

# **Amiotrófiás laterálszklerózis genetikája**

Nógrádi Bernát

Klinikai rezidens

SZTE SZAKK Neurológiai Klinika

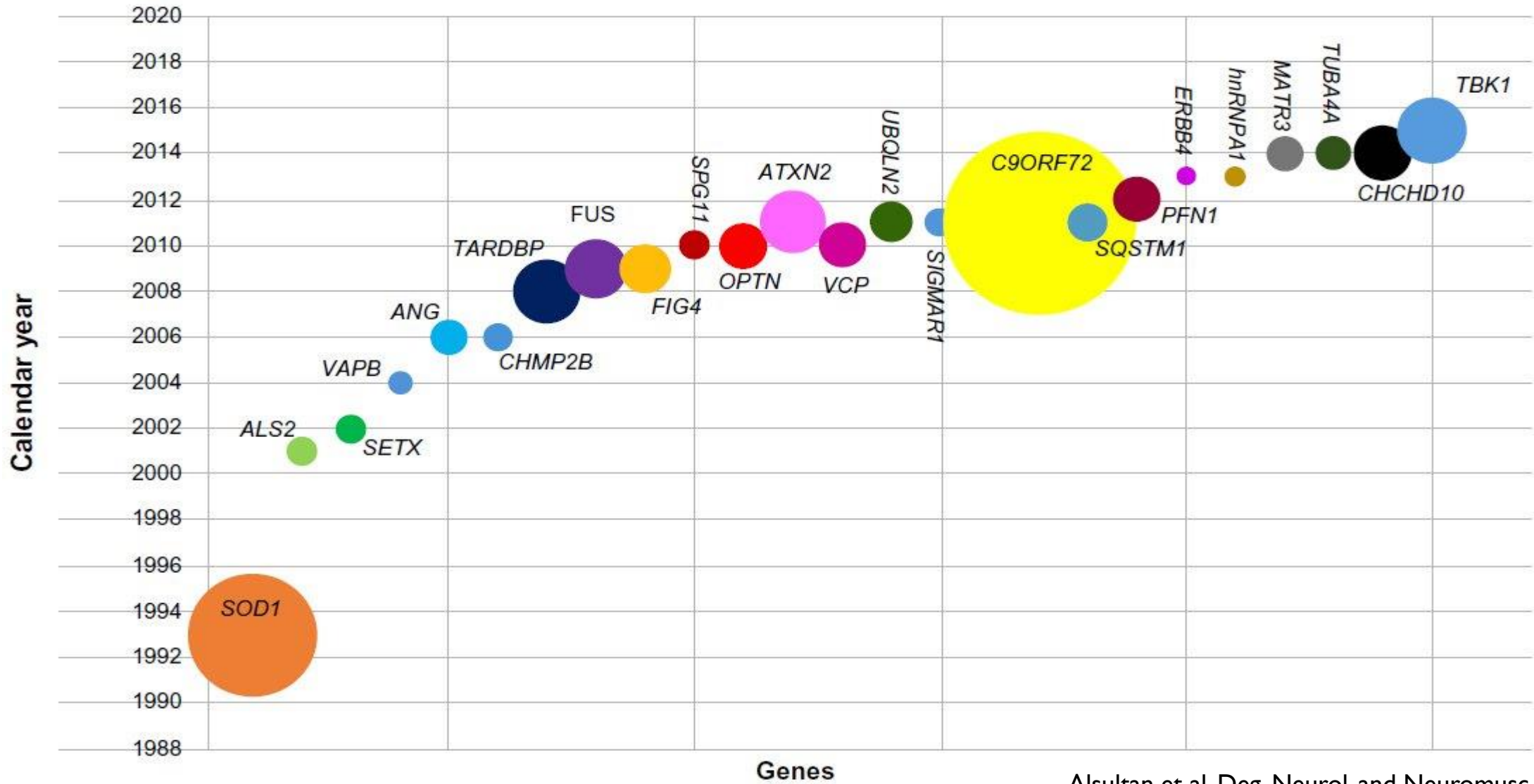
# ALS klinikai szemmel

---

- **Progresszív mozgató idegsejt degenerációval járó neurodegeneratív kórkép**
- **Etiológia: genetikai tényezők – környezeti tényezők – öregedést kísérő folyamatok kombinációja**
- **Incidencia: 2-3/ 100 000 fő/év**
- **Diagnózist követő várható túlélés: 2-3 év**
- **Terápia: riluzole, edaravone**
- **Familiáris (10%) – Sporadikus (90%) forma**

# ALS genetika

ALS gene frequencies



# ALS-asszociált fehérjék szerepe

---

**ALS-asszociált gén**



**Fiziológiás fehérjefunkció**



**Pathomechanizmus**

**SOD1 gén**

**SOD1 enzim, antioxidáns útvonal**

**Oxidatív stressz**

**Chromosome 9 open reading frame  
72 hexanucleotide repeat extension  
(C9orf72)**

**RNS transzport, endoszomális  
transzport, autofágia regulálása**

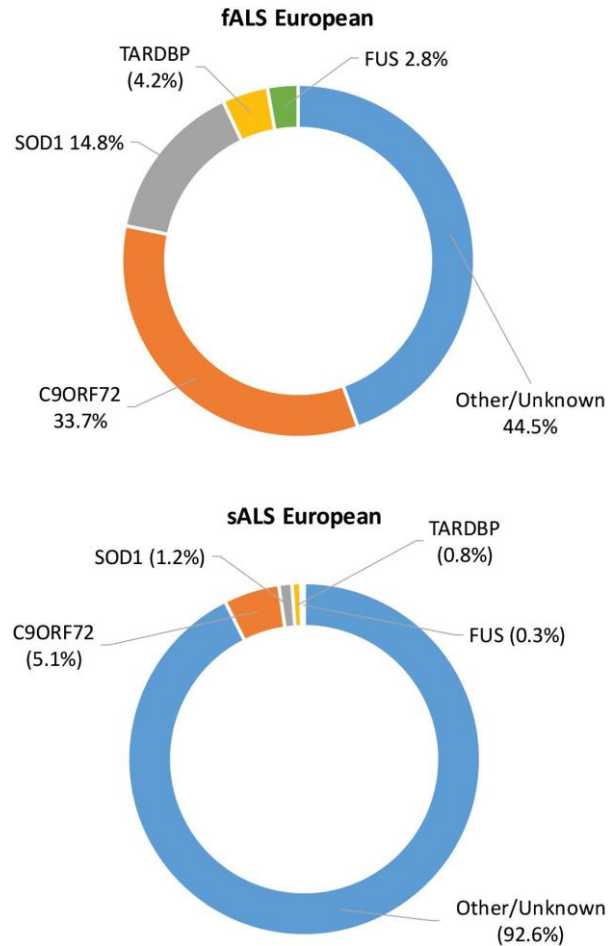
**Fehérjeaggregátum  
képződés, apoptózis**

**TARDP gén**

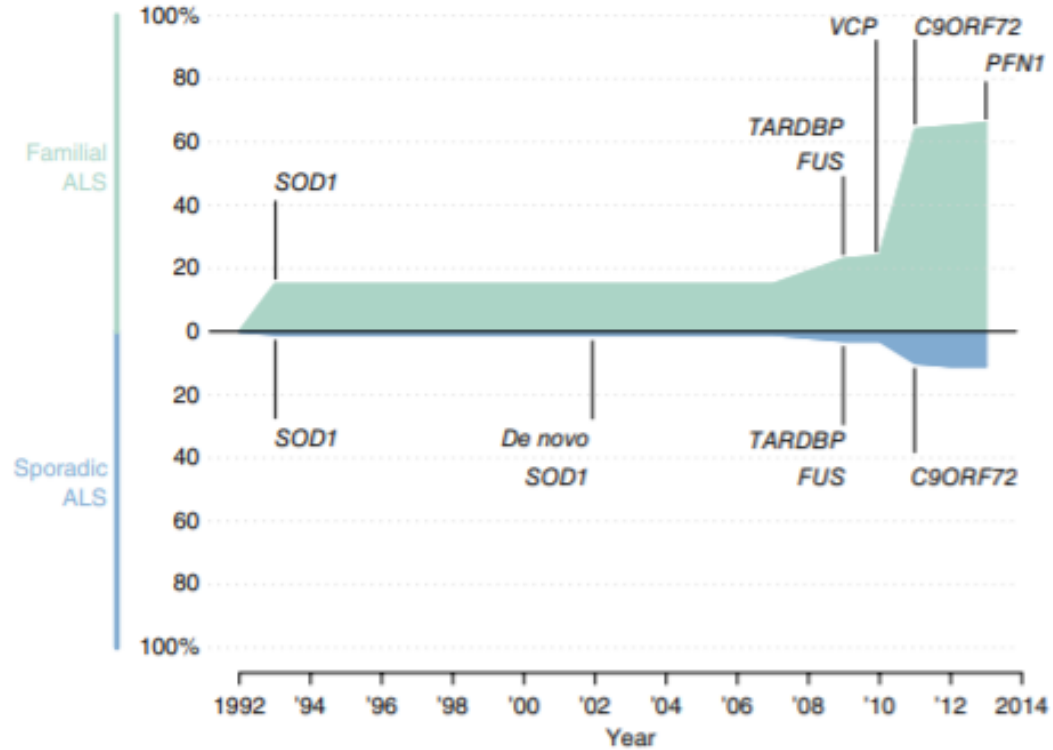
**TDP43 fehérje, transzkripció  
szabályozás, RNS splicing, DNS repair**

**Ubiquitinált fehérje  
aggregáció**

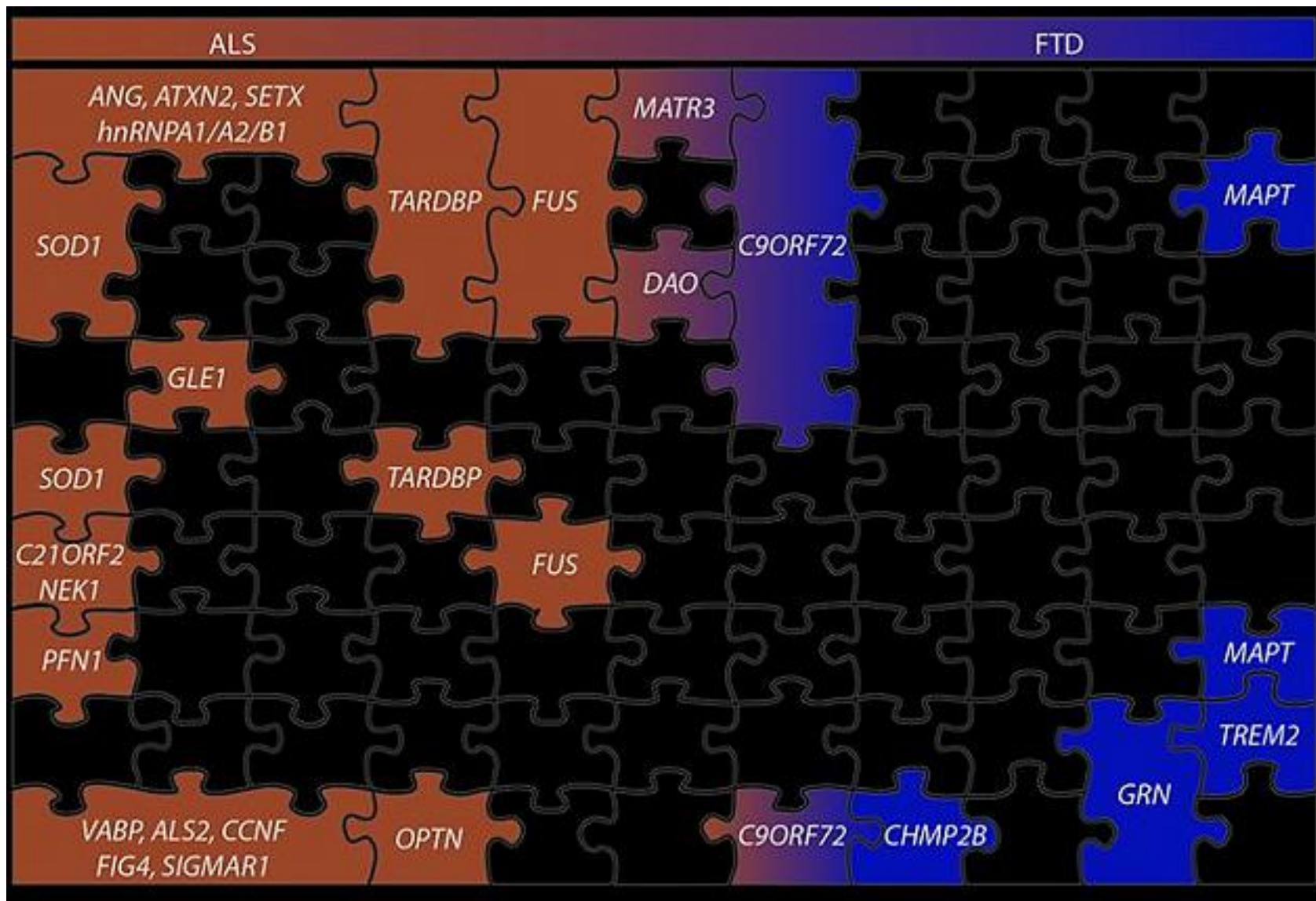
# Familiáris/sporadikus ALS



Percentage ALS explained by genetic mutation since 1992



# ALS-FTD spektrumbetegség

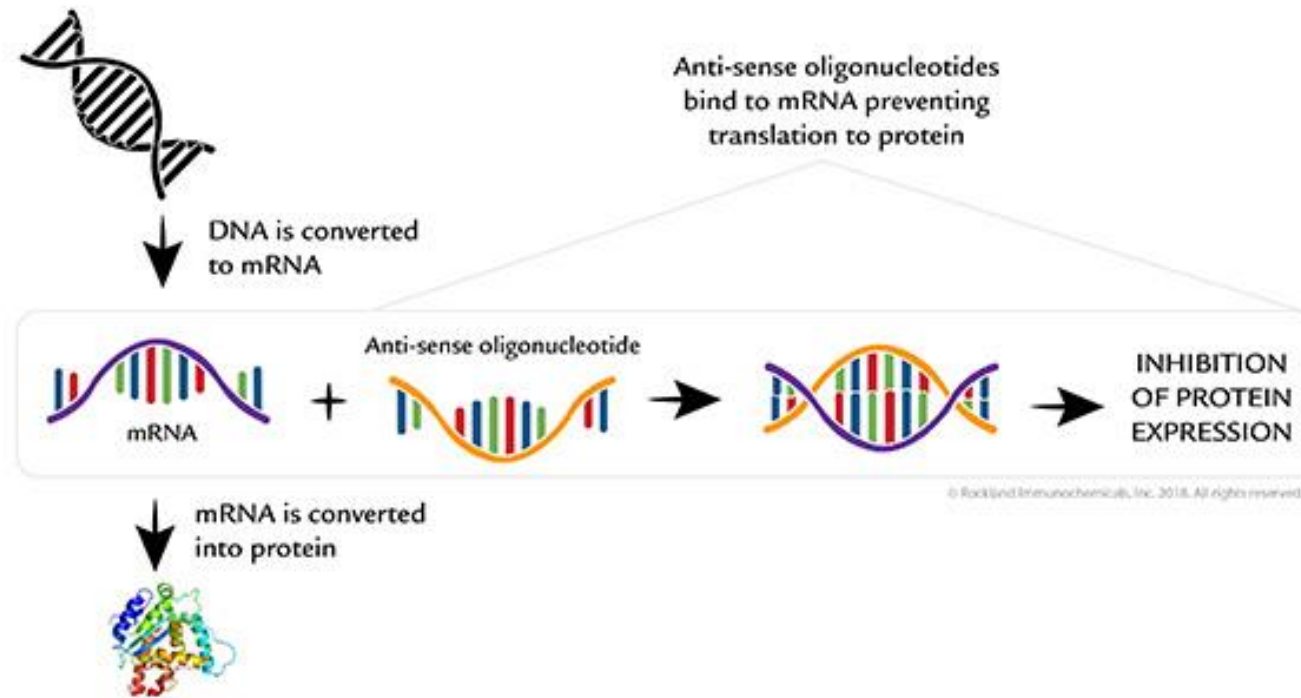


# Genetikai szűrés indokoltsága

---

- **Diagnosztikai értékű: El escorial kritériumok szerint: „Laboratory supported ALS”**
- **Családtagok szűrése, családtervezés**
- **ALS pathofiziológiájának megértése**
- **Terápiás vonatkozás: AntiSense Oligonucleotide (ASO) terápia**

# Genetikai szűrés indokoltsága





# ASO terápia az ALS-ben

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 9, 2020

VOL. 383 NO. 2

## Phase 1–2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS

T. Miller, M. Cudkowicz, P.J. Shaw, P.M. Andersen, N. Atassi, R.C. Bucelli, A. Genge, J. Glass, S. Ladha, A.L. Ludolph, N.J. Maragakis, C.J. McDermott, A. Pestronk, J. Ravits, F. Salachas, R. Trudell, P. Van Damme, L. Zinman, C.F. Bennett, R. Lane, A. Sandrock, H. Runz, D. Graham, H. Houshyar, A. McCampbell, I. Nestorov, I. Chang, M. McNeill, L. Fanning, S. Fradette, and T.A. Ferguson

| Status     | Study Title   | Conditions   | Interventions   | Locations   |
|------------|---|--|---|---|
| Recruiting | <a href="#">Study of WVE-004 in Patients With C9orf72-associated Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) or Frontotemporal Dementia (FTD)</a> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ALS</li> <li>FTD</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: WVE-004</li> <li>Drug: Placebo</li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Perron Institute<br/>Nedlands, Western Australia, Australia</li> <li>McGill University Health Center - Research</li> </ul> |
| Recruiting | <a href="#">A Study of BIIB067 When Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation</a>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated With a SOD1 Gene Mutation</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: BIIB067 (Tofersen)</li> <li>Drug: Placebo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Research Site<br/>Scottsdale, Arizona, United States</li> </ul>  |

**Köszönöm a figyelmet!**