

# Molekulární a buněčná biologie amyotrofické laterální sklerózy

**RNDr. Kateřina Klíčová, prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA**

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je vážné progresivní onemocnění charakterizované změnami centrálních a periferních motorických neuronů. Z důvodu degenerace a zániku motoneuronů postupně dochází ke svalové slabosti a atrofii. ALS je stále častěji považována za multisystémové onemocnění. Pochopení patogeneze ALS je důležité pro vývoj účinných terapeutických přístupů. Cílem tohoto článku je identifikovat a shrnout vybrané molekulární a buněčné mechanismy, které se podílí na patogenezi ALS – mitochondriální dysfunkce, aberantní metabolismus RNA, oxidační stres, a dále také molekulární přístupy k léčbě.

**Klíčová slova:** amyotrofická laterální skleróza, onemocnění motoneuronu, mitochondriální dysfunkce, aberantní metabolismus RNA, molekulární přístupy k léčbě.

## Molecular and cellular biology of amyotrophic lateral sclerosis

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a severe progressive disease characterized by changes in upper and lower motor neurons. Due to degeneration and extinction of motoneurons, muscle weakness and atrophy gradually occur. ALS is increasingly considered a multisystem disease. Understanding the pathogenesis of ALS is important for the development of effective therapeutic approaches. The aim of this article is to identify and summarize selected molecular and cellular mechanisms involved in the pathogenesis of ALS - mitochondrial dysfunction, aberrant RNA metabolism, oxidative stress, as well as molecular approaches to treatment.

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, motoneuron disease, mitochondrial dysfunction, aberrant RNA metabolism, molecular approaches to treatment.

## Úvod

Amyotrofická laterální skleróza (ALS), též známá jako motor neuron disease (MND), Charcotova choroba nebo Lou Gehrigova choroba, je způsobena progresivní degenerací motorických neuronů (Wijesekera et Leigh, 2009). ALS poprvé pozoroval Charles Bell v roce 1830, ale plně ji popsal a pojmenoval Jean-Martin Charcot v roce 1874 (Mathis et al., 2017). ALS je fatální onemocnění charakterizované degenerativními změnami centrálních a periferních motorických neuronů, progresivní asymetrickou slabostí a atrofií svalů břišních, bulbárních, hrudních a svalů končetin. ALS je také považována

za multisystémovou degeneraci s dalšími příznaky, jako jsou kognitivní porucha, spasticita, extrapyramidové rysy nebo posturální abnormality (Mathis et al., 2016). Pacienti pociťují nejen příznaky progresivní svalové atrofie a slabosti, ale i zvýšenou únavu a problémy s polykáním. Progresivní funkční deficit má za následek ztrátu soběstačnosti. Medián přežití se pohybuje v rozmezí 2–4 let od nástupu onemocnění a pouze 5–10 % pacientů přežívá déle než 10 let. Ačkoliv se jedná o relativně vzácné onemocnění, tak osobní, společenská a ekonomická zátěž, kterou představuje, je značná (Chió et al., 2013). K rizikovým faktorům ALS patří především

vyšší věk, mužské pohlaví a rodinná anamnéza (Ingre et al., 2015). Většina pacientů umírá na komplikace související s onemocněním, jako je respirační selhání.

V 90–95 % případů hovoříme o sporadické ALS, kdy je příčina neznámá. Pouze 5–10 % případů je spojeno se známými genetickými mutacemi (familiární typ). Nejběžnější mutace se nacházejí v genech *C9orf72*, *SOD1*, *FUS* nebo *TARDBP* (Obrador et al., 2020). ALS se obvykle projevuje jako slabost v končetinách (spinální) nebo potížemi s mluvením a polykáním (bulbární) (Longinetti et Fang, 2019). Incidence a prevalence ALS stoupá v různých částech světa. Odhadovaný výskyt