A CONTRIBUIÇÃO DA REPROGRAMAÇÃO EPIGENÉTICA NO DESENVOLVIMENTO DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

THE CONTRIBUTION OF EPIGENETIC REPROGRAMMING IN THE DEVELOPMENT OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Lisandra Oliveira Neto, Júlia Saracene Alexandre, Fabiana Henriques Machado de Melo

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina
E-mail para contato: lisandra.neetto@gmail.com

RESUMO – A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que compromete os neurônios motores, levando à fraqueza muscular, paralisia e, eventualmente, insuficiência respiratória. Pode ser classificada em familiar (ELA-F) ou esporádica (ELA-E). Embora compartilhem mecanismos fisiopatológicos e apresentem manifestações clínicas semelhantes, existem diferenças importantes em seus perfis genéticos, idade de início e implicações diagnósticas. A reprogramação dos mecanismos epigenéticos também está associada ao desenvolvimento da ELA; e por se tratarem de alterações reversíveis, esses mecanismos constituem alvos terapêuticos promissores atualmente em investigação.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica; Neurônios Motores; Neurodegeneração; Epigenética; Terapias.

ABSTRACT – Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that affects motor neurons, leading to muscle weakness, paralysis, and eventually respiratory failure. It can be classified as familial (FALS) or sporadic (SALS), which, although sharing pathophysiological mechanisms and similar clinical manifestations, differ in genetic profiles, age of onset, and diagnostic implications. The reprogramming of epigenetic mechanisms is also associated with the development of ALS; and because these alterations are reversible, they represent promising therapeutic targets currently under investigation.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Motor Neurons; Neurodegeneration; Epigenetics; Therapies.

1 INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa fatal caracterizada pela perda seletiva de neurônios motores superiores e inferiores do sistema nervoso central (SNC). A neurodegeneração resulta em fraqueza muscular progressiva, atrofia, fasciculações e, em última instância, paralisia e insuficiência respiratória, conduzindo ao óbito em um período geralmente de três a cinco anos após o surgimento dos primeiros sintomas (5).

A ELA familiar (ELA-F) corresponde a aproximadamente 10% dos casos e está associada a mutações hereditárias em genes como *SOD1*(Superoxide Dismutase 1), *C9orf72* (Chromosome 9 Open Reading Frame 72), *TARDBP* (TAR DNA – Binding Protein) e *FUS* (Fused in Sarcoma) (2,1).

No Brasil, as mutações mais frequentes são encontradas em *SOD1*, *TARDBP* e *FUS* (1). Esses genes desempenham funções essenciais na regulação do RNA, defesa antioxidante e homeostasia neuronal. Suas mutações resultam em acúmulo de proteínas anormais, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e degeneração dos neurônios motores (2).

Mutações em *SOD1* e *FUS* estão associadas ao início mais precoce, no entanto, a sobrevida para *SOD1* é variável, enquanto para *FUS* a progressão é rápida. Mutações em *C9orf72* são relacionadas com início mais tardio e possível comprometimento cognitivo. E em *TARDBP* a sobrevida é mais longa comparada a *FUS*, mas menor que *SOD1(2).*

A ELA esporádica representa cerca de 90% dos casos e não possui histórico familiar aparente. No entanto, até 14% dos casos esporádicos podem apresentar mutações encontradas na forma familiar, indicando que resulta da interação entre fatores genéticos de menor penetrância e ambientais (4,5).

Mutações em determinados genes podem intensificar vias de sinalização específicas; entretanto, os mecanismos fisiopatológicos que levam à morte neuronal são semelhantes e contribuem para o desenvolvimento de ambas as formas da doença, apesar das diferenças em seus fatores etiológicos (2).

A disfunção dos mecanismos epigenéticos também está envolvida na patogênese da ELA. A epigenética refere-se à regulação da expressão gênica independente de alterações na

sequência do DNA e é influenciada por fatores ambientais como exposição a toxinas, podendo explicar parte dos casos esporádicos de ELA (3,6).

As marcas epigenéticas são herdáveis e reversíveis, o que as torna alvos terapêuticos promissores. Enquanto o genoma contém o código para a produção de todas as proteínas, o epigenoma organiza essa informação, modulando sua acessibilidade de acordo com o contexto celular. Essa regulação envolve modificações bioquímicas da cromatina, como a metilação do DNA, alterações pós-traducionais em histonas, remodelamento da cromatina, além da ação de microRNAs e outros RNAs não codificantes.

Considerando a ausência de terapias efetivas para modificar o curso da ELA e a importância crescente da epigenética na patogênese da doença, o objetivo desse trabalho é avaliar potenciais tratamentos que tenham como alvo o epigenoma dos neurônios afetados, visando ao menos melhorar a qualidade de vida dos pacientes (3,5,6)

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo foi baseado em uma revisão de literatura na qual foram utilizados bancos de dados como Instituto Pubmed. Foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos, priorizando aqueles que abordam avanços clínicos, terapêuticos e moleculares relacionados à Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Ao decorrer da pesquisa foram utilizadas palavras-chaves tais como: Esclerose Lateral Amiotrófica; Neurônios Motores; Neurodegeneração; Epigenética; Terapias. Os critérios de inclusão consideraram estudos originais que apresentassem dados de forma objetiva e ordenada.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ELA é considerada uma doença multifatorial, que resulta de uma interação entre predisposição genética, a qual é representada por mutações em genes como *SOD1*, *C9orf72*, *TARDBP* e *FUS*, e fatores ambientais, entre eles a exposição a toxinas e metais pesados, e estilo de vida (2,5,6).

Apenas cerca de 10% dos casos são familiares, e mesmo nesses casos, fatores ambientais podem influenciar o início e a progressão da doença. Já os casos esporádicos são a maioria,

sugerindo que múltiplos fatores de risco, acumulados ao longo da vida, contribuem para o desenvolvimento da doença (1,2,5).

A hipótese de multietapas afirma que o desenvolvimento da ELA requer múltiplos "passos" ou eventos, que podem ser genéticos, ambientais ou ambos. Pacientes com mutações de alto impacto precisam de menos "passos" adicionais para manifestar a doença (9). Já na teoria do exposoma, o risco é influenciado pelo acúmulo de exposições ambientais ao longo da vida, que interagem com a genética individual (9).

As formas ELA-F e ELA-E compartilham mecanismos fisiopatológicos centrais, apesar de diferenças genéticas na origem da doença. Entre eles estão a agregação das proteínas TDP-43 (*TAR DNA-Binding Protein*), SOD1 e FUS, o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial, a excitotoxicidade por glutamato, a neuroinflamação e a disfunção do transporte axonal e autófago, todos eles culminando na morte neuronal (2,3,4,5).

O TDP-43 é uma proteína de ligação ao RNA extremamente conservada, codificada pelo gene *TARDBP*. É encontrada no núcleo das células e em sua função normal, tem controle do splicing alternativo (AS), processamento de microRNAs (miRNA), estabilidade e transporte de mRNA e reparo das fitas duplas de DNA. A proteína TDP-43 interage indiretamente com a cromatina, modulando a abertura e o fechamento de regiões gênicas e, consequentemente, influenciando a expressão de genes essenciais, como *SOD1*, *C9orf72*, *FUS* e o seu próprio gene, *TARDBP*.

Na ELA, ocorre sua deslocalização para o citoplasma, formando agregados fosforilados e ubiquitinados anormais com SOD1 *e* FUS, o que representa um marco patológico da ELA. Essas proteínas mal dobradas sequestram fatores essenciais, desregulam o metabolismo do RNA, prejudicam a função mitocondrial e ativam respostas tóxicas, levando à morte neuronal (3,6).

O estresse oxidativo resulta do acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais causam danos em proteínas, lipídios e DNA. Mutações em *SOD1* reduzem a capacidade antioxidante das células, enquanto agregados de TDP-43 e FUS aumentam a produção de EROs, criando um ciclo vicioso de dano celular. A disfunção redox é agravada por alterações do metabolismo do ferro devido à redução de ferritina (1,2,5).

A disfunção mitocondrial leva à redução da síntese de ATP, acúmulo de cálcio e aumento da geração de EROs. Além disso, agregados de TDP-43, SOD1 e FUS afetam a função mitocondrial e ativam vias apoptóticas (2,3,4).

A excitotoxicidade por glutamato (principal neurotransmissor excitatório do SNC) ocorre pelo excesso de glutamato extracelular, desencadeando à sobrecarga de cálcio nos neurônios motores. O aumento de cálcio ativa enzimas que danificam membranas, proteínas e DNA e contribui com o estresse oxidativo. Esse processo é agravado pela disfunção dos astrócitos, os quais se tornam ineficientes na captação de glutamato (5,6).

A ativação da micróglia e dos astrócitos causa a liberação de citocinas pró-inflamatórias e de EROs, amplificando o estresse oxidativo e o dano neuronal.

Alterações nos microtúbulos comprometem o transporte axonal, prejudicando a entrega de organelas e proteínas ao axônio. A disfunção da autofagia impede a remoção de agregados tóxicos e mitocôndrias danificadas, agravando a degeneração neuronal (3,5).

A desregulação do TDP-43 leva ao acúmulo da proteína codificada pelo gene VPS4B (*Vacuolar Protein Sorting 4 Homolog B*), prejudicando o transporte de vesículas dentro da célula e alterando a estrutura que, em condições normais, deveria controlar o crescimento dos dendritos e axônios, contribuindo para degeneração neural típica da doença (3).

3.1 ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA ELA

Diante desse cenário, o riluzol [6-(trifluorometoxi)-2-aminobenzotiazol] foi o primeiro tratamento aprovado para pacientes com ELA e permanece como terapia de referência. Seu mecanismo de ação está diretamente relacionado à redução da excitotoxicidade induzida pelo glutamato. O fármaco atua bloqueando canais de sódio pré-sinápticos, o que causa a diminuição da liberação excessiva de glutamato e aumento da sua recaptação por astrócitos via transportadores EAAT2 (Excitatory Amino Acid Transporter 2), responsáveis pela remoção do neurotransmissor da fenda sináptica.

Além disso, o medicamento também inibe, de forma não competitiva, os receptores pós-sinápticos AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato) e NMDA (N-metil-D-

aspartato), cuja hiperativação leva à morte neuronal e modula a neurotransmissão GABAérgica, principal via inibitória do SNC.

O riluzol é geralmente bem tolerado, embora possa causar astenia, náuseas, alterações gastrointestinais e elevação das enzimas hepáticas. Ensaios clínicos demonstraram que, após um ano de tratamento, o riluzol retarda significativamente a progressão da doença, enquanto estudos realizados na prática clínica de mundo real sugerem que o uso prolongado pode aumentar a sobrevida em até 19 meses (5).

O AMX0035 é um medicamento oral que combina dois compostos TUDCA (taurursodiol ou ácido tauroursodeoxicólico) e PB (fenilbutirato de sódio, sodium phenylbutyrate). Juntos, esses mecanismos de ação podem potencializar efeitos neuroprotetores na ELA, induzindo mudanças no metabolismo e na expressão gênica superiores às observadas quando administrados isoladamente. Essa combinação afeta genes relacionados à função mitocondrial, resposta de proteínas desdobradas (UPR, Unfolded Protein Response), tráfego intracelular, transporte nucleocitoplasmático, função imune inata, metabolismo de ácidos nucleicos e processamento de RNA (4).

O TUDCA é um ácido biliar secundário hidrofílico produzido pela conjugação da taurina com ácido ursodesoxicólico, sintetizado principalmente no fígado, mas também no cérebro. Atua como molécula de sinalização, ativando vias como NF-κB, MAPK, PI3K, ERK, PLCγ, PKA e AKT, além de funcionar como chaperona química, reduzindo o estresse do retículo endoplasmático (ER) causado por proteínas mal dobradas. Entre seus efeitos estão o bloqueio do apoptose, aumento da integridade mitocondrial, redução de EROs e modulação epigenética por meio da regulação de HDACs (desacetilases de histonas) e HATs (acetiltransferases de histonas). Em modelos animais de neurodegeneração, demonstrou efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores (4,6).

O PB, por sua vez, é um ácido graxo aromatizado metabolizado em fenilacetato e conjugado à glutamina, atuando como sumidouro de amônia. Assim como o TUDCA, também age como chaperona química, protegendo contra instabilidade proteica, melhorando o estresse do ER e modulando a UPR. Em modelos de camundongo transgênico *SOD1 G93A* de ELA familiar, o PB demonstrou benefícios como melhora da sobrevida, preservação da função

motora, aumento da acetilação de histonas e redução da perda de neurônios motores, gliose, agregados de ubiquitina e apoptose (4,6).

Esses mecanismos de ação embasaram ensaios clínicos como o estudo de Fase 2/3 CENTAUR, conduzido nos Estados Unidos com 137 participantes. O estudo demonstrou que pacientes tratados com AMX0035 apresentaram maior preservação da função motora avaliada pela escala ALSFRS-R, além de benefícios em força muscular, função respiratória e redução de hospitalizações.

Em um acompanhamento posterior, observou-se que os pacientes inicialmente tratados com o fármaco viveram, em média, 6,5 meses a mais em comparação ao grupo placebo. O medicamento foi considerado seguro e bem tolerado, com efeitos adversos principalmente gastrointestinais no início do tratamento (4).

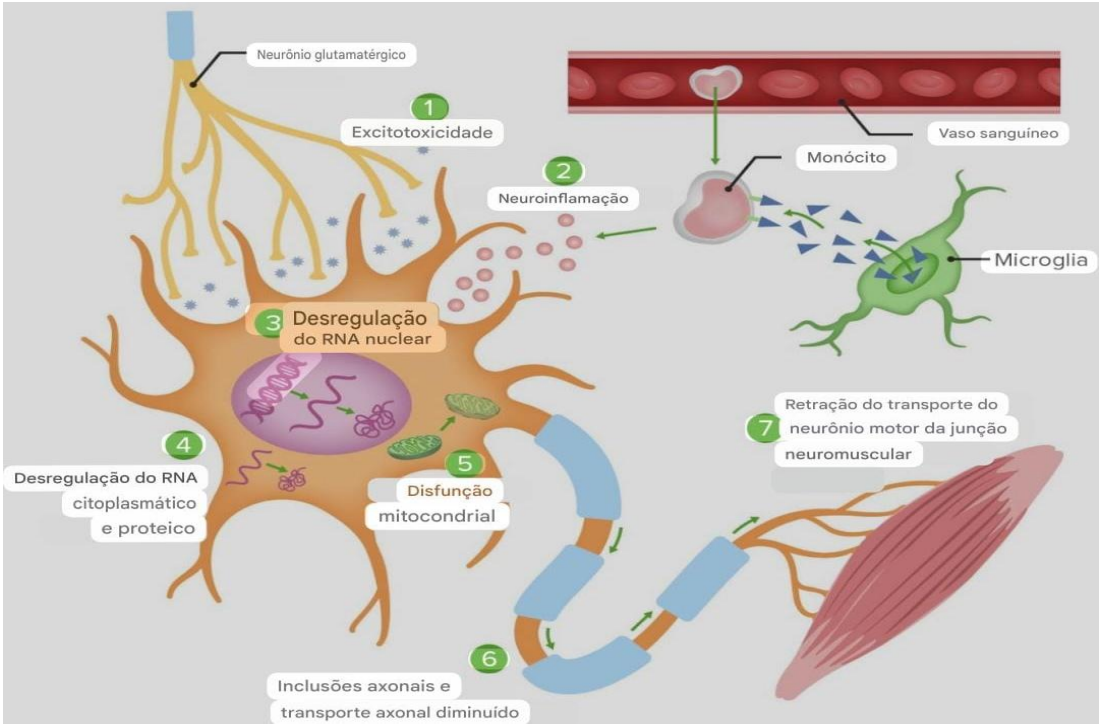
Com base nesses resultados, o AMX0035 foi aprovado em 2022 no Canadá (sob o nome ALBRIOZA) e nos Estados Unidos (como RELYVRIO), tornando-se uma nova opção terapêutica para pacientes com ELA, em adição aos tratamentos já disponíveis, como o riluzol (5).

3.2 O PAPEL DA EPIGENÉTICA NO DESENVOLVIMENTO DA ELA

Alterações epigenéticas, como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs, desempenham papel importante na ELA, afetando a expressão gênica de genes ligados a metabolismo, inflamação e sobrevivência neuronal (7,8).

A metilação de DNA é fundamental para determinar o destino da linhagem celular. A hipermetilação em promotores de genes geralmente silencia a expressão gênica, enquanto a metilação na região codificadora pode aumentar a transcrição. A metilação do DNA consiste na adição de um grupo metil ($-CH_3$) à citosina, em regiões CpG, regulando a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA. Esse processo é catalisado pelas enzimas DNA metiltransferases (DNMTs), sendo a DNMT1 responsável pela manutenção dos padrões de metilação durante a replicação, enquanto DNMT3A e DNMT3B realizam a metilação *de novo*. A DNMT3L atua como cofator regulador, e a remoção dessas marcas pode ser feita pelas enzimas TETs (*Ten-Eleven Translocation enzymes*), que promovem a desmetilação ativa (2).

Figura 1. Mecanismos patológicos na esclerose lateral amiotrófica. (a) Excitotoxicidade, (b) Neuroinflamação, (c) Desregulação do RNA nuclear, (d) Desregulação do RNA citoplasmático e proteico, (e) Disfunção mitocondrial, (f) Inclusões axonais e transporte axonal diminuído, (g) Retração do transporte do neurônio motor da junção neuromuscular.



Muitos dos genes hipo ou hipermetilados apresentaram alterações correspondentes na expressão gênica, indicando diminuição ou aumento de transcritos. Curiosamente, grande parte desses genes está relacionada a respostas imunes e inflamatórias. Entre os reguladores epigenéticos, a Dnmt3a tem sido associada a fenótipos dá ELA. Camundongos deficientes em Dnmt3a são hipoativos, apresentam desempenho inferior em testes de função neuromuscular e coordenação motora, além de exibirem redução no número de neurônios motores — alterações semelhantes às observadas em modelos murinos SOD1 de ELA (1).

A apoptose neuronal também foi associada ao aumento da atividade de Dnmt3a e de Dnmt1, bem como a níveis elevados de 5-metilcitosina.Esse padrão foi observado em células NSC-34, uma linha celular utilizada como modelo de neurônios motores, tratadas com camptotecina (modelo in vitro de degeneração neuronal), e em camundongos submetidos à

avulsão nervosa unilateral (modelo in vivo que reproduz aspectos da degeneração de neurônios motores observada na ELA).Notavelmente, a inibição da metilação com RG108 bloqueou a apoptose em neurônios cultivados e em modelos animais. Em conjunto, esses achados indicam que as enzimas dnmt1 e dnmt3a estão positivamente regulados no cérebro e na medula espinhal de pacientes com ELA (2).

Adicionalmente, Dnmt3a foi detectada nas mitocôndrias do SNC e do músculo esquelético de camundongos adultos selvagens, mas apresentou níveis significativamente reduzidos em camundongos *SOD1.* Esses animais também exibiram aumento da metilação do DNA mitocondrial, incluindo no gene *16S rRNA*, que codifica a subunidade ribossômica mitocondrial homônima. Paralelamente, foi observado aumento da mitofagia — degradação de mitocôndrias por autofagia — contribuindo para a degeneração neuronal (2).

Histonas são proteínas que empacotam e organizam o DNA celular. As modificações pós-traducionais (PTMs) das histonas desempenham um papel importante na regulação da expressão gênica, controlando a acessibilidade do DNA à maquinaria transcricional. As caudas N-terminais das histonas são fortemente modificadas com uma infinidade de frações químicas, incluindo mono-, di- e tri-metilação, acetilação, fosforilação, SUMOilação e ubiquitinação ocorrendo em uma variedade de resíduos. Entre essas, as mais estudadas são a metilação e a acetilação de histonas.

A metilação pode estar associada tanto à ativação quanto ao silenciamento gênico, dependendo do resíduo e do grau de metilação: por exemplo, H3K4me3 está ligado à ativação da transcrição, enquanto H3K9me3 e H3K27me3 estão associados ao silenciamento. Já a acetilação geralmente favorece a transcrição, pois neutraliza as cargas positivas das lisinas, abrindo a cromatina (eucromatina), enquanto a hipoacetilação compacta a cromatina (heterocromatina) e leva ao silenciamento (6).

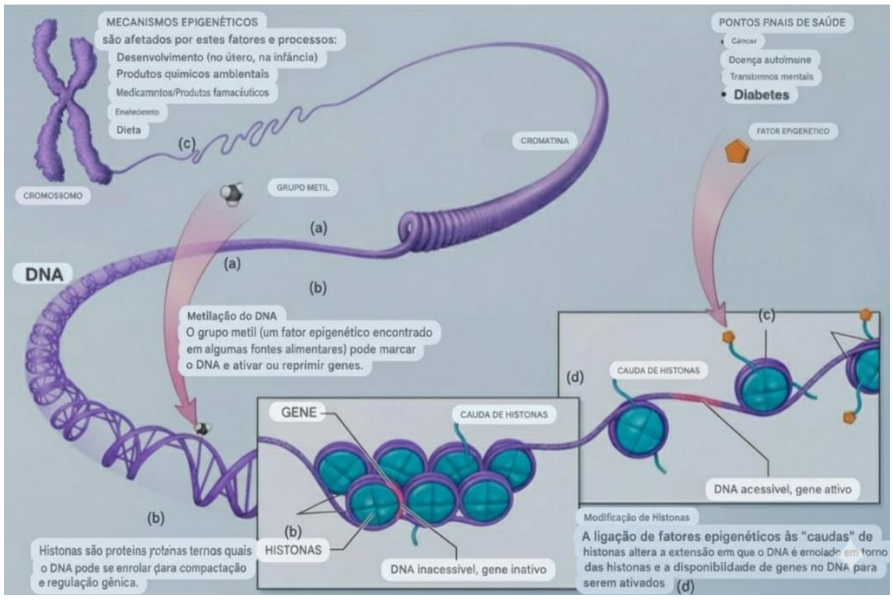
Essas modificações são catalisadas por enzimas específicas: HATs e HMTs (metiltransferases de histonas) adicionam marcas; HDACs e HDMs (desmetilases de histonashistone demethylases) removem; enquanto proteínas com domínios de reconhecimento, como bromodomínios (acetilação) e cromodomínios (metilação), atuam como "leitoras". Porém recentemente, foi estabelecido que essas modificações compreendem um

verdadeiro “código de histona”, que pode ser “escrito”, “apagado” e “lido” por diferentes proteínas (6).

Além disso, as PTMs de histona podem afetar umas às outras por meio de “conversa cruzada”, adicionando complexidade ao controle epigenético da expressão gênica.

Os microRNAs (miRNAs) são pequenos RNAs não codificantes, com cerca de 22 nucleotídeos, que regulam a expressão gênica pós-transcricionalmente. Em geral, eles se ligam à região 3'-não traduzida (3’UTR) do mRNAs, promovendo sua degradação quando há complementaridade extensa ou, em casos de pareamento parcial, reprimindo a tradução do transcrito.

Figura 2. Mecanismos epigenéticos na regulação gênica. (a) Metilação do DNA, (b) Modificação de histonas, (c) Fatores epigenéticos ambientais (desenvolvimento, dieta, envelhecimento, produtos químicos e fármacos), (d) Alterações na acessibilidade do DNA e ativação/repressão de genes.



Estudos mostram que, na ELA, há uma diminuição global nos níveis de miRNAs na medula espinhal. Quando comparados a controles saudáveis, cerca de 90 miRNAs foram identificados como desregulados. Esses miRNAs têm como alvos mRNAs envolvidos em

processos críticos como morte celular, resposta imune e desenvolvimento cerebral, sugerindo que sua desregulação pode contribuir para a etiologia da doença (2).

O AMX0035 também reprograma o epigenoma, pois o PB inibe a HDAC. Ao inibir HDACs, o fenilbutirato aumenta a acetilação de histonas, promovendo a abertura da cromatina e facilitando a expressão de genes protetores e antiapoptóticos (9). Essa modulação epigenética pode reverter silenciamento gênico patológico, influenciar a expressão de genes envolvidos na sobrevivência neuronal e modular respostas inflamatórias. Em modelos celulares, AMX0035 alterou o metabolismo de S-adenosilmetionina, um doador de grupos metil essenciais para metilação de DNA e histonas (10).

4 CONCLUSÃO

O cenário patológico dá ELA é complexo, envolvendo múltiplos mecanismos, disfunções genéticas e epigenéticas, além de alterações proteicas, especialmente da TDP-43, que culminam na degeneração dos neurônios motores. A reprogramação epigenética desempenha papel central no desenvolvimento e progressão da doença, integrando fatores genéticos e ambientais. Os tratamentos atuais, como o riluzol, oferecem benefícios moderados na progressão da doença, mas permanecem limitados, sem reverter os danos neuronais. Novas abordagens terapêuticas, como o AMX0035 e estratégias direcionadas à regulação epigenética da TDP-43, apresentam potencial promissor, oferecendo alternativas menos agressivas e com maior efeito neuroprotetor.

5 REFERÊNCIAS

1. Chadi, G., Maximino, J., Jorge, F., De Borba, F., Gilio, J., Callegaro, D., Lopes, C., Santos, S., & Rebelo, G. (2017). Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 18, 249 - 255. https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1254245.
2. Shiryaeva, O., Tolochko, C., Alekseeva, T., & Dyachuk, V. (2025). Targets and Gene Therapy of ALS (Part 1). International Journal of Molecular Sciences, 26. https://doi.org/10.3390/ijms26094063

3. Gimenez J, Spalloni A, Cappelli S, Ciaiola F, Orlando V, Buratti E, Longone P. Facetas epigenéticas do TDP-43 e suas implicações neurodegenerativas. *Revista Internacional de Ciências Moleculares.* 2023; 24(18):13807. https://doi.org/10.3390/ijms241813807

4. Fels, Jasmine A; Dash, Jalia; Leslie, Kent; Manfredi, Giovanni; Kawamata, Hibiki. Efeitos do PB-TURSO na paisagem transcricional e metabólica de fibroblastos de ELA esporádica. Wiley Online Library. 2022; https://doi.org/10.1002/acn3.51648

5. Tzeplaeff L, Wilfling S, Requardt MV, Herdick M. Estado atual e direções futuras na terapia dá ELA. *Células.* 2023; 12(11):1523. https://doi.org/10.3390/cells12111523

6. Bennett SA, Tanaz R, Cobos SN, Torrente MP. Epigenetics in amyotrophic lateral sclerosis: a role for histone post-translational modifications in neurodegenerative disease. Transl Res. 2019 Feb; 204:19-30. doi: 10.1016/j.trsl.2018.10.002. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30391475; PMCID: PMC6331271.

7. De Oliveira Reis, A., Figalo, L., Orsini, M., & Lemos, B. (2023). The implications of DNA methylation for amyotrophic lateral sclerosis.. Anais da Academia Brasileira de Ciencias, 95 suppl 2, e20230277 . https://doi.org/10.1590/0001-3765202320230277. Bennett, S., Tanaz, R., Cobos, S., & Torrente, M. (2019).

8. Epigenetics in amyotrophic lateral sclerosis: a role for histone post-translational modifications in neurodegenerative disease. Translational Research, 204, 19–30. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.10.002.

9. Jiang, J., Wang, Y., & Deng, M. (2022). New developments and opportunities in drugs being trialed for amyotrophic lateral sclerosis from 2020 to 2022. Frontiers in Pharmacology, 13. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1054006.

10. Fels, J., Dash, J., Leslie, K., Manfredi, G., & Kawamata, H. (2022). Effects of PB-TURSO on the transcriptional and metabolic landscape of sporadic ALS fibroblasts. Annals of Clinical and Translational Neurology, 9, 1551 - 1564. https://doi.org/10.1002/acn3.51648.