangülasyona

neden olabilir [20]. ALS'nin sporadik ve ailesel formlarında, nörofilament ağır subünitinde mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. ALS hastalarının spinal motor nöronlarında hafif subünit mRNA düzeylerinde de azalma saptanmıştır. Transgenik farelerde, nörofilament subünitlerinin aşırı ekspresyonu veya delesyonunun, ALS hastalarında görülenlere benzer şekilde motor nöron dejenerasyonu ve aksonal şişme ile sonuçlandığı gösterilmiştir [21].

Sporadik ALS'li hastaların nöronal inklüzyonlarındaki nörofilamentler ile bir ara filament olan periferin'in ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Transgenik farelerde periferin aşırı ekspresyonunun, motor aksonların dejenerasyonu ile ilişkili olduğu ve inflamatuvar sitokinlerin, periferin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu, periferin ile etkileşim yoluyla inflamasyon ve ALS arasında bağlantı olduğunu ileri sürmektedir [22].

Aksonal transportun inhibisyonu da, motor nöron dejenerasyonunun bir sebebi olabilir. Dynactin/dynein kompleksi mikrotubullerin gövdeye yakın negatif ucuna doğru taşıma yapar. Dynactin mutasyonlarının fare modellerinde motor nöron hastalığına yol açabildiği bildirilmiştir [23].

Nöroinflamasyon ve gliaların rolü

Astrositler salgıladıkları BDNF, GDNF, CNTF, VEGF gibi faktörler aracılığı ile nöronlar üzerine trofik etki gösterirler. Ayrıca EAAT-2 ve nöronal GluR2 subünit düzeyini etkileyerek nöronal differansiasyonu tetiklerler. ALS'de oligodendrosit prekürsörlerinin farklılaşması bozulur ve aksonal destek azalır. Mikroglialar MSS'nin immunmodulatör hücreleridir. Mikroglia hücreleri bir kez aktive edildiklerinde, nitrik oksit, oksijen radikalleri, sitokinler ve glutamatın da dahil olduğu, motor nöron hücresinin ölümüne yol açan diğer faktörleri de içeren bir dizi yolağı tetiklerler. Birçok çalışma, inflamatuvar süreçlerin ALS hastalığı progresyonunda ve nöronal ölümden etkili olduğunu göstermiştir. Ve çalışmalar, mikroglial aktivasyonun mutant SOD1 proteini yada C9ORF72 mutasyonu tarafından tetiklendiğini ve nörodejenerasyona sebep olduğunu göstermektedir [24].

RNA bozuklukları

Son dönemdeki çalışmalar, bozulmuş RNA işleme ve anormal protein agregatlarının, ALS patogeneziinde major bir rol oynadığını göstermektedir. TDP-43 ve FUS mutasyonlarında çekirdekte RNA transkripsiyonunun splicing aşamaları etkilenmekte, sitoplazmaya yer değiştirme ile sitoplazmik agregatlar oluşmakta ve bunlar stres granüllerini etkilemektedir. Ayrıca burada translasyon ve transport basamakları da etkilenmektedir [25].

C9ORF72 mutasyonları sonucu çekirdekte RNA foci oluşmakta ve biyogenez splicing etkilenmektedir. Sitoplazmada dipeptid tekrar (DPR) agregatları oluşmakta ve çekirdeğe protein import-exportu da etkilenmektedir [26].

Otofaji yollarındaki disfonksiyon

Nöronlar, çoğu hücre tipi gibi, hücre homeostazı koruyan yapısal otofaji aktivitesi sergilerler [27, 28]. Motor nöronlar son derece özelleşmiş nöron çeşitleridir ve ALS patolojisinde en fazla etkilenen hücre tipi olarak görülmektedirler [29]. Kaslara projekte olan uzun aksonlarıyla en elonge olmuş ve polarize memeli hücreleridir. Sıradışı morfolojilerinin yanında, motor nöronların rejenerasyon olma yetenekleri oldukça düşüktür ve mitotik aktivite göstermezler. Ki bu durum, yanlış katlanmış proteinler veya hasarlı mitokondri gibi işlevsiz hale gelen hücre bileşenleri uzaklaştırarak hücre homeostazı sağlamak ve hücre ölümünü önlemek için oldukça önemlidir [30, 31].

Nöronal otofaji, kararlı durum koşullarında koruyucu bir işleve sahiptir. Farelerde, santral sinir sisteminde otofaji için gerekli olan Atg5 ve Atg7 gibi genlerin kaybının, ubiquitinden zengin sitoplazmik inklüzyonların yaygın birikimi ile karakterize bir nörodejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir [32, 33]. Otofajinin ALS patofizyolojisinde rol oynadığının en önemli bulgularından biri, ALS hastalarının spinal kord nöronlarının sitoplazmasında otofagozom birikimlerinin gösterilmesidir [34].

ALS'nin bugüne kadarki patofizyolojik mekanizmalarına dair çoğu anlayış, hastalığın hayvan modellerinin incelenmesi ile elde edilmiştir. Bunlar arasında, mutant SOD1 fare modelleri üzerinde durulmuş ve bu konuda

çok sayıda çalışma yapılmıştır [35-39]. Murin mutant SOD1 modellerinde, mTOR aktivitesinde azalmaya ek olarak, Atg8-homologlarının görselleştirilmesi yoluyla otofagozom oluşumunda artış olduğu gösterilmiştir [40-42]. SOD1G93A fare modelinde, otofagozomlardaki artışla eş zamanlı olarak, p62 (otofaji reseptörünün komponenti) düzeylerinde de bir artış genellikle gözlenmiştir [43, 44]. Ayrıca, transkripsiyonel faktör TFEB'de (otofajik ve lizozomal biyogenez genlerinin ekspresyonunun düzenleyicisi) ve otofagozom maturasyonunda görev alan Beclin1'de de bir artış gözlenmiştir [45].

Genel olarak bakıldığında, bu parametreler otofajik yolların aktivasyonuna işaret etmektedir. Ancak, bu aktivite, ALS hastalığının seyri sırasında lizozomal aktivitenin giderek artan yetersizliğine bağlı olarak protein agregatları ve hasarlı mitokondriler dahil ALS'de görülen işlevsiz hale gelmiş hücresel bileşenlerin uzaklaştırılmasında ve otofaji-kargolarının degradasyonunda yetersiz kalmaktadır [44, 46].

Bu mekanizmaların hiçbiri ALS patogenezi tek başına aydınlatamamaktadır. Dolayısıyla bunların ve daha birçok mekanizmanın birlikte ya da sebep sonuç ilişkisi içerisinde farklı kombinasyonlar halinde patogeneze rol oynadığı düşünülebilir. Net olan tek şey sonuçta aksonal kaybın meydana geldiği ve hastalığın bir merkezden başlayarak çevreye yayılım gösterdiğidir. Bu prion benzeri bir yayılım paterni açısından dikkat çekicidir. TDP-43 ve FUS gibi proteinler, agregasyona yatkınlık yaratan prion benzeri alanlara sahiptirler. Normalde, stres yanıtı olarak RNA'dan, protein sentezini düzenlemeye yardımcı olan geçici yapılar olan stres granüllerinin sentezlenmesinde işlev görürler. Bu proteinlerin prion benzeri alanlarındaki mutasyonlar, proteinlerin degradasyona dirençli olan stres granüllerine dönüşümünü arttırabilir ve devamında anormal RNA bağlayıcı proteinlerin self-agregasyonuna yol açabilir. Bunun sonucunda da sitoplazmik inklüzyonlar ortaya çıkar.

Sonuç olarak, genetik ve çevresel risk faktörlerine sahip, karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık olan ALS'nin patogenezi şu an için tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.

Hastalığın patogenezi daha iyi anlamak ve daha etkili tedavilere geçmek için ALS ile ilgili sorulara multidisipliner bütünsel bir yaklaşım gerekmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:623-627. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.224501>
2. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62. <https://doi.org/10.1038/362059a0>
3. Reaume AG, Elliott JL, Hoffman EK, et al. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Nat Genet* 1996;13:43-47. <https://doi.org/10.1038/ng0596-43>
4. Gurney ME. Transgenic animal models of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1997;244:15-20. <https://doi.org/10.1007/bf03160575>
5. Boillee S, Cleveland DW. Revisiting oxidative damage in ALS: microglia, Nox, and mutant SOD1. *J Clin Invest* 2008;118:474-478. <https://doi.org/10.1172/JCI34613>
6. Durham HD, Roy J, Dong L, Figlewicz DA. Aggregation of mutant Cu/Zn superoxide dismutase proteins in a culture model of ALS. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:523-530. <https://doi.org/10.1097/00005072-199705000-00008>
7. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:540-549. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315018>
8. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72:245-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>
9. Haeusler AR, Donnelly CJ, Periz G, et al. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. *Nature* 2014;507:195-200. <https://doi.org/10.1038/nature13124>
10. Zhang K, Donnelly CJ, Haeusler AR, et al. The C9orf72 repeat expansion disrupts nucleocytoplasmic transport. *Nature* 2015;525:56-61. <https://doi.org/10.1038/nature14973>

11. Kwon I, Xiang S, Kato M, et al. Poly-dipeptides encoded by the C9orf72 repeats bind nucleoli, impede RNA biogenesis, and kill cells. *Science* 2014;345:1139-1145. <https://doi.org/10.1126/science.1254917>
12. Waite AJ, Baumer D, East S, et al. Reduced C9orf72 protein levels in frontal cortex of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration brain with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiol Aging* 2014;35:1779.e5-1779.e13. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016>
13. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008;319:1668-1672. <https://doi.org/10.1126/science.1154584>
14. Kwiatkowski TJJ, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323:1205-1208. <https://doi.org/10.1126/science.1166066>
15. Calkins MJ, Johnson DA, Townsend JA, et al. The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:497-508. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2242>
16. Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW, et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990;28:18-25. <https://doi.org/10.1002/ana.410280106>
17. Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S. Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. *Nature* 2004;427:801. <https://doi.org/10.1038/427801a>
18. Tadic V, Prell T, Lautenschlaeger J, Grosskreutz J. The ER mitochondria calcium cycle and ER stress response as therapeutic targets in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Cell Neurosci* 2014;30:147. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00147>
19. Liu J, Lillo C, Jonsson PA, et al. Toxicity of familial ALS-linked SOD1 mutants from selective recruitment to spinal mitochondria. *Neuron* 2004;43:5-17. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.016>
20. Kepp KP. Genotype-property patient-phenotype relations suggest that proteome exhaustion can cause amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2015;10:e0118649. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118649>
21. Mizusawa H, Matsumoto S, Yen SH, Hirano A, Rojas-Corona RR, Donnenfeld H. Focal accumulation of phosphorylated neurofilaments within anterior horn cell in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1989;79:37-43. <https://doi.org/10.1007/bf00308955>
22. Sterneck E, Kaplan DR, Johnson PF. Interleukin-6 induces expression of peripherin and cooperates with Trk receptor signaling to promote neuronal differentiation in PC12 cells. *J Neurochem* 1996;67:1365-1374. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67041365.x>
23. Munch C, Sedlmeier R, Meyer T, et al. Point mutations of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS. *Neurology* 2004;63:724-726. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000134608.83927.b1>
24. Geloso MC, Corvino V, Marchese E, et al. The dual role of microglia in ALS: mechanisms and therapeutic approaches. *Front Aging Neurosci* 2017;25:242. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00242>
25. Ito D, Suzuki N. Conjoint pathologic cascades mediated by ALS/FTLD-U linked RNA-binding proteins TDP-43 and FUS. *Neurology* 2011;77:1636-1643. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182343365>
26. Zhou Q, Lehmer C, Michaelsen M, et al. Antibodies inhibit transmission and aggregation of C9orf72 poly-GA dipeptide repeat proteins. *EMBO Mol Med* 2017;9:687-702. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607054>
27. Son JH, Shim JH, Kim KH, Ha JY, Han JY. Neuronal autophagy and neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med* 2012;44:89-98. <https://doi.org/10.3858/emmm.2012.44.2.031>
28. Benito-Cuesta I, Diez H, Ordonez L, Wandosell F. Assessment of autophagy in neurons and brain tissue. *Cells* 2017;6:25. <https://doi.org/10.3390/cells6030025>
29. Valenzuela V, Nassif M, Hetz C. Unraveling the role of motoneuron autophagy in ALS. *Autophagy* 2018;14:733-737. <https://dx.doi.org/10.1080/2F15548627.2018.1432327>
30. Ciechanover A, Kwon YT. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp Mol Med* 2015;47:147. <https://doi.org/10.1038/emmm.2014.117>
31. Kanning KC, Kaplan A, Henderson CE. Motor neuron diversity in development and disease. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:409-440. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135722>
32. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 2006;441:880-884. <https://doi.org/10.1038/nature04723>
33. Hara T, Nakamura K, Matsui M, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 2006;441:885-889. <https://doi.org/10.1038/nature04724>
34. Sasaki S. Autophagy in spinal cord motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:349-359. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182160690>

35. Beltran S, Nassif M, Vicencio E, et al. Network approach identifies pacer as an autophagy protein involved in ALS pathogenesis. *Mol Neurodegener* 2019;14:14. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0313-9>
36. Rudnick ND, Griffey CJ, Guarnieri P, et al. Distinct roles for motor neuron autophagy early and late in the SOD1(G93A) mouse model of ALS. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:8294-8303. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704294114>
37. Nassif M, Valenzuela V, Rojas-Rivera D, et al. Pathogenic role of BECN1/Beclin 1 in the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy* 2014;10:1256-1271. <https://dx.doi.org/10.4161/auto.28784>
38. Mitsui S, Otomo A, Nozaki M, et al. Systemic overexpression of SQSTM1/p62 accelerates disease onset in a SOD1(H46R)-expressing ALS mouse model. *Mol Brain* 2018;11:30. <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0373-8>
39. Li J, Song M, Moh S, Kim H, Kim DH. Cytoplasmic restriction of mutated SOD1 impairs the DNA repair process in spinal cord neurons. *Cells* 2019;8:1502. <https://doi.org/10.3390/cells8121502>
40. Morimoto N, Nagai M, Ohta Y, et al. Increased autophagy in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *Brain Res* 2007;1167:112-117. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.06.045>
41. Hetz C, Thielen P, Matus S, et al. XBP-1 deficiency in the nervous system protects against amyotrophic lateral sclerosis by increasing autophagy. *Genes Dev* 2009;23:2294-2306. <https://doi.org/10.1101/gad.1830709>
42. Saxena S, Roselli F, Singh K, et al. Neuroprotection through excitability and mTOR required in ALS motoneurons to delay disease and extend survival. *Neuron* 2013;80:80-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.027>
43. Gal J, Strom AL, Kilty R, Zhang F, Zhu H. p62 accumulates and enhances aggregate formation in model systems of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem* 2007;282:11068-11077. <https://doi.org/10.1074/jbc.M608787200>
44. An T, Shi P, Duan W, et al. Oxidative stress and autophagic alteration in brainstem of SOD1-G93A mouse model of ALS. *Mol Neurobiol* 2014;49:1435-1448. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8623-3>
45. Settembre C, Ballabio A. TFEB regulates autophagy: an integrated coordination of cellular degradation and recycling processes. *Autophagy* 2011;7:1379-1381. <https://doi.org/10.4161/auto.7.11.17166>
46. Xie Y, Zhou B, Lin MY, Wang S, Foust KD, Sheng ZH. Endolysosomal deficits augment mitochondria pathology in spinal motor neurons of asymptomatic fALS mice. *Neuron* 2015;87:355-370. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.026>