Journal of Arak University of Medical Sciences
Volume 29, Issue 3
August & September 2026

Review Article

Evaluating the Effectiveness of Adeno-Associated Virus (AAV) Vectors in Gene Therapy of Animal Models of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review

Mahbod Soltani[1], Hadi Karami[2], Mohammad Satarzadeh[3*]

[1] General Practitioner, Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Markazi Province, Iran
[2] Associate Professor, Department of Molecular Medicine and Biotechnology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[3] Bachelor of Nursing, Student Research Committee, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Hormozgan Province, Iran

*** Corresponding author**: Mohammad Satarzadeh, Bachelor of Nursing, Student Research Committee, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Hormozgan Province, Iran. Email: m.satarzadeh78@gmail.com

DOI: 10.61882/jams.29.3.287

How to Cite this Article:
Soltani M, Karami H, Satarzadeh M. Evaluating the Effectiveness of Adeno-Associated Virus (AAV) Vectors in Gene Therapy of Animal Models of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *J Arak Uni Med Sci*. 2026;**29**(3): 287-95. DOI: 10.61882/jams.29.3.287

Received: 12.11.2025
Published: 01.08.2026
Keywords:
Amyotrophic Lateral Sclerosis;
Gene Therapy;
Adeno-Associated Virus;
Mutant;
Therapy

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a degenerative immune system disease that results from inflammation of neurons, primarily affecting motor neurons. Mutations in the SOD1 gene are implicated in ALS and disrupt many proteins and factors. Gene therapy is being pursued as a treatment for ALS in animal models, and this study sought to investigate the role of adeno-associated virus (AAV) in this type of therapy.

Methods: We reviewed studies in 5 years from 2020 to 2025 in PubMed, Scopus, and Web of Science databases. We extracted our keywords from the MeSH database and wrote our study based on PRISMA. We used the SYRCLE's risk of bias tool to assess the risk of bias.

Results: Twenty-one studies were included in this systematic review, all of which were animal studies, and used the AAV family as vectors. The majority were AAV serotype 9, which was injected intravenously, intrathecally, and in most cases intracerebrovascularly. These strains showed the ability to carry plasmids encoding brain factors and regulatory proteins, which ultimately improved motor function, neuromuscular junctions (NMJs) balance, and ultimately reduced the accumulation of mutant SOD1 in affected mice.

Conclusions: Our results showed that AAVs have the potential to treat ALS as vectors; this group has the ability to cross the blood-brain barrier; however, the current studies are limited to animal populations. We recommend that clinical studies based on the AAV family as gene therapy for ALS patients challenge our findings.

Copyright *© 2024 The Author(s); Published by Journal of Arak University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http"//creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) witch permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

بررسی اثربخشی وکتورهای ویروس وابسته به آدنو (AAV) در ژن‌درمانی مدل‌های حیوانی اسکلروز جانبی آمیوتروفیک: یک مرور نظام‌مند

مهبد سلطانی[۱]، هادی کرمی[۲]، محمد ستارزاده[۳]*

[۱] پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
[۲] دانشیار، گروه پزشکی مولکولی و بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
[۳] کارشناس پرستاری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، استان هرمزگان، ایران

* نویسنده مسئول: محمد ستارزاده، کارشناس پرستاری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران. ایمیل: m.satarzadeh78@gmail.com

DOI: 10.61882/jams.29.3.287

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۲۱
تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۵/۱۰
واژگان کلیدی:
اسکلروز جانبی آمیوتروفیک؛
ژن‌درمانی؛
وکتور وابسته به آدنو؛
جهش‌یافته؛
درمان

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

چکیده

مقدمه: اسکلروز جانبی آمیوتروفیک ALS (Amyotrophic lateral sclerosis) یک بیماری تخریب سیستم ایمنی است که حاصل التهاب نورون‌ها می‌شود و در درجه اول به نورون‌های حرکتی آسیب می‌رساند. جهش در ژن SOD1 در ALS نقش دارد و بسیاری از پروتئین‌ها و عوامل را مختل می‌کند. ژن‌درمانی به عنوان درمانی برای ALS در مدل‌های حیوانی دنبال می‌شود و این مطالعه به دنبال بررسی نقش وکتور وابسته به آدنو (AAV) در این نوع درمان بود.

روش کار: ما مطالعات را در یک دوره ۵ ساله از ۲۰۲۰ تا آگوست ۲۰۲۵ در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus و Web of Science بررسی کردیم. کلمات کلیدی خود را از پایگاه داده Mesh استخراج کردیم و مطالعه خود را بر اساس PRISMA نوشتیم. ما از ابزار SYRCLE's برای ارزیابی خطر سوگیری استفاده کردیم.

یافته‌ها: تعداد ۲۱ مطالعه در این بررسی نظام‌مند گنجانده شد که همگی مطالعات حیوانی بودند و از خانواده AAV به عنوان ناقل استفاده می‌کردند. اکثر آنها سروتیپ ۹ AAV بودند که به صورت داخل وریدی، داخل نخاعی و در بیشتر موارد به صورت داخل عروقی مغزی تزریق می‌شدند. این سویه‌ها توانایی حمل پلاسمیدهای کدکننده فاکتورهای مغزی و پروتئین‌های تنظیمی را نشان دادند که در نهایت باعث بهبود عملکرد حرکتی، تعادل اتصالات عصبی-عضلانی (NMJs) و در نهایت کاهش تجمع SOD1 جهش‌یافته در موش‌های مبتلا شد.

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان داد که AAVها به عنوان ناقل، پتانسیل درمان ALS را دارند، این گروه توانایی عبور از سد خونی- مغزی را دارند، با این حال مطالعات فعلی محدود به جمعیت‌های حیوانی است. ما توصیه می‌کنیم که مطالعات بالینی مبتنی بر خانواده AAV به عنوان ژن درمانی برای بیماران ALS، یافته‌های ما را به چالش بکشد.

ارجاع: سلطانی مهبد، کرمی هادی، ستارزاده محمد. بررسی اثربخشی وکتورهای ویروس وابسته به آدنو (AAV) در ژن‌درمانی مدل‌های حیوانی اسکلروز جانبی آمیوتروفیک: یک مرور نظام‌مند. *مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک* ۱۴۰۵؛ ۲۹ (۳): ۲۸۷- ۲۹۵.

مقدمه

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS(Amyotrophic Lateral Sclerosis، یک بیماری نورودژنراتیو پیشرونده و کشنده است که با تخریب انتخابی نورون‌های حرکتی فوقانی در قشر حرکتی مغز و نورون‌های حرکتی تحتانی در شاخ قدامی نخاع و هسته‌های حرکتی ساقه مغز همراه است (۱)، این بیماری منجر به ضعف پیشرونده، آتروفی و فلج عضلات ارادی شده و معمولاً طی ۲ تا ۵ سال پس از شروع علائم به نارسایی تنفسی و مرگ می‌انجامد (۲). در واقع، ALSبه عنوان اختلالات نادر (تقریباً ۵ در ۱۰۰۰۰۰) در نظر گرفته می‌شود، اما شایع‌ترین اختلالات تخریب عصبی حرکتی آن است (۳). بیماران قدرت عضلانی ارادی خود را از دست می‌دهند که از دژنراسیون اعصاب حرکتی جمجمه‌ای ساقه مغز ناشی می‌شود و با ضعف عضلانی، از دست دادن بلع، اختلالات عاطفی و عملکردی مشخص می‌شود. تقریباً ۹۰–۹۵ درصد موارد به‌صورت پراکنده sALS (sporadic ALS) و ۵–۱۰ درصد به‌صورت خانوادگی fALS (familial ALS) رخ می‌دهند (۴، ۵).

تاکنون بیش از ۴۰ ژن در ایجاد ALS دخیل شناخته شده‌اند که از میان آن‌ها جهش در ژن سوپراکسید دیسموتاز ۱ (SOD1) شایع‌ترین علت شناخته‌شده در موارد fALS است و حدود ۱۵–۲۰ درصد موارد fALS و ۱–۳ درصد موارد sALS را شامل می‌شود (۶). پروتئین جهش‌یافته سوپراکسید دیسموتاز ۱ SOD1 (Superoxide Dismutase 1) از طریق

مکانیسم «کسب عملکرد سمی (Gain of toxic function) «شامل تاخوردگی نادرست، تجمع پروتئینی، اختلالتهاب نوروگلیال، اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو و اکسایتوتوکسیسیته باعث مرگ پیشرونده نورون‌های حرکتی می‌گردد (۷، ۸). انتخاب درمان مناسب به نوع و شدت آسیب بستگی داشته که متاسفانه انتخاب‌های محدودی را در اختیار بیماران قرار می‌دهد.

در حال حاضر تنها دو داروی تأیید شده ریلوزول و اداراوون وجود دارند که صرفاً چند ماه به طول عمر بیماران اضافه می‌کنند و تأثیر قابل‌توجهی بر توقف پیشرفت بیماری ندارند (۹). به همین دلیل، رویکردهای ژن‌درمانی که مستقیماً علت ژنتیکی زیربنایی را هدف قرار می‌دهند، به‌ویژه در ALS مرتبط باSOD1 ، مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند. در میان وکتورهای ژن‌درمانی، ویروس‌های وابسته به آدنو AAV (Adeno-associated virus) به دلیل توانایی ایجاد بیان پایدار و طولانی‌مدت ترانسژن، ایمنی‌زایی پایین و قابلیت آلوده‌سازی مؤثر سلول‌های غیرتقسیم‌شونده از جمله نورون‌های حرکتی، به‌عنوان یکی از امیدوارکننده‌ترین ابزارها در مطالعات پیش‌بالینی شناخته شده‌اند (۱۰، ۱۱). سروتیپ‌های AAV9 و مشتقات مهندسی‌شده آن قادرند پس از تزریق سیستمیک از سد خونی- مغزی (Blood-Brain Barrier) BBBعبور کرده و توزیع گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی در حیوانات بالغ ایجاد کنند (۱۲).

بیشتر مطالعات پیش‌بالینی ژن‌درمانی ALS از مدل‌های جوندگان تراریخته بیان‌کننده SOD1 جهش‌یافته انسانی) به‌ویژه موش (SOD1^G93Aاستفاده کرده‌اند که ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک اصلی ALS انسانی مرتبط با SOD1 را بازسازی می‌کنند (۱۳). با این حال امکان ژن درمانی این بیماری نرودژنراتیو کمتر مورد توجه بوده است.

هدف این مرور نظام‌مند، جمع‌بندی شواهد مطالعات منتشرشده در خصوص اثربخشی و ایمنی ژن‌درمانی مبتنی بر AAV در مدل‌های حیوانی ALS است. ما به‌طور خاص به بررسی بهبود عملکرد حرکتی، افزایش طول عمر، حفظ نورون‌های حرکتی، یکپارچگی اتصالات عصبی- عضلانی، کاهش بار پروتئین جهش‌یافته و همچنین شناسایی بهترین سروتیپ‌ها، مسیرهای تجویز و ترانسژن‌های درمانی پرداخته‌ایم.

روش کار

این مرور نظام‌مند بر اساس معیارهای PRISMA انجام شده و بر اساس کتابچه راهنمای Cochrane 5.1.0 برای مطالعات بالینی بهبود یافته و مطالعات را از نظر پنهان‌سازی تخصیص، کورسازی شرکت‌کنندگان، پرسنل مطالعه و ارزیابان پیامد بررسی کرده است. سوال تحقیق ما بر اساس معیارهای (Population, Intervention, Comparison, Outcome) PICO(مشکل/جمعیت، مداخله، مقایسه، پیامد) است.

استراتژی جستجو

جستجو در پایگاه‌های دادهPubMed ، Web of Scienceو Soups در یک دوره زمانی ۵ ساله از ژانویه ۲۰۲۰ تا آگوست ۲۰۲۵ بر اساس کلمات کلیدی استخراج شده از Mesh انجام شد که عبارتند از: اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و ویروس مرتبط با آدنو .ALS بر اساس دستورالعمل آکادمی مغز و اعصاب اروپا در مطالعه ما تعریف می‌شود. پس از بررسی کامل مقالات، جستجوی دستی توسط نویسنده مسئول انجام شد، نتایج متفاوت توسط تیم نویسندگان مورد بحث قرار گرفت و اختلاف نظرها توسط نویسنده اول به عنوان سرپرست حل شد.

انتخاب مطالعه

مقالات تکراری و غیرانگلیسی پس از غربالگری) بر اساس معیارهای (PRISMA) حذف شدند، مقالات مروری، چکیده‌های کنگره، گزارش‌های موردی، نامه به سردبیر و مقالات پیش‌چاپ پس از ارزیابی چکیده حذف شدند. ما مطالعاتی را که ALS را با استفاده از ناقل‌های AAVدر ژن‌درمانی، به عنوان ناقل اصلی، درمان کرده بودند، در نظر گرفتیم و مواردی را که از چندین ناقل استفاده کرده بودند، پس از غربالگری کامل حذف کردیم. ما مقالاتی را که ALS را همراه با زوال عقل پیشانی- گیجگاهی FTD (Frontotemporal Dementia) بررسی کرده بودند، حذف کردیم. ماهیت مطالعه ما بررسی اثر درمانیAAV ها بود. بنابراین، مطالعاتی که از این ناقل‌ها برای بررسی ژن‌های معیوب در آسیب‌شناسی ALS استفاده کرده بودند نیز به صلاحدید نویسنده مسئول حذف شدند. خطر سوگیری تمام ۲۱ مطالعه واردشده با استفاده از ابزارSYRCLE's risk of bias tool for animal studie توسط دو نویسنده به‌طور مستقل ارزیابی شد.

جمع‌آوری داده‌ها

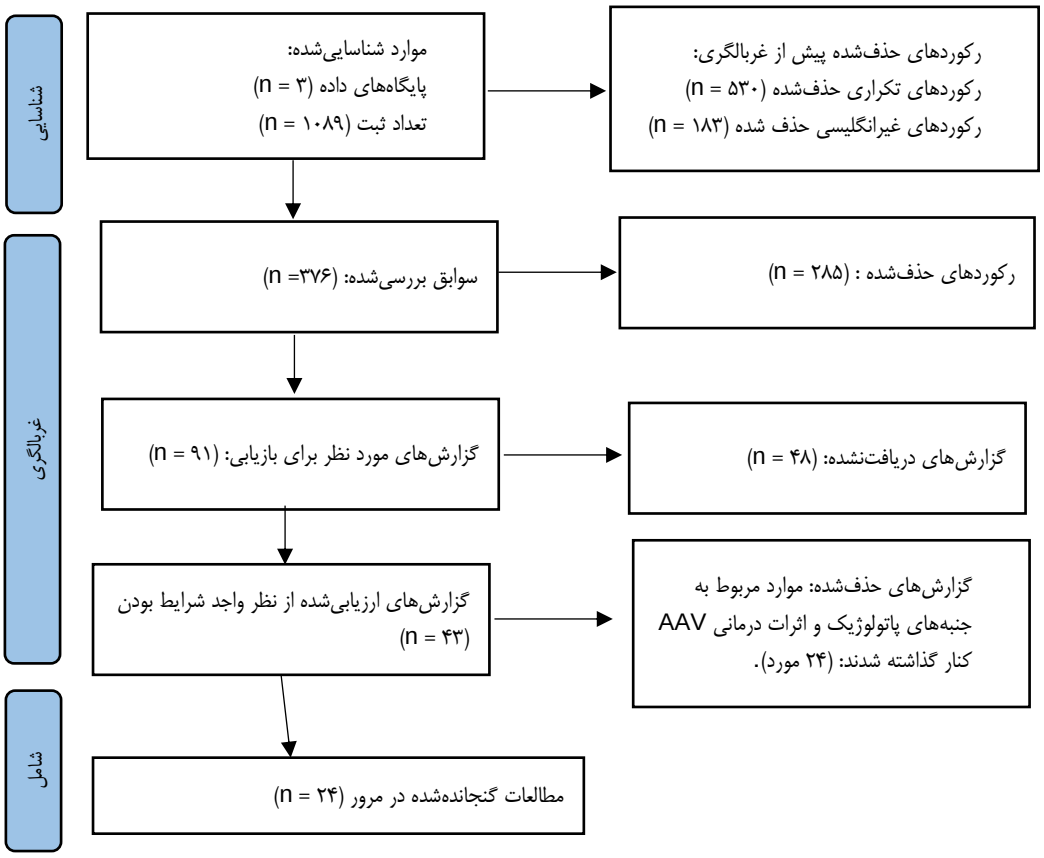
ما یک جدول خلاصه برای جمع‌آوری داده‌ها تهیه کردیم که شامل هدف، نوع سروتیپ AAV، ژن هدف، نتایج تغییرات در نورون‌ها و آکسون‌ها، روش تزریق و موفقیت بازسازی حرکتی بود.

یافته‌ها

در مرحله شناسایی جستجوی ما، ۱۱۸۹ مطالعه برای غربالگری داشتیم که مقالات غیرانگلیسی و تکراری حذف شدند. در مرحله بعد، عناوین و چکیده‌ها غربالگری شدند و مقالات مروری، پیش‌چاپ، چکیده کنگره، نامه به سردبیران و گزارش‌های موردی حذف شدند. در نهایت، ۹۴ مقاله تحت ارزیابی متن کامل قرار گرفتند، مقالاتی که اثر پاتولوژیک SOD1 یا پروتئین TDP-43 را در ALS بررسی می‌کردند، حذف شدند. این مقالات از AAV برای القای ALS در موش‌ها برای نشان دادن الگوی ژنومی ALS استفاده کرده بودند. همچنین، مقالاتی که روی ALS/FTD بررسی شده بودند، حذف شدند. ما بر ALS و FTD به عنوان نوع سومی که می‌توانست نتایج را منحرف کند، تمرکز کردیم. ۲۱ مقاله در بررسی نظام‌مند ما گنجانده شد (۱۴-۳۴)، جستجوی دستی انجام شد و مقالاتی برای گنجاندن وجود نداشت (شکل ۱)

ریسک سوگیری بر اساس SYRCLE's سفارشی برای مطالعات غیرتصادفی مداخلات توسط نویسنده اول و نویسنده همکار ارزیابی شد که منجر به حذف ۴ مقاله با ریسک کلی بالا شد (۱۱، ۱۲، ۳۵) (شکل ۲) .

در میان سروتیپ‌های مختلفAAV ، سروتیپ ۹ رایج‌ترین ناقل به نورون‌ها و بافت‌های عضلانی آلوده بود. این سروتیپ اولین AAV انسانی شده بود، قدرت آن برای آلوده شدن در تزریق سیستمیک و موضعی، علاوه بر این، توانایی بهتری برای عبور از سد خونی- مغزی نسبت به سایر اعضای خانواده دارد. خانواده AAV به عنوان ناقل‌های موفق برای هدف قرار دادن



شکل ۱. نمودار جریان PRISMA 2020 برای مرورهای نظام‌مند

SOD1 انسانی در موش‌های تراریخته نامگذاری شدند. پروتئین TDP-43 که در ALS روی دی‌اکسی‌ریبونوکلئیک اسید (Deoxyribonucleic Acid) DNAتجمع می‌یابد، هدف AAV نیز بود TDP-43 که عمدتاً برای تنظیم ریبونوکلئیک اسید RNA (Ribonucleic Acid) ضروری است و پس از هایپرفسفوریلاسیون به پروتئین پاتولوژیک تبدیل می‌شود، به عنوان پروتئین مهم در بیماری نوروژنتیک شناخته می‌شود.

خانواده AAV در هدف قرار دادن ژنوم‌های جهش یافته در ALS برای تنظیم پروتئین‌هایی مانند SOD1 و TDP-43 موفق بودند.

پلاسمیدهای درمانی از طریق وکتورهای خانوادهAAV ، به‌ویژه AAV9، می‌توانند پروتئین‌های کلیدی را به نورون‌های حرکتی، الیگودندروسیت‌ها و عضلات اسکلتی منتقل کنند و از این راه علائم حرکتی، قدرت عضلانی و بقای نورونی را در مدل‌های حیوانیALS به‌طور قابل‌توجهی بهبود بخشند. سرکوب بیان ژن معیوب SOD1 با shRNA (short hairpin RNA) منتقل‌شده توسط AAV9، پتانسیل‌های برانگیخته حرکتی را احیا کرد، تعداد نورون‌های آلفا را به سطح نزدیک به حیوانات سالم بازگرداند و تجمع و تاخوردگی نادرست پروتئین جهش‌یافته SOD1 را به‌شدت کاهش داد؛ انتقال ژن Dok-7 (Downstream of Kinase 7) عملکرد اتصال عصبی- عضلانی (NMJ)و در نتیجه قدرت عضلانی را به‌طور چشمگیری افزایش داد؛ افزایش بیان انتقال‌دهنده مونوکربوکسیلات ۱ (Monocarboxylate Transporter 1) MCT1 سلامت آکسون‌های حرکتی و عملکرد الیگودندروسیت‌ها را بهبود بخشید، هرچند در برخی مطالعات تأثیری بر تعدادNMJ یا طول عمر نداشت .

همچنین تزریق ژن‌ها با AAV سطح کاوئولین-۱ که در ALS کاهش می‌یابد را بالا برد، به عبارتی نورون‌های حرکتی را حفظ کرد و قدرت و سرعت انقباض عضلانی را ارتقا داد. این باز توانی عصبی با تقویت بیان Rab7 و سایر پروتئین‌های خانواده Rab (Ras-related in Brain) با AAV9، اتوفاژی را فعال کرد، تجمع بیش از حد SOD1 را مهار نمود، تکثیر غیرطبیعی گلیال و تخریب NMJ را کاهش داد و از دست‌رفتن نورون‌های حرکتی را به تأخیر انداخت. در نهایت، جبران کمبود یا اصلاح پروتئین‌هایی مانند اوپتی‌نورین، آتاکسین-۲، (Voltage-Dependent Anion Channel 1) VDAC1، (Nuclear Receptor-Interacting Protein) NRIP، (Skeletal Muscle Myosin Light Chain Kinase) skMLCKو استفاده از سیستم (CRISPR) از طریق انتقال توسط AAVبا افزایش قدرت عضلانی، بهبود عصب‌دهی مجدد، کاهش تجمع SOD1و مهار تاخوردگی نادرست آن همراه بود.اگرچه افزایش بیان پروتئین چاپرون (Serine-Rich Chaperone Protein 1) SRCP1 که میزان SOD1 نامحلول را در مغز کاهش می‌دهد، مشهود بود، فقط به نواحی مغزی محدود بود و در نواحی نخاعی مشهود نبود.به این ترتیب، انتقال پلاسمیدهای حاوی ژن‌های درمانی با وکتورهای AAV یکی از مؤثرترین استراتژی‌های ژن‌درمانی فعلی برای کند کردن پیشرفت ALS به شمار می‌رود.



شکل ۲. نتایج ارزیابی خطر سوگیری بر اساس ابزار2 ROB

شکل زیر ارزیابی خطر سوگیری مطالعات واردشده به مرور نظام‌مند را بر اساس ابزار 2 ROB نشان می‌دهد. هر ردیف نشان‌دهنده یک مطالعه و هر ستون بیانگر یکی از حوزه‌های هفت‌گانه خطر سوگیری است. رنگ سبز بیانگر خطر پایین، زرد خطر متوسط و قرمز خطر بالا یا بحرانی است.

AAVها پلاسمید فاکتورهای نورونی را منتقل می‌کنند و پایداری عضلانی را بهبود می‌بخشند.

فاکتور نوروتروفیک مشتق از نورون (Neuron-Derived Neurotrophic Factor) NDNF یک فاکتور رشد و بازسازی است که در جلوگیری از آتروفی عضلانی مؤثر است. این فاکتور با بهبود عصب‌دهی نورون‌های حرکتی، که با کاهش بیان در ALS مرتبط هستند، NJMها را حفظ می‌کند. انتقال ناقل آن با کاهش از دست دادن عضله و افزایش عملکرد NJM در موش‌های SOD1 همراه بود. افزایش تعادل این اتصالات، که با AAV 8 درمان شدند، با افزایش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از رده سلولی گلیال (GDNF) همراه بود که پس از اتصال به پروتئین غشایی متصل به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول(GFRa-1) ، مسیر سیگنالینگ سلولی PI3K/AKT را فعال کرد. لازم به ذکر است که این مسیر سیگنالینگ یکی از مسیرهای اصلی درون سلولی در پاسخ‌های خودایمنی است. در مورد سایر عوامل، فاکتور رشد هپاتوسیت (Hepatocyte Growth Factor) HGFو فاکتور مهارکننده مهاجرت (Macrophage Migration Inhibitory Factor) MIF، مقالات نشان می‌دهند که افزایش بیان این عوامل که توسط AAV منتقل می‌شوند، در نهایت با کاهش از دست دادن عضلات، بهبود عملکرد عضلات و تعادل NJM مرتبط است.

هیچ مطالعه متناقضی در این زمینه وجود نداشت.

shRNAهای تحویل داده شده توسط AAV9 حجم ماده خاکستری و سفید را در موش‌های آلوده به سطوح مشابه موش‌های غیرآلوده بازگرداند. تفاوت حجم نخاع بین موش‌های تحت درمان با AAV9 و غیرآلوده کمتر از موش‌های آلوده بود. درمان‌های ویرایشگر باز سیتیدین (Cytidine Base Editor) در SOD1 G93A، پیشرفت ALS را کند کرده و مدت زمان بیماری را افزایش داد. پروتئین کاوئولین-۱ (Caveolin-1 protein) همچنین با به تأخیر انداختن روند بیماری و افزایش مدت زمان آن، روند کاهش وزن را کند کرد، اما هیچ تأثیری بر میزان بقای آنها نداشت. این موش‌ها پس از تزریق وکتور، عملکرد عضلانی بهتری، به ویژه در اندام‌های عقبی، نشان دادند. اجسام انکیلوز این موش‌ها حدود ۴۰ درصد به SOD1 پاسخ دادند. ما نتایج متناقضی نداشتیم، فقط تفاوت‌هایی در مطالعات مربوط به سیر درمان و میزان پیشرفت بیماری بودوف وجود داشت که از آنجایی که پلاسمیدهای مختلفی توسط مطالعات استفاده شده بود، مقایسه اساسی برای تصمیم‌گیری قطعی غیرممکن بود. البته غیرممکن نیست که پلاسمیدهای مختلف که رویدادهای مختلفی را رمزگذاری می‌کنند، ممکن است اثرات متفاوتی بر سیر درمان داشته باشند.

بحث

این مرور نظام‌مند، از ۲۱ مطالعه پیش‌بالینی نشان داد که وکتورهای AAV، به‌ویژه سروتیپ ۹، پتانسیل بالایی در درمان ALS دارند. این وکتورها قادر به عبور از سد خونی- مغزی بوده و جهش‌های ژنتیکی رایج مانند SOD1 و TDP-43 را هدف قرار می‌دهند. درمان با shRNA مبتنی بر AAV9 در مدل‌های موشی تراریخته منجر به بازیابی پتانسیل‌های برانگیخته حرکتی، حفظ نورون‌های حرکتی آلفا، تقویت عملکرد اتصالات عصبی- عضلانی و بهبود تولید نیرو شد. علاوه بر این، عوامل محافظت‌کننده عصبی مانند Dok-7 ، caveolin-1 و Rab7 در عضلات اسکلتی میلین‌سازی آکسون و اتوفاژی را افزایش دادند، در حالی که NDNF و GDNF تحلیل عضلانی را کاهش دادند. اندازه‌گیری‌ها نشان‌دهنده بازیابی حجم ماده خاکستری مغز و کند شدن پیشرفت بیماری بود. ژن‌درمانی مبتنی بر AAV به‌عنوان یک روش درمانی نسبتاً ایمن و مؤثر برای ALS پتانسیل قابل‌توجهی دارد، هرچند آزمایش‌های انسانی ضروری است.

ژن‌درمانی یک حوزه تحقیقاتی پیشگام برای ALS به‌عنوان یک بیماری نورودژنراتیو با از دست دادن نورون‌های حرکتی است و وکتورهای AAV وسیله‌ای انتخابی محسوب می‌شوند (۳۶). طبق نتایج ما AAVها، به‌ویژه AAV9، ناقل‌های بسیار خوبی برای عبور از سد خونی-مغزی و دستیابی به بیان طولانی‌مدت ژن در نورون‌ها و گلیا هستند. از آنجایی که ALS علت‌شناسی چندوجهی دارد، AAVها راه‌حل بالقوه‌ای ارائه می‌دهند تحویل الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس (Antisense Oligonucleotides) ASOs که پروتئین جهش‌یافته SOD1 را هدف قرار می‌دهد، سطح پروتئین سمی را به میزان قابل‌توجهی کاهش داده و شروع بیماری را با بیان طولانی‌مدت در موش‌های تراریخته SOD1G93A به تأخیر می‌اندازد (۱۳، ۳۷). تحویل AAV خاموش‌کننده TDP-43 که تجمعات TDP-43 را هدف قرار می‌دهد، همچنین نشان‌دهنده کاهش سمیت عصبی و بازیابی عملکرد حرکتی در مدل‌های پیش‌بالینی است (۳۸). تحویل AAV فاکتورهای نوروتروفیک، مانند GDNF، اثرات محافظتی و افزایش اتصال نورون‌های حرکتی و سیناپس‌ها را نشان داده است (۳۹). برای مقابله با قطع عصب در عضله در ALS، انتقال فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) توسط AAV، افزایش قدرت عضلانی و افزایش طول عمر را در مدل‌های حیوانی نشان داده است (۴۰). ویرایش CRISPR با واسطه AAV در جهش‌های ژن C9orf72 همچنین پتانسیل اصلاح نقص‌های ژنتیکی در ALS خانوادگی را دارد (۳۱).

AAVها به دلیل ایمنی‌زایی پایین و بیان پایدار، گزینه‌ای ایده‌آل برای خاموش‌سازی ژن‌های معیوب مانند SOD1 هستند، که نتایج مرور ما نیز این را در مدل‌های جدیدتر تأیید می‌کند (۴۱).

همچنین در بررسی انتقال ژن AAV به سیستم عصبی، که سروتیپ‌های AAV9 در ALS، توزیع گسترده CNS را فراهم می‌کنند، که با تمرکز مرور ما بر مسیرهای سیستمیک و داخل‌نخاعی هم‌راستا است (۴۲). پس از نشان دادن پروفایل ایمنی مثبت و عدم وجود عوارض جانبی قابل‌توجه در مطالعات فاز اولیه، درمان‌های مبتنی بر AAV به سمت اجرای بالینی در حال پیشرفت هستند. پیشرفت‌های مداوم در طراحی کپسیدهای AAV همچنین باعث بهبود اختصاصیت هدف‌گیری شده و ژن‌درمانی را به گزینه‌ای مناسب و اصلاح‌کننده بیماری برای ALS تبدیل می‌کند.

ژن‌درمانی تغییر بزرگی در درمان ALS ایجاد می‌کند، که کاملاً متفاوت از گزینه‌های دارویی فعلی مانند ریلوزول و اداراوون است (۴۳)، که عمدتاً فقط کنترل علائم را ارائه می‌دهند و در عین حال با تأثیر بر سمیت تحریکی از طریق تعدیل گلوتامات و استرس اکسیداتیو، به ترتیب ۲-۳ ماه به طول عمر می‌افزایند (۴۴). ژن‌درمانی‌ها، مانند ASOs یا تعدیل ژن با واسطه AAV، در تلاشند تا ژن‌های ایجادکننده بیماری در ALS (مانند SOD1، C9orf72، TDP-43) را هدف قرار دهند (۳۷)، که ممکن است پیشرفت بیماری را در مدل‌های مختلف پیش‌بالینی و آزمایش‌های بالینی اولیه متوقف کند. به‌عنوان مثال، توفرسون کاهش سطوح نوروفیلامنت و کاهش عملکرد را در بیماران ALS با جهش SOD1 نشان داد و در مقایسه با درمان‌های علامتی سنتی، اختصاصی‌تر و بادوام‌تر بود (۴۵).

Sang-hwan گزارش داد که ASOهای AAV در مدل‌های ALS، کاهش SOD1 را تا ۷۰ درصد نشان می‌دهند و طول عمر را افزایش می‌دهند، که مرور نظام‌مند ما این اثرات را در مطالعات اخیرتر تأیید می‌کند (۴۶).

در نتیجه با تکمیل ژن‌درمانی با سایر درمان‌ها، این دو نوع مداخله می‌توانند به‌طور همزمان نتایج را از طرق مختلف بهبود بخشند. به‌عنوان مثال، ترکیب مهار SOD1 با واسطه AAV با ریلوزول ممکن است در مقایسه با هر مداخله به تنهایی، با هدف قرار دادن مکانیسم ژنتیکی و سمیت تحریکی، محافظت عصبی بیشتری ایجاد کند، مشابه آنچه در مدل‌های حیوانی پیشنهاد شده است (۴۷). سایر انواع بالقوه درمان چندوجهی شامل ترکیب مدولاسیون ژن با AAV است که می‌تواند آسیب اکسیداتیو را کاهش دهد و در عین حال نقص ژنتیکی را اصلاح کند و احتمالاً بقای طولانی‌تری را نسبت به انتظار افزایش دهد (۴۸). در حالی که

شـــواهد جدید از رژیم‌های چندوجهی پشـــتیبانی می‌کنند که در آن‌ها ژن‌درمانی‌ها به‌عنوان درمان‌های پایه عمل می‌شـــوند و با درمان‌های ضدالتهابی یا سلول‌های بنیادی برای رسیدگی به ماهیت چندعاملی ALS تکمیل می‌شـــوند (۴۹)، شـــواهد چنین رویکرد درمانی چندوجهی به‌عنوان یک اســتراتژی درمانی موفق‌تر هنوز در آزمایشـات بالینی به‌طور کامل تأیید نشده است.

ما به دنبال بررسی تأثیر AAVها در بیماری‌های نورودژنراتیو و به‌ویژه ALS، نه به‌عنوان یک ناقل، بلکه به‌عنوان ابزاری برای ترمیم و درمان ژنتیکی ایمن بودیم. متأســـفانه، مطالعات حیوانی چنین نتیجه‌گیری قطعی را ممکن نمی‌ســـازد، اما تمام مطالعات موجود تأیید کردند که AAVها توانایی حمله به ژن‌های منحصربه‌فرد را دارند. مطالعات ما ناقل‌های کنترل فلورسنت را بررسی کرد تا از هدف‌گیری AAVها پس از تزریق سیستمیک و موضـعی اطمینان حاصـل شـود AAVها بدون هیچ محصـول اضـافی و محرک کاذب تزریق شدند، از سوی دیگر، اعضای این خانواده قادر به عبور از سد خونی- مغزی هستند. به‌طور کلی، می‌توان آن‌ها را به‌عنوان یک ابزار بالقوه معرفی کرد که می‌تولند در درمان ALS مورد اســـتفاده قرار گیرد. مطالعات انســـانی بیشـــتر می‌تواند این ادعا را تأیید کند و ما امیدواریم که نتایج ما آغاز آزمایش‌های بالینی در این زمینه باشد.

نتیجه‌گیری

ژن‌درمـانی، بـا بهره‌گیری از نـاقـل‌هـای AAV، بـا هـدف قرار دادن عوامـل ژنتیکی مقصـــر مانند SOD1 و TDP-43، برخلاف ریلوزول و اداراوون که حداقل تسـکین علائم را فراهم می‌کنند، رویکردی پیشـگامانه به ALS ارائه می‌دهد. بررســـی ما از ۲۷ مطالعه، موفقیت AAV9 را در بازیابی عملکرد حرکتی و اتصالات عصبی- عضلانی در مدل‌های ALS برجسته می‌کند و از درمان‌های مرســوم پیشـــی می‌گیرد. ترکیب عوامل نوروتروفیک ارائه شـــده توســـط AAV با داروهای موجود می‌تواند به صـــورت هم‌افزایی محافظت عصـــبی را افزایش دهد. علیرغم چالش‌هایی ماننـد پاســـخ‌های ایمنی، پیشـــرفت‌ها در فناوری AAV نشـــان‌دهنده آینده‌ای امیدوارکننده و اصلاح‌کننده بیماری برای درمان ALS است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسـیله از انجمن پژوهش‌های نظام‌مند ایران به‌دلیل حمایت‌های علمی و از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه‌های علوم پزشکی اراک و هرمزگان به‌سبب همکاری در انجام این پژوهش صمیمانه قدردانی می‌شود.

سهم نویسندگان

همه نویســـندگان در طراحی مطالعه، جســـتجو و انتخاب مقالات، تحلیل یافته‌ها و نگارش نسخه اولیه مقاله همکاری داشته‌اند. همچنین نویسندگان همگی نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

تضاد منافع

نویسندگان اظهار می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافع در ارتباط با انتشار این مقاله وجود ندارد.

References

1. Meyer T. [Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - diagnosis, course of disease and treatment options]. Dtsch Med Wochenschr. 2021;146(24-25):1613–8. **pmid**: 34879411 **doi:** 10.1055/a-1562-7882
2. Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, Cashman NR. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(8):a024117. **pmid**: 28003278 **doi:** 10.1101/cshperspect.a024117
3. Mehta P, Raymond J, Punjani R, Han M, Larson T, Kaye W, et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the United States using established and novel methodologies, 2017. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2023;24(1-2):108–16. **pmid**: 35422180 **doi:** 10.1080/21678421.2022.2059380
4. Alshehri RS, Abuzinadah AR, Alrawaili MS, Alotaibi MK, Alsufyani HA, Alshanketi RM, et al. A review of biomarkers of amyotrophic lateral sclerosis: a pathophysiologic approach. Int J Mol Sci. 2024;25(20):10900. **pmid**: 39456682 **doi:** 10.3390/ijms252010900
5. Ilieva H, Vullaganti M, Kwan J. Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. BMJ. 2023;383:e075037. **pmid**: 37890889 **doi:** 10.1136/bmj-2023-075037
6. Jiang Z, Wang Z, Wei X, Yu XF. Inflammatory checkpoints in amyotrophic lateral sclerosis: From biomarkers to therapeutic targets. Front Immunol. 2022;13:1059994. **pmid**: 36618399 **doi:** 10.3389/fimmu.2022.1059994.
7. Bunton-Stasyshyn RK, Saccon RA, Fratta P, Fisher EM. SOD1 Function and Its Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathology: New and Renascent Themes. Neuroscientist. 2015;21(5):519–29. **pmid**: 25492944 **doi:** 10.1177/1073858414561795
8. Benatar M, Robertson J, Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis caused by SOD1 variants: from genetic discovery to disease prevention. Lancet Neurol. 2025;24(1):77–86. **pmid**: 39706636 **doi:** 10.1016/S1474-4422(24)00479-4
9. Dash RP, Babu RJ, Srinivas NR. Two decades-long journey from riluzole to edaravone: revisiting the clinical pharmacokinetics of the only two amyotrophic lateral sclerosis therapeutics. Clin Pharmacokinet. 2018;57(11):1385–98. **pmid**: 29682695 **doi:** 10.1007/s40262-018-0655-4
10. Tang Y, Han T, Everts M, Zhu Z, Gillespie G, Curiel D, et al. Directing adenovirus across the blood–brain barrier via melanotransferrin (P97) transcytosis pathway in an in vitro model. Gene Ther. 2007;14(6):523–32. **pmid**: 17167498 **doi:** 10.1038/sj.gt.3302888
11. Bakavayev S, Stavsky A, Argueti-Ostrovsky S, Yehezkel G, Fridmann-Sirkis Y, Barak Z, et al. Blocking an epitope of misfolded SOD1 ameliorates disease phenotype in a model of amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2023;146(11):4594–607. **pmid**: 37394908 **doi:** 10.1093/brain/awad222
12. Wang Y, Sun S, Zhai J, Liu Y, Song C, Sun C, et al. scAAV9-VEGF alleviates symptoms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) mice through regulating aromatase. Exp Brain Res. 2023;241(11-12):2817–27. **pmid**: 37882882 **doi:** 10.1007/s00221-023-06721-7
13. Abati E, Bresolin N, Comi G, Corti S. Silence superoxide dismutase 1 (SOD1): a promising therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Expert opinion on

therapeutic targets. 2020;24(4):295–310. **pmid**: 32125907 **doi:** 10.1080/14728222.2020.1738390
14. Gross SK, Shim BS, Bartus RT, Deaver D, McEachin Z, Bétourné A, et al. Focal and dose-dependent neuroprotection in ALS mice following AAV2-neurturin delivery. Exp Neurol. 2020;323:113091. **pmid**: 31678350 **doi**: 10.1016/j.expneurol.2019.113091
15. Bravo-Hernandez M, Tadokoro T, Navarro MR, Platoshyn O, Kobayashi Y, Marsala S, et al. Spinal subpial delivery of AAV9 enables widespread gene silencing and blocks motoneuron degeneration in ALS. Nat Med. 2020;26(1):118–30. **doi:**10.1038/s41591-019-0674-1
16. Ueta R, Sugita S, Minegishi Y, Shimotoyodome A, Ota N, Ogiso N, et al. DOK7 Gene Therapy Enhances Neuromuscular Junction Innervation and Motor Function in Aged Mice. iScience. 2020;23(8):101385. **pmid**: 32758427 **doi:** 10.1016/j.isci.2020.101385
17. Eykens C, Rossaert E, Duqué S, Rué L, Bento-Abreu A, Hersmus N, et al. AAV9-mediated gene delivery of MCT1 to oligodendrocytes does not provide a therapeutic benefit in a mouse model of ALS. Mol Ther Methods Clin Dev. 2021;20:508–19. **pmid**: 33614825 **doi:** 10.1016/j.omtm.2021.01.006.
18. Wang S, Ichinomiya T, Savchenko P, Wang D, Sawada A, Li X, et al. Subpial delivery of adeno-associated virus 9-synapsin-caveolin-1 (AAV9-SynCav1) preserves motor neuron and neuromuscular junction morphology, motor function, delays disease onset, and extends survival in hSOD1(G93A) mice. Theranostics. 2022;12(12):5389–403. **pmid**: 35910808 **doi:** 10.7150/thno.72614.
19. Gao T, Huo J, Xin C, Yang J, Liu Q, Dong H, et al. Protective effects of intrathecal injection of AAV9-RabGGTB-GFP(+) in SOD1(G93A) mice. Front Aging Neurosci. 2023;15:1092607. **pmid**: 36967828 **doi:** 10.3389/fnagi.2023.1092607.
20. Luecke IW, Lin G, Santarriaga S, Scaglione KM, Ebert AD. Viral vector gene delivery of the novel chaperone protein SRCP1 to modify insoluble protein in in vitro and in vivo models of ALS. Gene Ther. 2023;30(6):528–33. **pmid**: 34239068 **doi:** 10.1038/s41434-021-00276-4
21. Rochat C, Bernard-Marissal N, Källstig E, Pradervand S, Perrin FE, Aebischer P, et al. Astrocyte-targeting RNA interference against mutated superoxide dismutase 1 induces motoneuron plasticity and protects fast-fatigable motor units in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Glia. 2022;70(5):842–57. **pmid**: 34978340 **doi:** 10.1002/glia.24140
22. Oya R, Tsukamoto O, Hitsumoto T, Nakahara N, Okamoto C, Matsuoka K, et al. Gene Transfer of Skeletal Muscle-Type Myosin Light Chain Kinase via Adeno-Associated Virus 6 Improves Muscle Functions in an Amyotrophic Lateral Sclerosis Mouse Model. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1747. **pmid**: 35163674 **doi:** 10.3390/ijms23031747.
23. Chen SK, Hawley ZCE, Zavodszky MI, Hana S, Ferretti D, Grubor B, et al. Efficacy and safety of a SOD1-targeting artificial miRNA delivered by AAV9 in mice are impacted by miRNA scaffold selection. Mol Ther Nucleic Acids. 2023;34:102057. **pmid**: 37928442 **doi:** 10.1016/j.omtn.2023.102057
24. Chen YA, Kankel MW, Hana S, Lau SK, Zavodszky MI, McKissick O, et al. In vivo genome editing using novel AAV-PHP variants rescues motor function deficits and extends survival in a SOD1-ALS mouse model. Gene Ther. 2023;30(5):443–54. **pmid**: 36450833 **doi:** 10.1038/s41434-022-00375-w
25. Chen HH, Yeo HT, Huang YH, Tsai LK, Lai HJ, Tsao YP, et al. AAV-NRIP gene therapy ameliorates motor neuron degeneration and muscle atrophy in ALS model mice. Skelet Muscle. 2024;14(1):17. **pmid**: 39044305 **doi:** 10.1186/s13395-024-00349-z
26. Magrì A, Lipari CLR, Caccamo A, Battiato G, Conti Nibali S, De Pinto V, et al. AAV-mediated upregulation of VDAC1 rescues the mitochondrial respiration and sirtuins expression in a SOD1 mouse model of inherited ALS. Cell Death Discov. 2024;10(1):178. **doi:** 10.1038/s41420-024-01949-w
27. Amado DA, Robbins AB, Whiteman KR, Smith AR, Chillon G, Chen Y, et al. AAV-based delivery of RNAi targeting ataxin-2 improves survival and pathology in TDP-43 mice. Nat Commun. 2025;16(1):5334. **pmid**: 40562771 **doi:** 10.1038/s41467-025-60497-8
28. Mora S, Stuckert A, von Huth Friis R, Pietersz K, Noes-Holt G, Montañana-Rosell R, et al. Stabilization of V1 interneuron-motor neuron connectivity ameliorates motor phenotype in a mouse model of ALS. Nat Commun. 2024;15(1):4867. **pmid**: 38849367 **doi:** 10.1038/s41467-024-48925-7
29. Hawley ZCE, Li X, Bodnar D, Gu Y, Luo Y, Ferretti D, et al. Viral-mediated knockdown of Atxn2 attenuates TDP-43 pathology and muscle dysfunction in the PFN1(C71G) ALS mouse model. Acta Neuropathol Commun. 2025;13(1):116. **pmid**: 40413526 **doi:** 10.1186/s40478-025-02005-z
30. He L, Du J, Chen Y, Liu C, Zhou M, Adhikari S, et al. Renin-angiotensin system promotes colonic inflammation by inducing TH17 activation via JAK2/STAT pathway. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2019;316(6):G774–G84. **pmid**: 30995068 **doi:** 10.1152/ajpgi.00053.2019
31. Duan W, Guo M, Yi L, Liu Y, Li Z, Ma Y, et al. The deletion of mutant SOD1 via CRISPR/Cas9/sgRNA prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. Gene Ther. 2020;27(3-4):157–69. **pmid**: 31819203 **doi:** 10.1038/s41434-019-0116-1.
32. Cheng W, Huang J, Fu XQ, Tian WY, Zeng PM, Li Y, et al. Intrathecal delivery of AAV-NDNF ameliorates disease progression of ALS mice. Mol Ther. 2023;31(11):3277–89. **pmid**: 37766430 **doi:** 10.1016/j.ymthe.2023.09.018
33. Mòdol-Caballero G, García-Lareu B, Herrando-Grabulosa M, Verdés S, López-Vales R, Pagès G, et al. Specific Expression of Glial-Derived Neurotrophic Factor in Muscles as Gene Therapy Strategy for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurotherapeutics. 2021;18(2):1113–26. **pmid**: 33786805 **doi:** 10.1007/s13311-021-01025-6.
34. Genç B, Nho B, Seung H, Helmold B, Park H, Gözütok Ö, et al. Novel rAAV vector mediated intrathecal HGF delivery has an impact on neuroimmune modulation in the ALS motor cortex with TDP-43 pathology. Gene Ther. 2023;30(7-8):560–74. **pmid**: 36823441 **doi:** 10.1038/s41434-023-00383-4.
35. Kook MG, Byun MR, Lee SM, Lee MH, Lee DH, Lee HB, et al. Anti-apoptotic Splicing Variant of AIMP2 Recover Mutant SOD1-Induced Neuronal Cell Death. Mol Neurobiol. 2023;60(1):145–59. **pmid**: 36242734 **doi:** 10.1007/s12035-022-03073-1
36. Amado DA, Davidson BL. Gene therapy for ALS: A review. Mol Ther. 2021;29(12):3345–58. **pmid**: 33839324 **doi:** 10.1016/j.ymthe.2021.04.008
37. Cappella M, Ciotti C, Cohen-Tannoudji M, Biferi MG. Gene therapy for ALS—a perspective. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4388. **pmid**: 31500113 **doi:** 10.3390/ijms20184388
38. Sasaguri H, Chew J, Xu Y-F, Gendron TF, Garrett A, Lee CW, et al. The extreme N-terminus of TDP-43 mediates the cytoplasmic aggregation of TDP-43 and associated toxicity in vivo. Brain research. 2016;1647:57–64. **pmid**: 27155453 **doi:** 10.1016/j.brainres.2016.04.069
39. Kelly MJ, O'Keeffe GW, Sullivan AM. Viral vector delivery of neurotrophic factors for Parkinson's disease therapy. Expert reviews in molecular medicine. 2015;17:e8. **doi:**10.1017/erm.2015.6
40. Dodge JC, Haidet AM, Yang W, Passini MA, Hester M, Clarke J, et al. Delivery of AAV-IGF-1 to the CNS extends survival in ALS mice through modification of aberrant glial cell activity. Mol Ther. 2008;16(6):1056–64. **pmid**: 18388910 **doi:** 10.1038/mt.2008.60.

41. Cappella M, Elouej S, Biferi MG. The Potential of Induced Pluripotent Stem Cells to Test Gene Therapy Approaches for Neuromuscular and Motor Neuron Disorders. Front Cell Dev Biol. 2021;9:662837. **pmid**: 33937264 **doi:** 10.3389/fcell.2021.662837
42. Hudry E, Vandenberghe LH. Therapeutic AAV Gene Transfer to the Nervous System: A Clinical Reality. Neuron. 2019;101(5):839–62. **pmid**: 30844402 **doi:** 10.1016/j.neuron.2019.02.017
43. Rodriguez M. A comparison of riluzole and edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. [Thesis]. Boston University; 2021.
44. Ediriweera GR, Chen L, Yerbury JJ, Thurecht KJ, Vine KL. Non-viral vector-mediated gene therapy for ALS: challenges and future perspectives. Mol Pharm. 2021;18(6):2142–60. **pmid**: 34010004 **doi:** 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00297
45. Saini A, Chawla PA. Breaking barriers with tofersen: Enhancing therapeutic opportunities in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. 2024;31(2):e16140. **pmid**: 37975798 **doi:** 10.1111/ene.16140
46. Sang-hwan L. Effects of AAV-Mediated Delivery of HGF Gene on the Muscular and Nerve Systems in the Nerve Crush and SOD1-G93A Transgenic Mouse Models. [Thesis]. Seoul National University Graduate School; 2019.
47. Baird MC, Likhite SB, Vetter TA, Caporale JR, Girard HB, Roussel FS, et al. Combination AAV therapy with galectin-1 and SOD1 downregulation demonstrates superior therapeutic effect in a severe ALS mouse model. Molecular Therapy Methods & Clinical Development. 2024;32(3):101312. **pmid**: 39257530 **doi:** 10.1016/j.omtm.2024.101312
48. Cho H, Shukla S. Role of edaravone as a treatment option for patients with amyotrophic lateral sclerosis. Pharmaceuticals (Basel). 2020;14(1):29. **pmid**: 33396271 **doi:** 10.3390/ph14010029
49. De Marchi F, Lombardi I, Bombaci A, Diamanti L, Olivero M, Perciballi E, et al. Recent therapeutic advances in the treatment and management of amyotrophic lateral sclerosis: the era of regenerative medicine. Expert Rev Neurother. 2025;25(7):773–89. **pmid**: 40388191 **doi:** 10.1080/14737175.2025.2508781