

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.022

综 述

肉瘤融合基因突变的肌萎缩侧索硬化症患者 潜在致病机制研究进展

吴亚楠综述 李建军审校



基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2021193)

作者单位: 050091 河北石家庄 河北中医药大学研究生学院(吴亚楠); 河北以岭医院肌萎缩科(李建军)

通信作者: 李建军 ,E-mail: Lijj4@ 163.com

【摘 要】 肌萎缩侧索硬化症(ALS) 是一种以运动神经元进行性退变为特征的致命性疾病。常染色体肉瘤融合基因(FUS) 的显性突变是导致 ALS 的原因之一, 约 2.8% 的家族性及部分散发性 ALS 与 FUS 突变相关, 在亚洲人群中更常见。与其他类型的 ALS 相比, FUS 突变相关 ALS(FUS-ALS) 的特征是早发和快速进展, 因此其在临床研究中受到越来越多的关注。文章围绕核稳态、RNA 加工、神经元功能、应激应答及代谢平衡等五大关键维度论述其潜在致病机制研究进展, 以期为 FUS-ALS 治疗提供思路。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化症; 肉瘤融合基因; 致病机制; 研究进展

【中图分类号】 R744.8 **【文献标识码】** A

Research progress on the potential pathogenic mechanisms of ALS patients with FUS mutation Wu Yanan* Li Jianjun.* Graduate School of Hebei University of Chinese Medicine, Hebei, Shijiazhuang 050091, China

Funding program: Research Plan Project of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine(2021193)

Corresponding author: Li Jianjun, E-mail: Lijj4@ 163.com

【Abstract】 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal disease characterized by the progressive degeneration of motor neurons. Autosomal dominant mutations in the Fused in Sarcoma (FUS) gene, which encodes a DNA and RNA-binding protein, are one of the causes of ALS. Approximately 2.8% of familial ALS cases and some sporadic ALS cases are associated with FUS mutations, and this association is more common in the Asian population. Compared with other forms of ALS, FUS-mutation-associated ALS(FUS-ALS) is characterized by early onset and rapid progression, thus attracting increasing attention in clinical research. This article discusses the research progress on its potential pathogenic mechanisms around five key dimensions: nuclear homeostasis, RNA processing, neuronal function, stress response, and metabolic balance, with the aim of providing insights for the treatment of FUS-ALS.

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis; Fused in sarcoma; Pathogenic mechanisms; Research progress

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种致命的神经退行性疾病, 以进行性加重的骨骼肌无力、肌萎缩、肌束颤动、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现, 最终多死于呼吸肌麻痹或并发的呼吸道感染, 平均病程 3~5 年^[1]。该病在病因学上可分为 2 类, 约 15% 由单基因遗传突变导致, 其余 85% 则属于特发性病例^[2]。2009 年研究人员在英国 1 例 ALS 患者中发现的肉瘤融合基因(fused in sarcoma, FUS) 错义突变, 使 FUS 显性遗传突变被明确为 ALS 致病单基因之一^[3]。文章对其潜在致病机制研究进展进行综述, 以期为临床诊治提供思路。

1 FUS 突变相关 ALS 概述

FUS 是 ALS 的致病基因之一, 定位于 16 号染色体, 编码一种高表达的 DNA 和 RNA 结合蛋白。该蛋白组织表达谱广泛,

在 DNA 修复、转录调控, 以及 RNA 代谢多种核酸加工过程中发挥重要作用^[4]。FUS 突变相关 ALS(FUS-mutation-associated ALS, FUS-ALS) 的核心病理特征是突变型 FUS 蛋白在细胞质内的错误定位及异常聚集^[5]。与大多数 ALS 导致上(皮质) 和下(脊髓) 运动神经元退化不同, FUS-ALS 主要影响脊髓运动神经元, 很少涉及认知障碍^[6]。这一病理改变与疾病表型密切相关。绝大多数早发性及青少年型 ALS 病例与 FUS 基因突变相关^[7]。且相较于其他类型 ALS, FUS-ALS 疾病进程更为迅速^[8], 其临床特征尤为突出: 患者发病年龄多集中在 30~50 岁, 但 25 岁前发病的青少年病例也并不少见, 且发病年龄最小的患者往往生存期最短, 常于出现症状后 1 年内死亡^[9]。从人群分布来看, FUS-ALS 患者的检出率还存在种族差异: 在家族性 ALS 病例中, 突变检出率约为 2.8%; 在欧洲人群的散发性(非家族性)

ALS 病例中为 0.3% ,而在亚洲人群中则显著升高 ,家族性病例检出率达 6.4% ,散发性病例为 0.9%^[10]。尽管 FUS-ALS 在所有 ALS 病例中占比不高 ,但深入分析其致病机制 ,可为开发针对性治疗策略提供重要理论依据。

2 FUS 突变相关 ALS 发病机制

2.1 核相关机制——基因表达与核内稳态失衡的核心诱因

2.1.1 核质转运功能障碍:核质转运功能障碍是 FUS-ALS 的核心致病机制之一。核质转运是大分子物质经核膜内嵌的核孔复合物(由约 30 种核孔蛋白组成)实现跨核膜主动转运的关键细胞过程^[11]。核质转运的方向性调控依赖核转运受体介导 ,而 FUS 蛋白需通过核质转运完成核质间穿梭以发挥多重细胞功能;同时 ,FUS 与核孔蛋白存在 RNA 非依赖性直接相互作用 ,该结合模式对维持核孔复合物结构完整性至关重要。生理条件下 ,FUS 的核定位信号结构域可特异性结合转运蛋白 ,介导其转运蛋白依赖性核输入过程 ,确保 FUS 实现功能。FUS-ALS 通过双重机制扰乱核质转运平衡:一方面 ,突变直接削弱 FUS 与转运蛋白的结合亲和力 ,导致 FUS 核输入效率显著降低 ,突变体 FUS 蛋白在细胞质中异常积聚;另一方面 ,胞质中积聚的突变体 FUS 与核孔蛋白发生异常相互作用 ,导致核孔复合物关键组分在核膜上的分布连续性受损 ,出现局部间隙 ,直接破坏核孔复合物结构完整性 ,形成核质转运障碍的恶性循环^[12]。也有研究表明 ,核质转运的方向性维持依赖于核心调控因子 Ran 蛋白在核内高表达、胞质低表达所形成的核质梯度分布^[13] ,而胞质中 FUS 的异常积聚可直接扰乱这一梯度平衡。在 FUS-ALS 的诱导多能干细胞神经系统中 ,Ran 蛋白的核质比显著降低 ,导致核质转运方向性完全丧失 ,最终引发神经元功能障碍^[14]。

2.1.2 核 DNA 损伤积累/修复失败:FUS-ALS 导致核 DNA 损伤积累与修复失败 ,是驱动神经元退行性病变的核心病理环节 ,其致病机制呈多环节级联反应 ,涉及 FUS 核质穿梭异常、DNA 损伤应答(DNA damage response ,DDR)通路紊乱、细胞器功能障碍等关键步骤。FUS 突变大量滞留于细胞质的同时 ,还会降低 FUS 与组蛋白去乙酰化酶 1 的相互作用 ,直接引发 DDR 通路异常 ,破坏核内 DNA 修复的基础条件。DNA 损伤后会激活 DNA 依赖性蛋白激酶 ,后者可磷酸化 FUS 并促进其核输出^[15]。FUS 突变使得核内 FUS 本就因输入受阻而不足 ,DNA 依赖性蛋白激酶介导的核输出会进一步加剧核内 FUS 缺失 ,进而形成核输入减少引发核输出增加 ,核输出增加导致核内 FUS 不足使 DNA 损伤修复能力下降、DNA 损伤修复能力下降促成 DNA 损伤累积并进一步激活 DNA 依赖性蛋白激酶的恶性循环。DNA 损伤累积的核心机制在于 ,FUS 是聚腺苷二磷酸核糖聚合酶下游 DDR 通路的关键分子 ,FUS 突变通过破坏 FUS 对 DNA 损伤位点的招募 ,直接导致 DNA 损伤修复失败^[16]。这种损伤会优先影响运动神经元(motor neuron ,MN)远端轴突的细胞器功能 ,这与 FUS-ALS 患者尸检结果高度一致——患者脊髓前角 α -MN 远端轴突退化明显 ,且伴随骨骼肌失神经萎缩 ,证实远端轴突病变是 FUS-ALS 的早期病理特征^[17]。此外 ,在 FUS 细胞模型和 FUS-ALS 患者中均已发现明确的 DNA 损伤证据 ,进一步验证了上述病理机制^[18-19]。

2.2 RNA 相关机制——基因表达执行阶段的关键障碍

2.2.1 RNA 剪接机制/功能障碍:FUS-ALS 可干扰 RNA 剪接调控网络 ,其中一个关键环节是影响生存运动神经元(survival motor neuron ,SMN)功能。FUS 突变可导致核内 Gem 小体数量减少、SMN 复合物功能受损 ,以及小核核糖核蛋白颗粒(small nuclear ribonucleoprotein particles ,snRNPs)的生物合成与代谢异常^[20]。已有研究证实 ,FUS-ALS 患者成纤维细胞或转染的大鼠皮质神经元中 ,Gem 小体数量减少约 50% ,SMN 的轴突分布也减少约 20%^[21-22] ,这直接导致 snRNPs 代谢异常;同时 ,突变 FUS 与 snRNPs 的相互作用减弱 ,进一步降低其在 RNA 剪接中的活性^[23]。而 FUS 与 snRNP 的正常关联正是其发挥剪接调控作用的基础 ,因此二者结合减弱直接提示 FUS 的剪接调控功能受损。除了与 snRNPs 相互作用受损外 ,突变 FUS 还可通过诱导内含子滞留进一步破坏 RNA 剪接功能。内含子滞留是指在 mRNA 前体剪接过程中 ,内含子未被正常切除而异常保留在成熟转录本中的现象。研究表明 ,突变 FUS 诱导的内含子滞留事件优先富集于编码 RNA 结合蛋白的转录本中 ,包括 FUS 自身的转录本^[24] ,进而直接破坏 RNA 结合蛋白的正常表达与功能 ,最终扰乱整个调控网络。

2.2.2 轴突 mRNA 翻译减少:突变 FUS 在轴突内的异常积累 ,是轴突局部翻译抑制的核心始动因素^[25]。该异常聚集可直接诱发轴突局部应激信号 ,导致真核翻译起始因子 2 α 在丝氨酸 51 位点的磷酸化水平显著升高。而真核翻译起始因子 2 α 与鸟嘌呤交换因子 eIF2B 的结合是 mRNA 与核糖体组装及翻译起始的必需环节 ,磷酸化的真核翻译起始因子 2 α 丧失该结合能力后 ,翻译起始过程被直接阻断。与此同时 ,应激信号进一步激活下游调控通路:一方面诱导整合应激反应关键效应因子 ATF4 的 mRNA 水平上调 ,另一方面促进热休克转录因子表达升高 ,二者协同放大翻译抑制效应。通过这一应激介导的信号通路 ,突变 FUS 可显著下调轴突中两类关键基因的表达:其一为涵盖大、小核糖体亚基成分的 16 个核糖体蛋白亚基基因 ,直接导致轴突内核糖体数量减少;其二为对突触功能至关重要的离子通道及转运体 mRNA ,此类分子作为轴突局部翻译的核心靶标 ,其表达下调进一步加剧轴突翻译功能紊乱。该轴突 mRNA 翻译减少的分子机制 ,已通过体内外实验得到充分验证^[26]。

2.3 神经元功能与信号传递机制——运动神经元兴奋性失衡与连接破坏

2.3.1 运动神经元兴奋性低下:在 ALS 患者的 MN 中 ,电生理异常是常见病理表现 ,其中过度兴奋与低兴奋性均被认为是关键病理生理缺陷。对于 FUS-ALS ,Naujock 等^[27]提出 ,MN 低兴奋性是其关键致病机制 ,其特征表现为重复及自发动作电位减少、突触活动降低及细胞内 Na^+/K^+ 比率下降;但 MN 在 FUS-ALS 中选择性退化的具体原因仍未阐明。一种观点认为 ,以长轴突为特征的 MN 首先发生退变 ,且最远端轴突的功能改变往往出现在疾病的早期阶段^[28]。从生理功能来看 ,蛋白质、mRNA、脂质等维持轴突功能的关键生物大分子 ,大多在 MN 细胞体内合成后 ,通过轴突转运系统输送至远端轴突;而突变 FUS

可直接导致该轴突转运过程发生缺陷,进而引发远端轴突功能丧失并最终导致轴突向体细胞方向回缩。此外,轴突转运的能量供应主要依赖线粒体,且 5%~20% 的线粒体与内质网紧密相邻,形成内质网-线粒体接触位点(mitochondria-associated ER membrane, MAM)。MAM 是脂质代谢和线粒体功能调控的重要枢纽,同时在内质网向线粒体的 Ca^{2+} 转运过程中发挥关键作用,而线粒体 Ca^{2+} 稳态是维持其能量代谢功能的重要前提。在 FUS-ALS 患者中,脂质水平变化(如甘油磷脂)与疾病进展密切相关。脂质作为髓鞘膜的核心组成成分,其稳态直接影响髓鞘的稳定性与完整性。从代谢通路来看,线粒体中的大部分甘油磷脂最初在内质网中合成,而 MAM 是介导内质网与线粒体间脂质交换的关键结构。具体而言,MAM 可促进甘油磷脂的跨膜运输,磷脂酰胆碱即通过磷脂酰乙醇胺途径在内质网中合成后,需经 MAM 介导的转运过程移位至线粒体,以维持膜结构完整性。已有研究证实,磷脂酰胆碱水平降低与包括 MN 疾病在内的多种神经变性疾病密切相关^[29],而这一脂质代谢异常在 FUS-ALS 的致病机制中也至关重要。

2.3.2 肌肉乙酰胆碱受体表达改变:神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)是 MN 与骨骼肌纤维之间的化学突触,是神经肌肉传递的核心结构。在哺乳动物中,该传递过程由突触前末端释放的乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)介导,ACh 与突触后膜上的烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, AChR)结合后启动下游信号。在正常过程中,agrin-LRP4-MuSK-ERM 信号轴可将 AChR 亚基基因转录至 NMJ 下方的突触下肌细胞核,使 AChR 在突触后膜精准聚集^[30]。而在正常成年骨骼肌中,FUS 蛋白显著富集于突触下肌核,其通过多重机制协同调控突触特异性基因转录:一是直接结合 Chrn1、Chrn4、Chrn6 等 AChR 关键亚基编码基因的启动子区域;二是与 ETS 转录因子 ERM 发生 RNA 非依赖的直接相互作用,二者协同激活 Chrn 基因转录;三是在诱导突触基因表达的关键分子 agrin 激活 Chrn 转录的过程中发挥必需作用^[31]。然而,在 FUS-ALS 患者中,突变 FUS 发生胞质错位,导致其无法正常进入细胞核,突触下肌核中的 FUS 富集现象消失。核内 FUS 水平降低使其无法有效结合 Chrn 基因启动子,丧失对 Chrn 转录的激活功能,还进一步削弱 Chrn 基因的转录活性,切断了 Chrn 转录的上游调控通路;同时,肌肉中突变 FUS 产生的细胞自主性毒性会进一步加剧这一病理进程。Picchiarelli 等^[32]的研究已在 FUS-ALS 患者的肌肉病理样本中验证了上述机制的临床相关性,明确肌肉 AChR 表达异常是 FUS-ALS 的重要病理特征。

2.4 应激与颗粒异常机制——运动神经元应激应答的毒性转化 异常细胞质应激颗粒(stress granules, SG)的形成是 FUS-ALS 相关病理进程的重要细胞机制之一。作为细胞内应激响应性聚集体,SG 主要由非翻译多聚腺苷酸化 mRNA、翻译起始因子、小核糖体亚基及 RNA 结合蛋白等成分构成,其生理功能是在细胞遭遇氧化应激、热休克或缺血等损伤时,通过将能量代谢从蛋白质翻译转向细胞修复,实现对细胞的保护性调控。在 FUS-ALS 患者中,SG 的形成呈现病理性特征,且这一过程需满足两个关键前提:一是 FUS 在细胞质中的异常积累,二是细

胞应激信号的激活,二者缺一不可。突变 FUS 在细胞质的异常积聚,激活热休克反应通路,促使热休克因子 HSF1 磷酸化并入核,诱导 HSP70、HSP40 等分子伴侣蛋白表达。生理状态下,这些分子伴侣可参与突变 FUS 等错误折叠蛋白的降解或构象重构,但在热休克等强应激条件下,分子伴侣会被大量消耗,导致其无法参与 SG 的正常分解,形成病理性聚集体。这种异常聚集体可通过干扰 RNA 代谢、诱导自身进一步聚集等方式,逐步破坏神经元功能,最终导致神经元死亡^[33]。既往研究在死亡 FUS-ALS 患者的脑和脊髓组织切片中,成功检测到应激颗粒标志物蛋白的表达^[34],这一发现为 SG 形成与 FUS-ALS 发病机制相关提供了重要依据。

2.5 蛋白质与能量代谢机制——运动神经元生存基础的衰竭

2.5.1 线粒体功能障碍:在 FUS-ALS 中,FUS 的异常定位可致使其从细胞核向线粒体错误迁移,而这一靶向转运过程由 HSP60 介导。HSP60 作为关键分子桥梁,在应激反应、蛋白质折叠及细胞信号传导中发挥重要作用,其表达模式兼具组成型与应激诱导型特征,且在细胞质基质和线粒体基质中均已被发现。已有研究证实,FUS 与 HSP60 存在直接相互作用,下调 HSP60 表达可显著减少线粒体中的 FUS 聚集,同时增加核内 FUS 含量^[35],明确了 HSP60 在调控 FUS 亚细胞定位及线粒体靶向过程中的核心作用。这一机制得到了临床病理与体外实验双重验证,在 2 例 FUS-ALS 患者的脊髓组织样本中发现存在线粒体与内质网结构紊乱,其中 1 例携带 FUS-P525L 突变^[36];另外 2 种 FUS-ALS 突变体(R521G、R521H)在运动神经元中的表达,可直接诱发线粒体功能障碍^[37]。

2.5.2 蛋白质翻译减少:FUS 突变可通过多通路协同作用导致蛋白质翻译减少,该过程以“早期保护性抑制”向“长期毒性效应”转化为核心特征。FUS 突变导致 FUS 蛋白滞留于细胞质并触发细胞应激反应,进而激活整合应激反应、热休克反应两大通路,同时通过调控 RNA 结合蛋白相分离平衡,从全局及选择性翻译两个层面抑制蛋白质合成,最终推动神经退行性病变。FUS 突变可激活内质网应激相关的蛋白激酶 R 样内质网激酶,减少细胞内蛋白质合成总量。同时,促进转录因子 Atf4 表达,进而选择性调控分子伴侣、凋亡因子等应激相关基因的翻译。在疾病早期阶段,这种翻译抑制具有保护性意义,可以通过减少突变 FUS 错误折叠蛋白的合成,缓解蛋白质毒性蓄积;但长期持续激活会导致轴突运输相关蛋白等关键功能蛋白合成不足,尤其在运动神经元轴突局部,翻译抑制会直接破坏轴突稳态,加速病变进程^[38]。细胞质 FUS 异常积聚的同时激活热休克反应通路,使分子伴侣蛋白无法参与 SG 的正常降解。作为细胞质中由 RNA 和蛋白质组成的无膜凝聚体,SG 的核心功能是滞留翻译相关分子以抑制全局蛋白质翻译、促进应激相关转录物选择性翻译;而 FUS 突变会导致 SG 动态平衡异常,使翻译分子机制长期滞留于 SG 中,无法参与正常蛋白质合成,进一步放大翻译抑制效应^[33]。此外,Birsa 等^[39]的研究揭示了另一关键机制,FUS 突变可改变脆性 X 信使核糖核蛋白(fragile X messenger ribonucleoprotein, FMRP)的相分离平衡,导致 FMRP 与突变 FUS 形成共凝聚体,进而选择性抑制 FMRP 靶 mRNA 的翻

译,此类靶 mRNA 包含大量轴突功能相关蛋白的编码序列,其翻译受抑制会直接影响轴突功能维持,与全局翻译抑制协同加重神经退行性病变。

3 小结与展望

在 FUS-ALS 的病理进程中,上述分子机制构成了一个复杂且相互关联的调控网络。具体而言,核孔功能受损导致 RNA 输出异常,进而引起剪接障碍和蛋白翻译下降;异常聚集的 FUS 蛋白诱导应激颗粒形成,同时破坏线粒体功能;而线粒体损伤又进一步加剧氧化应激和 DNA 损伤,多种损伤途径共同作用,最终导致运动神经元的选择性变性与丢失。尽管 FUS-ALS 的发病机制已得到深入研究,但目前该疾病的治疗手段仍十分有限,且以对症支持治疗为主,缺乏针对病因的特异性基因治疗。目前正在研发的新药 Jacifusen 已在 FUS-ALS 小鼠模型中证实可减少运动神经元丢失,并减轻神经肌肉接头去神经支配,鞘内注射 Jacifusen 可降低 FUS-ALS 患者体内 FUS 蛋白水平^[40]。除了 Jacifusen 这一潜在的治疗药物外,针对 FUS 的其他特异性治疗,如基因编辑、反义寡核苷酸、RNA 干扰和小分子药物等,也正在积极研发中。深入了解这些病理机制之间的内在联系与信号传导通路,不仅有助于加深对 FUS-ALS 发病机制的理解,更为开发高效的靶向干预治疗、延缓疾病进展及改善患者预后提供了关键的理论基础和新的治疗方向,从而为治疗这一致命性神经退行性疾病带来了新的希望。

综上所述,FUS-ALS 的病理过程是一个由核孔功能障碍、RNA 代谢异常、蛋白聚集、线粒体损伤和氧化应激等多个环节共同构成的复杂病理网络。这种多因素、多通路的致病机制,使其治疗充满复杂性和挑战性。对这些机制的深入理解和对关键致病靶点(如 FUS 蛋白)的靶向干预,为开发特异性治疗带来了新的机遇。当前正在研发中的新治疗方法,为改善 FUS-ALS 患者的预后提供了希望。未来的研究应进一步整合多组学数据和动物模型,以更全面地揭示 FUS-ALS 的病理机制,并加速将基础研究成果转化为临床应用。

参考文献

- [1] 赵京燕,李建军,张强胜,等. SOD1G72S 基因突变致散发型肌萎缩侧索硬化症 1 例 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(1): 88-89. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.01.019.
- [2] Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review [J]. Eur J Neurol, 2020, 27(10): 1918-1929. DOI: 10.1111/ene.14393.
- [3] Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6 [J]. Science, 2009, 323(5918): 1208-1211. DOI: 10.1126/science.1165942.
- [4] Tejido C, Pakravan D, Bosch LVD. Potential therapeutic role of HDAC inhibitors in FUS-ALS [J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 686995. DOI: 10.3389/fnmol.2021.686995.
- [5] Mariani D, Setti A, Castagnetti F, et al. ALS-associated FUS mutation reshapes the RNA and protein composition of stress granules [J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(21): 13269-13289. DOI: 10.1093/nar/gkae942.
- [6] Szewczyk B, Zimyanin V, Japtok J, et al. Activation of polo-like kinase 1 correlates with selective motor neuron vulnerability in familial ALS [J]. Cell Rep, 2025, 44(9): 116113. DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116113.
- [7] Chen L. FUS mutation is probably the most common pathogenic gene for JALS, especially sporadic JALS [J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(4): 333-340. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.06.010.
- [8] Grassano M, Brodini G, De Marco G, et al. Phenotype analysis of fused in sarcoma mutations in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neurol Genet, 2022, 8(5): e200011. DOI: 10.1212/nxg.000000000200011.
- [9] Naumann M, Peikert K, Günther R, et al. Phenotypes and malignancy risk of different FUS mutations in genetic amyotrophic lateral sclerosis [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(12): 2384-2394. DOI: 10.1002/acn3.50930.
- [10] Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, et al. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(7): 540-549. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315018.
- [11] Rother F, Parmar AR, Bodenhagen JS, et al. Deficiency in KPNA4, but not in KPNA3, causes attention deficit/hyperactivity disorder like symptoms in mice [J]. Genes (Basel), 2025, 16(6): 690. DOI: 10.3390/genes16060690.
- [12] Lin YC, Kumar MS, Ramesh N, et al. Interactions between ALS-linked FUS and nucleoporins are associated with defects in the nucleocytoplasmic transport pathway [J]. Nat Neurosci, 2021, 24(8): 1077-1088. DOI: 10.1038/s41593-021-00859-9.
- [13] D'Angelo MA, Raices M, Panowski SH, et al. Age-dependent deterioration of nuclear pore complexes causes a loss of nuclear integrity in postmitotic cells [J]. Cell, 2009, 136(2): 284-295. DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.037.
- [14] Pal A, Kretner B, Abo-Rady M, et al. Concomitant gain and loss of function pathomechanisms in C9ORF72 amyotrophic lateral sclerosis [J]. Life Sci Alliance, 2021, 4(4): e202000764. DOI: 10.26508/lsa.202000764.
- [15] Nogami M, Sano O, Adachi-Tominari K, et al. DNA damage stress-induced translocation of mutant FUS proteins into cytosolic granules and screening for translocation inhibitors [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 953365. DOI: 10.3389/fnmol.2022.953365.
- [16] Kodavati M, Maloji Rao VH, Mitra J, et al. Selective inhibition of cytosolic PARylation via PARG99: A targeted approach for mitigating fus-associated neurodegeneration [J]. bioRxiv, 2024. DOI: 10.1101/2024.11.25.625276.
- [17] Naumann M, Pal A, Goswami A, et al. Impaired DNA damage response signaling by FUS-NLS mutations leads to neurodegeneration and FUS aggregate formation [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 335. DOI: 10.1038/s41467-017-02299-1.
- [18] Zimyanin V, Dash BP, GroBmann D, et al. Axonal transcriptome reveals upregulation of PLK1 as a protective mechanism in response to increased DNA damage in FUS (P525L) spinal motor neurons [J]. bioRxiv, 2024. DOI: 10.1101/2024.11.20.624439.
- [19] Kodavati M, Wang H, Guo W, et al. FUS unveiled in mitochondrial DNA repair and targeted ligase-1 expression rescues repair-defects in

- FUS-linked motor neuron disease [J]. *Nat Commun* , 2024 , 15(1) : 2156. DOI: 10.1038/s41467-024-45978-6.
- [20] Tsujii H. Elucidation of the molecular mechanism underlying aberrant formation of RNA granules in neurons of ALS patients and its regulation [J]. *Yakugaku Zasshi* , 2025 , 145 (7) : 583-588. DOI: 10.1248/yakushi.24-00209-1.
- [21] Yamazaki T , Chen S , Yu Y , et al. FUS-SMN protein interactions link the motor neuron diseases ALS and SMA [J]. *Cell Rep* , 2012 , 2(4) : 799-806. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.08.025.
- [22] Groen EJ , Fumoto K , Blokhuis AM , et al. ALS-associated mutations in FUS disrupt the axonal distribution and function of SMN [J]. *Hum Mol Genet* , 2013 , 22(18) : 3690-3704. DOI: 10.1093/hmg/ddt222.
- [23] Gadgil A , Walczak A , Stepień A , et al. ALS-linked FUS mutants affect the localization of U7 snRNP and replication-dependent histone gene expression in human cells [J]. *Sci Rep* , 2021 , 11(1) : 11868. DOI: 10.1038/s41598-021-91453-3.
- [24] Fratta P , Isaacs AM. The snowball effect of RNA binding protein dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Brain* , 2018 , 141 (5) : 1236-1238. DOI: 10.1093/brain/awy091.
- [25] Von Kügelgen N , Ludwik K , Mendonsa S , et al. Neuromuscular dysfunction in patient-derived FUSR244RR-ALS iPSC model via axonal downregulation of neuromuscular junction proteins [J]. *NAR Mol Med* , 2025 , 2(2) : ugaf005. DOI: 10.1093/narmme/ugaf005.
- [26] López-Erauskin J , Tadokoro T , Baughn MW , et al. ALS/FTD-linked mutation in FUS suppresses intra-axonal protein synthesis and drives disease without nuclear loss-of-function of FUS [J]. *Neuron* , 2020 , 106(2) : 354. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.04.006.
- [27] Naujock M , Stanslowsky N , Bufler S , et al. 4-Aminopyridine induced activity rescues hypoexcitable motor neurons from amyotrophic lateral sclerosis patient-derived induced pluripotent stem cells [J]. *Stem Cells* , 2016 , 34(6) : 1563-1575. DOI: 10.1002/stem.2354.
- [28] Baldwin KR , Godena VK , Hewitt VL , et al. Axonal transport defects are a common phenotype in Drosophila models of ALS [J]. *Hum Mol Genet* , 2016 , 25(12) : 2378-2392. DOI: 10.1093/hmg/ddw105.
- [29] Rickman OJ , Baple EL , Crosby AH. Lipid metabolic pathways converge in motor neuron degenerative diseases [J]. *Brain* , 2020 , 143 (4) : 1073-1087. DOI: 10.1093/brain/awz382.
- [30] Tintignac LA , Brenner HR , Rüegg MA. Mechanisms regulating neuromuscular junction development and function and causes of muscle wasting [J]. *Physiol Rev* , 2015 , 95(3) : 809-852. DOI: 10.1152/physrev.00033.2014.
- [31] Makanae Y , Ato S , Kouzaki K , et al. Acute high-intensity muscle contraction moderates AChR gene expression independent of rapamycin-sensitive mTORC1 pathway in rat skeletal muscle [J]. *Exp Physiol* , 2025 , 110(1) : 127-146. DOI: 10.1113/ep091006.
- [32] Picchiarelli G , Demestre M , Zuko A , et al. FUS-mediated regulation of acetylcholine receptor transcription at neuromuscular junctions is compromised in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nat Neurosci* , 2019 , 22(11) : 1793-1805. DOI: 10.1038/s41593-019-0498-9.
- [33] Szewczyk B , Günther R , Japlok J , et al. FUS ALS neurons activate major stress pathways and reduce translation as an early protective mechanism against neurodegeneration [J]. *Cell Rep* , 2023 , 42(2) : 112025. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112025.
- [34] Anderson P , Kedersha N. Stress granules: the Tao of RNA triage [J]. *Trends Biochem Sci* , 2008 , 33(3) : 141-150. DOI: 10.1016/j.tibs.2007.12.003.
- [35] Deng J , Yang M , Chen Y , et al. FUS Interacts with HSP60 to promote mitochondrial damage [J]. *PLoS Genet* , 2015 , 11 (9) : e1005357. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005357.
- [36] Goldstein O , Inbar T , Kedmi M , et al. FUS-P525L Juvenile amyotrophic lateral sclerosis and intellectual disability: Evidence for association and oligogenic inheritance [J]. *Neurol Genet* , 2022 , 8(4) : e200009. DOI: 10.1212/nxg.000000000200009.
- [37] Tradewell ML , Yu Z , Tibshirani M , et al. Arginine methylation by PRMT1 regulates nuclear-cytoplasmic localization and toxicity of FUS/TLS harbouring ALS-linked mutations [J]. *Hum Mol Genet* , 2012 , 21(1) : 136-149. DOI: 10.1093/hmg/ddr448.
- [38] Rossi S , Rompietti V , Antonucci Y , et al. UsnRNP trafficking is regulated by stress granules and compromised by mutant ALS proteins [J]. *Neurobiol Dis* , 2020 , 138: 104792. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104792.
- [39] Birsa N , Ule AM , Garone MG , et al. FUS-ALS mutants alter FMRP phase separation equilibrium and impair protein translation [J]. *Sci Adv* , 2021 , 7(30) : eabf8660. DOI: 10.1126/sciadv.abf8660.
- [40] Shneider NA , Harms MB , Korobeynikov VA , et al. Antisense oligonucleotide jacifusen for FUS-ALS: an investigator-initiated, multi-centre , open-label case series [J]. *Lancet* , 2025 , 405 (10494) : 2075-2086. DOI: 10.1016/s0140-6736(25) 00513-6.

(收稿日期: 2025-11-05)