



Amiyotrofik Lateral Skleroz ve Gen Mutasyonları

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Gene Mutations

Dilek İşcan¹ , Filiz Koç¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis is a progressive and lethal disease characterized by corticospinal tract, brain stem and spinal cord degeneration of upper and lower motor neurons.¹ Etiology is a multifactorial disease with environmental and genetic causes. 10-20% of the cases are familial and 80-90% are sporadic. He reported that more than 50% of the patients lost their lives within 3 years and 90% lost their lives within 5 years. ² Genetic mutations have been detected in sporadic and familial cases, more frequently in 2 familial cases. The most common mutation is chromosome 9 open read frame 72. Sporadic dismutase, Transactable response DNA-binding protein 43, Fused in Sarcoma and Ubiquilin 2 are other mutations.

Keywords: ALS, gene, muatation

ÖZET

Amiyotrofik Lateral Skleroz kortikospinal yollar, beyin sapı ve spinal kordun üst ve alt motor nöron dejenerasyonu ile seyreden progresif ve ölümcül bir hastalıktır. Etyolojide çevresel ve genetik nedenler olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Olguların %10-20'si familial olup %80-90'nı sporadiktir. Hastaların %50'sinden fazlasının 3, %90'ının ise 5 yıl içerisinde hayatını kaybettiğini bildirmiştir. Familial olgularda daha sık olmak üzere hem sporadik hem de familial olgularda genetik mutasyonlar saptanmıştır. En sık görülen mutasyon kromozom 9 open read frame 72'dir. Sporadik dismutaz 1, Transaktive response DNA-binding protein 43, Fused in Sarcoma ve Ubiquilin 2 diğer mutasyonlardır.

Anahtar Kelimeler: ALS, gen, mutasyon

Giriş

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) kortikospinal yollar, beyin sapı ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize progresif, immobilizasyona neden olan, solunum sıkıntısı nedeniyle mekanik ventilator ihtiyacı doğuran ölümcül, genetik ve çevresel nedenlerle ortaya çıkabilen multifaktöriyel bir hastalıktır¹. Bu derlemede hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan gen mutasyonları ve yol açtıkları nörolojik bulgular gözden geçirilmiştir.

Gen Mutasyonları

ALS'nin patofizyolojisinde gen mutasyonları ve çevresel nedenlerin birlikte rol oynadığı düşünülmekle birlikte nörodegeneratif mekanizmalar bu konuyu açıklamakta henüz yetersiz kalmaktadır.

Hastalığın 1990'larda sadece % 2'sinin genetik geçiş gösterdiği düşünülürken yıllar içinde konu ile ilgili bilimsel çalışmaların artması ile bu oran günümüzde yaklaşık %23'e kadar çıkmış durumdadır. Hastalık genellikle otozomal dominant (OD) olarak kalıtılır. Fakat otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı dominant kalıtılan gen mutasyonları da bildirilmiştir (Tablo 1,2)². Nitekim akraba evliliğinin sıkça görüldüğü Kuzey Afrika'da otozomal resesif (OR) geçişli ALS'ye daha sık rastlanmaktadır.^{3,4}

Geçtiğimiz 20 yılda, ALS'ye neden olan birçok gen keşfedildiği halde nörodegenerasyonda rolleri henüz net olarak bilinmemektedir. Hastalıktan suçlu genlerin sporadik ALS (sALS)'lerin %25'inde, familial ALS (fALS)'lerin %64'ünde saptandığı bildirilmiştir.⁵ Joardar ve arkadaşları'nın çalışmalarında hasta bireylerde birden fazla mutasyon saptandığı bunun da oligojenik kalıtımı desteklediği görülmektedir. ⁶



Tablo 1. OD Kalıtılan ALS Tipleri , Suçlu Genler, Suçlu Proteinler ve Lokalizasyon²

ALS1	SOD1; 21q	ALS24	NEK1; 4q33
ALS4	Senataksin;9q34	ALS	DAO; 12q24
ALS6	FUS;16p11	ALS	GLE1; 9q34
ALS7	20p13	ALS	SS18L1; 20q13
ALS8/ALS9	Angiogenin; 14q11	ALS	KIF5A; 12q13
ALS10	TDP-43; 1p36	FTDALS1	c9orf72; 9p21
ALS11	FIG4; 6q21	FTDALS2	CHCHD10; 22q11
ALS12	OPTN; 10p15	FTDALS3	SQSTM1 (p62); 5q35
ALS13	Ataxin-2; 12q24	FTDALS4	TBK1; 12q14
ALS14	VCP; 9p13	ALS-FTD	CCNF; 16p13
ALS17	CHMP2B; 3p11	ALS-FTD	16p12
ALS18	PFN1; 17p13	ALS-FTD	GRN; 17q21
ALS19	ErbB4; 2q34	ALS-FTD	TIA1; 2p13
ALS20	HNRNPA1; 12q13	SPG17	BSCL2;11q13
ALS21	Matr3; 5q31	Dynactin	2p13
ALS22	TUBA4A; 2q35	hnRNPA2B1	7p15
ALS23	ANXA11; 10q22	Bulber ALS	

Phosphoinositide 5-Phosphatase OPTN: Optineurin VCP: Valosin containing protein HNRNPA: Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A Matr3: Matrin 3 TUBA4A: Tubulin alfa 4A TDP-43:TAR DNA binding protein 43 ANXA11: Annexin A 11 NEK1: NIMA related kinaz 1 DAO: Diaminooksidaz GLE1: SS18L1: synovial sarcoma translocation gene on chromosome 18-like 1 KIF5A: kinesin family member 5A CHCHD10: Coiled-coil-helix domain-containing protein 10 SQSTM1: Sequestosome 1 TBK1: TANK binding kinaz 1 GRN: Granülin 1 TIA1: BSCL2: Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy

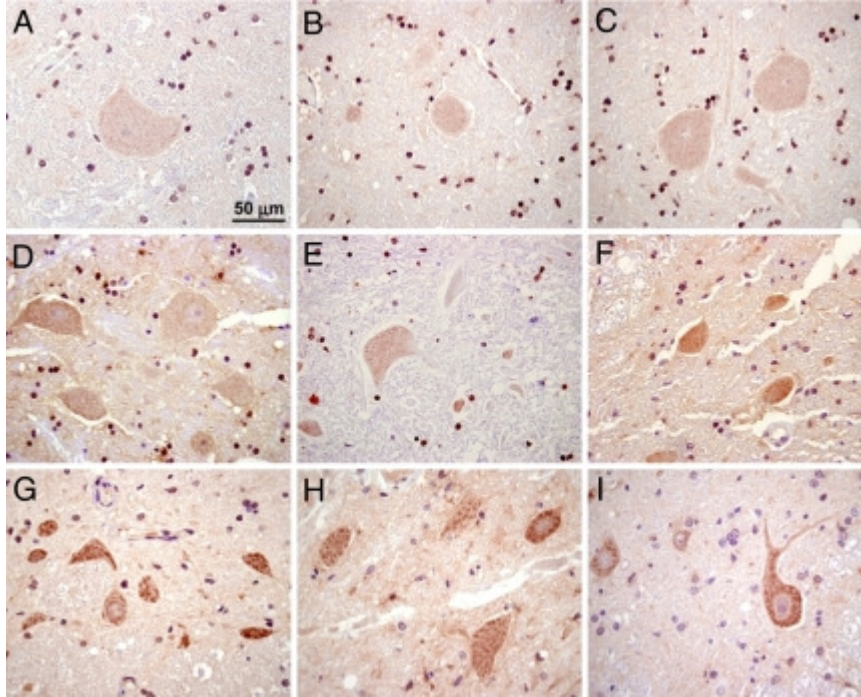
Tablo 2. Diğer Kalıtım Tipleri, Suçlu Genler, Suçlu Proteinler ve Lokalizasyon²

OD Kalıtılan ALS Tipleri ve Suçlu Genler		X'e bağlı dominat	
ALS2	Alsın; 2q33	ALS15	UBQLN2; Xp11
ALS5	Spatacsin; 15q21		
ALS6	FUS; 16p11	Diğer (Sporadik)	
ALS12	OPTN; 10p15	ALS1	SOD1; 21q
ALS16	SIGMAR1; 9p13	ALS6	FUS; 16p11
ALS6-21	6p25, 21q22	FTDALS1	c9orf72; 9p21
ALS-PD2	DJ1, 1p36	FTDALS2	CHMP2B; 3p11
ALS-Slow	ERLIN1; 10q24	ALS	NEFH; 22q12
MPAN	c19orf12; 9q	EWSR1	22q12
MND, Distal	VRK1; 14q32	Periferin	12q12

SPG39	PNPLA6; 19p13	SQSTM1	(p62): 5q35
		TAF15	17q12
		ALS-PD1 (Batı pasifik)	

DJ1: Parkinson disease protein 7 ERLIN1: ER lipid like associated 1VRK1: Vacinia related kinaz 1 PNPLA6: patatin-like phospholipase domain-containing protein 6 NEFH: neurofilament heavy.

ALS'de moleküler genetik dönem, 1993'te metabolik süreçlerin zararlı yan ürünlerine karşı normalde hücreleri koruyan 153 aminoasitlik bir enzim olan SOD1 üreten bir genin baskın mutasyonlarının tanımlanmasıyla başlamıştır. İlk tanımlanan bu mutasyon hastalık ile ilgilenen araştırmacılarda hastalığın tedavisi konusunda heyecan yaratmıştır. Hala rolü kesin olmamakla birlikte SOD1 ubiquitinlenmiş olarak sitozolik protein şeklinde eksprese edilmektedir. Mutasyona bağlı azalmış dismutaz aktivitesi ile hastalığın ciddiyeti arasında direkt bir ilişki olmaması nedeniyle mutasyonun «gain of function» mekanizması ile patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir. SOD1'in yanlış katlanması daha önemli olup mitokondriyal fonksiyonlar, oksidatif stres, endozomal trafik ve eksitotoksisite üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Sitoplazmada kimi zaman büyük amorf birikimlere neden olan Transaktive response DNA-binding protein 43 (TDP-43), negatif ubiquitinlenmiş SOD1 proteinleri gözlenir. Akson kaybı nöronal kayba göre daha fazla (distal aksonopati konsepti)dir.^{7,8,9,10}



Şekil 1. SOD1 gen mutasyonunda görülen sitoplazmik inklüzyonlar¹¹

SOD1 gen ilişkili mutasyonlar hem sporadik hem de fALS vakalarında görülür. fALS'de görülme oranı %12-23, sALS'de ise %1-3'dür. SOD1 geninde sık görülen mutasyonlar D90A; A4V; I113T; L144F; G41D; E100K'dır^{7-8-9,10}.

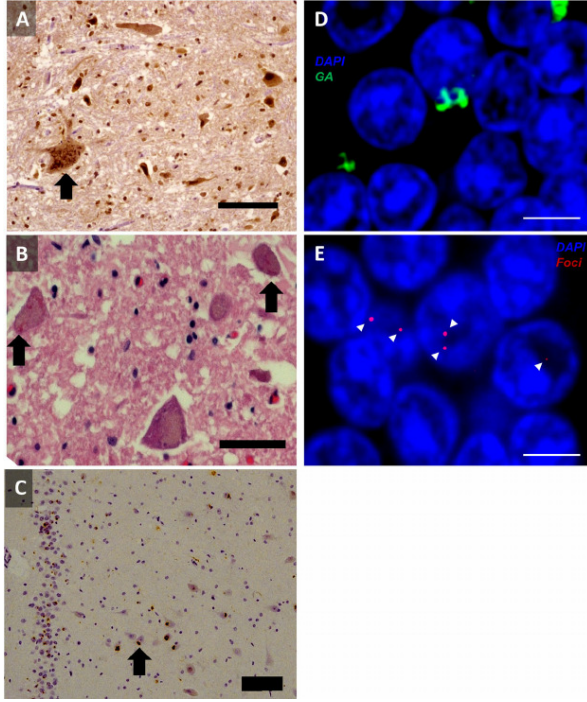
SOD1 dışında C9orf72, TARDBP, FUS, Ubiquilin 2 (UBQLN2) ve Profilin 1 (PFN) sık görülen mutasyonlardır.

Tablo 3. Bazı SOD1 mutasyonları ile korelasyon gösteren ALS sendromları²

Spesifik SOD1 mutasyonları	Klinik bulgular
<p>Exon 1; Ala4Val</p> <p>En sık görülen mutasyon</p> <p>Hızlı başlangıç ve progresyon (1 yıl)</p> <p>Genellikle AMN bulguları</p>	<p>AMN bulguları egemen</p> <ul style="list-style-type: none"> A4V; G72C; Leu84Val; Gly93Cys; E100K; D101N; S134N
<p>Exon 2; His46Arg</p> <p>SOD'un Cu bağlayan bölgesi</p> <p>Başlangıç; geç; bacaklar</p> <p>Bulber nadir, yavaş progresyon (17 yıl)</p>	<p>Yavaş progresyon</p> <ul style="list-style-type: none"> C6S; Asp11Tyr; G12R; V31A; Gly37Arg (18 yrs??); Gly41Asp (11 yrs); F45C; H46R; D76V; Gly93Cys (13 yrs); Gly93Ser; Leu144Ser; Leu144Phe (9 yrs)
<p>Exon 2; 6 bp deletion(ΔG27/P28)</p> <p>Düşük penetrans</p> <p>Hastalık süresi : 4.3 yıl</p>	<p>Hızlı progresyon</p> <ul style="list-style-type: none"> Ala4Thr (1.5 yrs); A4V; C6G; C6F V7E; L8Q; G10V; G41S; H43R; H48Q Asn86Ser Homozygous (5 mo); D101>G,H,N,Y; Leu106Val (1.2 yrs); I112T; I113F; R115G; D125H; 126 2bp del; S134N; Gly147Ser; Val148Gly (2 yrs); V148G
<p>Exon 4; Leu84Val</p> <p>Yalnız AMN bulguları</p> <p>Hızlı progresyon (1.5 yıl)</p> <p>? Erkeklerde erken başlangıç</p>	<p>Geç başlangıç</p> <ul style="list-style-type: none"> His46Arg; Gly85Arg (55 yrs); D90A; I113T; Ala140Gly; Leu144Phe
<p>Exon 4; Asp90Ala</p> <p>Başlangıç : 20-94 yaş; bacaklar; Preparatik faz, bacaklarda kramplar; miyalji; ağrılı parestezi mesane disfonksiyonu</p> <p>Progresyon yavaş: bacaklar & kollar</p> <p>Kalıtım</p> <p>Resesif: Fin (%2.5 taşıyıcı)</p> <p>Dominant: klinik değişken düşük penetrans</p>	<p>Erken başlangıç</p> <ul style="list-style-type: none"> Gly37Arg; Leu38Val; A89V; L104F (6 yrs); ?Leu106Val
<p>Exon 4; Ile104Phe</p> <p>Aile içinde klinik bulgular değişken</p> <p>Başlangıç yaşı 6 yaş- asemptomatik</p> <p>Progresyon: Bulber bulgulara kadar 2 - 14 yıl</p> <p>Ekstremiteler başlangıcı: Kollar veya bacaklar</p>	<p>Kadınlarda daha sık</p> <ul style="list-style-type: none"> Gly41Asp
<p>Exon 4; Ile113Thr</p> <p>sALS</p> <p>Düşük penetrans</p> <p>Geç başlangıç: Ortalama 59 yaş</p> <p>Progresyon: değişken; 2-20 yıl</p> <p>Exon 5; Codon 126</p> <p>2 baz çifti delesyonu</p> <p>Hızlı progresyon</p> <p>Beyinde mutant protein saptanmamış</p>	<p>Bulber başlangıç</p> <ul style="list-style-type: none"> Cys6Gly; L8Q; His48Gln; Asp76Tyr; Asp90Ala (Homozygous); D101Y; I112M; T116R; Cys146Arg; Gly147Ser; Val148Ile; I149T; Ile151Thr <p>Bacaklardan başlangıç</p> <ul style="list-style-type: none"> G10V; H46R; L84F; D90A; Gly93Cys; Gly93Ser sALS'lerde sık görülen SOD mutasyonları En sık: Asp90Ala; Ile113Thr Diğer: Asp11Tyr; V14G; G16S; E21K; G72S; D101N; V118InsAAAAC; E133delGAA Düşük penetrans

c9orf72

Kromozom 9q21 üzerine lokalize c9orf72, 2011 yılında ALS ile ilgilenenlerin dikkatini çekmiştir. Genin işlevi henüz bilinmemekle birlikte guanin exchange faktor (GEF) olarak görev yaptığı düşünülmektedir. C9orf72 içinde kodlanmamış GGGGCC heksanükleotid tekrarlarının genişlemesi ile ortaya çıkar. Normal bireylerde 2-30 arasında olan GGGGCC tekrarı varken, bu tekrar ALS hastalarında 700-2400 arasında değişmektedir. Tekrar sayısı dokular arasında farklılık göstermekte olup nöral dokularda fazladır ve kandaki tekrar uzunluğu, beyindeki tekrar uzunluğunu yansıtmayabilir (Şekil 2).^{12,13}



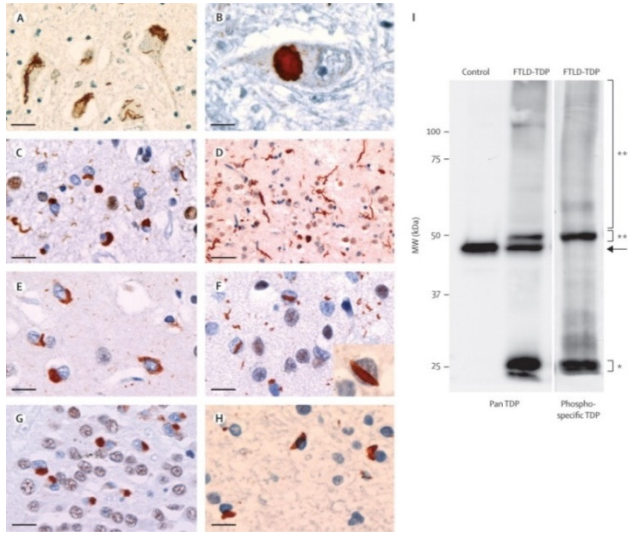
Şekil 2.C9orf72 mutasyonuna bağlı dipeptid tekrar protein inklüzyonları¹³

Beyaz ırkta en yüksek oranda görülen mutasyondur. fALS'lerin %37, sALS'lerin %6, fALS-frontotemporal demans (FTD)'li vakaların ise %60'ndan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Fin toplumunda fALS'li vakaların neredeyse yarısında, sALS'li vakaların %20'sinde pozitif bulunmuştur^{14,15}. Ashkenazi yahudilerinde fALS'nin %80'inden sorumlu ve bulber başlangıçlı formda siktir.¹⁴ Kuzey Afrika ve diğer yahudi toplumlarında ise kromozom 10p13 üzerinde lokalize Optineurin (OPTN) gen mutasyonu sık görülür¹⁶.

TARDBP: TAR DNA-binding protein

TAR DNA binding protein (TDP-43), RNA metabolizmasında görev alır ve mikroRNA biyogenezinde rol oynar. Kromozom 1p36 üzerinde lokalizedir. OD, OR ve sALS'de görülen mutasyonlardan biridir. Mutasyon TDP 43'ün nükleustan sitoplazmaya translokasyonuna neden olur ve TDP-43 pozitif inklüzyonlar (intraselüler protein agregatları) oluşturur (Şekil 3)^{17,18}.

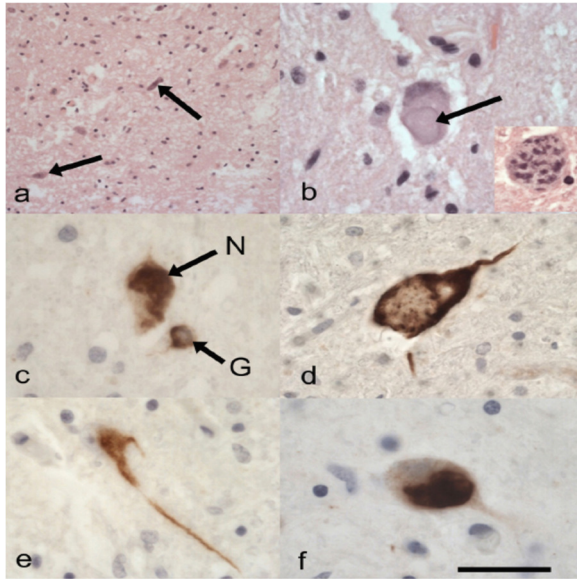
Amerika, Kanada, İngiliz, Fransız, Çin toplumunda saptanan bu mutasyon Güney Avrupa'da özellikle Sardunya bölgesinde Kuzey Avrupa'dan daha siktir. Sardunya toplumunda ALS'li olguların % 33'ünden (A382T mutasyonu) sorumlu bulunmuştur. Ayrıca fALS'li olguların % 3-6; sALS'li olguların ise ~1:200'ünde saptanmıştır.²



Şekil 3. Ubikuitinlenmiş inklüzyonlar¹⁸

FUS (Fused in Sarcoma)

FUS, 16. kromozomda lokalize, RNA metabolizması ile ilişkili (RNA-binding protein) bir proteindir. FUS, DNA ve RNA metabolizmasını düzenler ve RNA transkripsiyonu, birleştirme ve işleme işlemine katılır; bu işlevleri değiştiren gen dizisi varyantları nörodejenerasyona katkıda bulunabilir ancak FUS ile ilişkili nörodejenerasyonun moleküler patogenezi tam olarak tanımlanmamıştır. FUS normalde nükleer bir protein iken mutasyon sonucu sitoplazmada bulunmaya başlar ve nörodejenerasyona yol açar. Proteinin yanlış yerleşimi ile hastalık başlangıç yaşı arasında korelasyon vardır. Gen mutasyonuna bağlı olarak motor korteks, omurilik önboynuz nöronlarının sitoplazmasında bazofilik inklüzyonlar ortaya çıkarak nöronal dejenerasyona neden olur¹⁹.

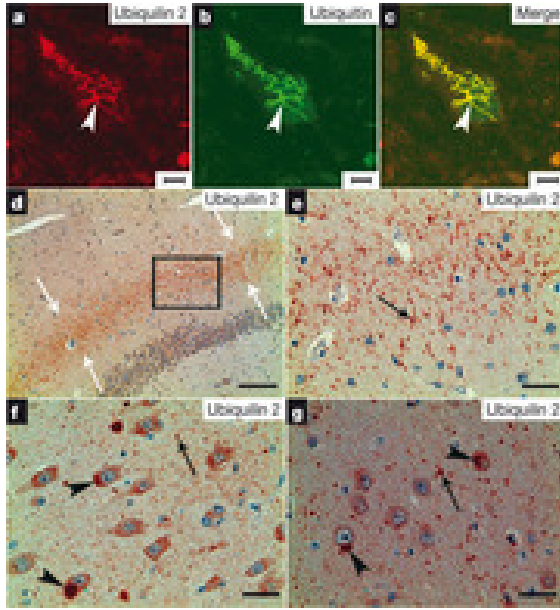


Şekil 3. Ön boynuz hücrelerinde angule nöronlar, bazofilik inklüzyonlar²⁰.

Avrupa ve Amerika'da bu gen mutasyonuna sahip çok sayıda aile bildirilmiştir. fALS'de %4-5, Asyalı fALS olgularında ise %10-13 oranında görülür. Erken başlangıçlı fALS olgularında sıklıkla Beyaz ırkta %1-8, sALS'de %0.5-0.7 oranındadır. Genellikle OD kalıtılmakla birlikte OR ve de novo (sporadik) da görülebilir. Klinik bulgular SOD1 mutasyonuna sahip olan hastalara göre daha küçük yaşta başlar ve yaşam süresi daha kısadır. Genellikle alt motor nöron tutulumu mevcuttur. Semptomlar üst ekstremiteden başlama eğilimi gösterir. Nadiren FTD yapabilir. ALS fenotipleri arasından yetişkin başlangıçlı ALS, ALS/FTD ve juvenil ALS'yi ve nadiren saf FTD'a neden olur. Oküler, otonomik ve serebellar özelliklere sahip bir "ALS-plus" sendromlu tek bir ailede de bu mutasyon bildirilmiştir. Juvenil ALS'de FUS mutasyonu varsa hastalık ilerlemesi FTD gelişimi olmadan hızlı ilerleme eğilimindedir.^{19,20}

2.4.8.4. UBQLN2: Ubiquilin 2

Ubiquilin-2 geni ubiquitinlenmiş proteinlerin degradasyon için proteozoma ulaştırılmasında görev alır. Erkeklerde X'e bağlı dominant geçişten dolayı kadınlara oranla daha sık görülmekle birlikte ALS ve ALS-FTD'nin nadir görülen bir nedenidir. fALS ve sALS hastalarının çoğunda etkilenen beyin bölgelerindeki anormal protein agregatları, ubiquilin-2 için immün reaktiftir ve fonksiyonel analiz, otofajik protein yıkımının bozulması nedeniyle ALS ve ALS-FTD hastalarında gösterilmekle birlikte fALS'de %2, sALS'de %1 oranında görülür. ALS, ALS-FTD, juvenil başlangıçlı ALS olmak üzere 3 fenotipi vardır. Başlangıç yaşı erkeklerde daha erken 34-47 yaşdır. Klinik progresyon klasik hastalık sürecine benzer.²¹



Şekil 4. Ubiquilin 2 gen mutasyonuna bağlı bazofilik inklüzyonlar²¹.

ALS ve diğer MNH'lerinde tanımlanmış olan genetik geçiş formları Tablo 2,3'de görülmektedir.

ALS, FTD veya her ikisi ile birinci veya ikinci dereceden bir akrabası olan ALS hastalarına genetik test önerilmelidir. Halihazırda, asemptomatik risk altındaki kişilere genetik test önerilmemelidir. ALS'de genetik danışmanlık, bazı genetik mutasyonların patojenite ve penetrasyonu ile ilgili belirsizlikler hesaba katılmalıdır; aynı bireyde farklı genlerin mutasyonlarının varlığı; çoğu ALS geninde zayıf genotipik/fenotipik korelasyon; bazı genlerin fenotipik pleiotropisi, genetik testin psikolojik, sosyal ve ahlaki sonuçları, test sonuçlarının aile bireylerine açıklanması ve genetik

ayrımıcılık yapma riski de dahil olmak üzere tüm ilgili konuları ele alan çok disiplinli danışmanlık önerilmektedir.²²

Sonuç

ALS üst ve alt motor dejenerasyonu ile giden progresif, yüz güldürücü bir tedavisi olmayan, fatal bir hastalıktır. Etiyolojide çevresel ve genetik faktörler yer alır. Son yıllarda önemi giderek artan genetik çalışmaların sonucunda ALS'nin %10-20 oranında familial olduğu, hem sporadik hem de familial olgularda belirlenmiş genetik mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. Gelecekte belki de gen tedavisi ile ALS'yi tedavisi olan bir hastalık olarak tanımamız mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J. Why do motor neurons degenerate? Actualisation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurología*. 2017;4853:2-5.
2. www.neuromuscularhome page.
3. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *Journal of The Neurological Sciences*. 2001;191.1:3-9.
4. Goldstein O, Nayshool O, Nefussy B, Traynor BJ, Renton AE, Gana-Weisz M et al. A OPTN 691_692insAG is a founder mutation causing recessive ALS and increased risk heterozygotes. *Neurology*. 2016;86:446-53.
5. Pocket R. Genetics and ALS: Cause for Optimism. In: *Cerebrum: the Dana forum on brain science*. Dana Foundation 2017. Erişim: http://www.dana.org/Cerebrum/2017/Genetics_and_ALS/Cause_for_Optimism
6. Joardar A, Manzo E, Zarnescu DC. Metabolic Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Challenges and Opportunities. *Current Genetic Medicine Reports*. 2017;5.2:108-14.
7. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chioza B, Shaw C, Sham PC, Robberecht W, Rouleau G. Recessive amyotrophic lateral sclerosis families with the D90A SOD1 mutation share a common founder: evidence for a linked protective factor. *Human Molecular Genetics*. 1998;7.13:2045-50.
8. Alberca R, Castilla JM, Gil-Peralta A. Hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 1981;50.2:201-6.
9. Alter M, Schaumann B. Hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *European Neurology*. 1976;14.4:250-65.
10. Andersen PM, Nilsson P, Ala-Hurula V, Keränen ML, Tarvainen I, Haltia T, Marklund SL. Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp90Ala mutation in CuZn-superoxide dismutase. *Nature Genetics*. 1995;10:61.
11. Tomoyuki Awano, Gary S. Johnson, Claire M. Wade, Martin L. Katz, Gayle C. Johnson, Jeremy F. Taylor et al. Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:2794-9.
12. Boylan K. Familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2015;33.4:807-30.
13. Gomez-Deza J, Lee YB, Troakes C, Nolan M, Al-Sarra S, Gallo JM, Shaw CE. Dipeptide repeat protein inclusions are rare in the spinal cord and almost absent from motor neurons in C9orf72 mutant amyotrophic lateral sclerosis and are unlikely to cause their degeneration. *Acta Neuropathologica Communications*. 2015;3.1:38.
14. Le Ber I, Camuzat A, Berger E, Hannequin D, Laquerriere A, Golfier V, Heath S. Chromosome 9p-linked families with frontotemporal dementia associated with motor neuron disease. *Neurology*. 2009;72.19:1669-76.
15. Goldstein O, Gana-Weisz M, Nefussy B, Vainer B, Nayshool O, Bar-Shira A, Orr-Urtreger A. High frequency of C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis patients from two founder populations sharing the same risk haplotype. *Neurobiology of Aging*. 2018;160.e1-160.e7.
16. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Komure O. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 2010;465.7295:223.
17. Corcia P, Valdmanis P, Millecamps S, Lionnet C, Blasco H, Mouzat K, Danel-Brunaud V. Phenotype and genotype analysis in amyotrophic lateral sclerosis with TARDBP gene mutations. *Neurology*. 2012;19:1519-26.
18. Mackenzie IR, Rademakers R. The role of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Current Opinion in Neurology*. 2008;21:693.
19. Hübers A, Just W, Rosenbohm A, Müller K, Marroquin N, Goebel I, Weishaupt JH. De novo FUS mutations are the most frequent genetic cause in early-onset German ALS patients. *Neurobiology of Aging*. 2015;36.11:3117. e1-3117. e6
20. King A, Troakes C, Smith B, Nolan M, Curran O, Vance C, Al-Sarraj S. ALS-FUS pathology revisited: singleton FUS mutations and an unusual case with both a FUS and TARDBP mutation. *Acta Neuropathologica Communications*. 2015;3:62.
21. Williams KL, Warraich ST, Yang S, Solski JA, Fernando R, Rouleau GA et al. UBQLN2/ ubiqlin 2 mutation and pathology in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2012;33:e3-10.
22. Chiò A, Battistini S, Calvo A, Caponnetto C, Conforti FL, Corbo M. ITALSGEN Consortium. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85.5:478-85.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Filiz Koç
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: filizkoc@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 07.05.2018

Kabul tarihi/Accepted: 14.06.2018