

v Evropě je 2,2/100 000 obyvatel/rok. Další populační studie zaznamenaly nejvyšší výskyt ve východní Asii 0,89/100 000 obyvatel/rok a v jižní Asii 0,79/100 000 obyvatel/rok (Logroscino et Picinnini, 2019).

Přežití pacientů závisí na několika faktorech – klinický fenotyp, věk při nástupu onemocnění, pohlaví, časná přítomnost respiračního selhání, ztráta hmotnosti a léčba Riluzolem (jediný chorobu modifikující lék schválený pro ALS). Diagnostika je založena především na klinickém vyšetření a elektromyografickém vyšetření (EMG). Klinická kritéria pro diagnostiku ALS byla stanovena v roce 1994 (kritéria El Escorial), následně byla revidována a od roku 2008 jsou k diagnostice využívána Awaji-Shima kritéria, která jsou senzitivnější (Mathis et al., 2017; Wijesekera et Leigh, 2009).

V současnosti neexistuje žádný definitivní diagnostický test nebo biomarker pro ALS a lékaři spoléhají především na klinická kritéria. Vývoj nových biomarkerů pro sledování progresu ALS je příslibem zdokonalení designu terapeutických studií a lepší pochopení často nepředvídatelné progresu onemocnění (Kiernan et al., 2011). Slibným diagnostickým a prognostickým markerem pro ALS by mohl být pNF-H, jehož zvýšené hladiny v mozkomíšním moku byly zaznamenány u pacientů s touto diagnózou (Ganesalingam et al., 2013; Kaiserová et al., 2017).

S ALS jsou spojeny mutace ve více než 30 genech, avšak ty vysvětlují pouze 20 %

všech případů. Molekulární funkce těchto genů implikují širokou škálu buněčných procesů v patologii ALS. Pochopení těchto procesů může poskytnout vodítka k běžným molekulárním mechanismům jak u familiárních, tak sporadických forem ALS a mohly by být klíčem k vývoji účinných terapeutických přístupů (Le Gall et al., 2020). Cílem tohoto článku je identifikovat a shrnout vybrané molekulární mechanismy, které byly zkoumány u ALS – mitochondriální dysfunkce, aberantní metabolismus RNA a další.

## Molekulární a buněčné mechanismy ALS

ALS je stále častěji považována za multisystémové onemocnění. Změny v buněčných procesech mohou být přítomné nejen v motorických neuronech samotných, ale i v dalších buněčných populacích, jako jsou periferní, zánětlivé a gliové buňky. Například astrocyty a mikroglie se podílejí na uvolňování prozánětlivých mediátorů, které vedou k chronickému zánětu neuronů a toxicitě motorických neuronů (Le Gall et al., 2020).

Patogenní mechanismy u ALS fungují prostřednictvím vzájemně souvisejících molekulárních a genetických drah (Kiernan et al., 2011). K navrhovaným mechanismům se řadí (Obr. 1):

- nukleocytoplazmatické transportní defekty a změna transportu RNA molekul a RNA vazebných proteinů a aberantní metabolismus RNA,

- nesprávná lokalizace proteinů vázajících RNA včetně TDP-43 a FUS v cytoplasmě a následná změna transkripce a sestřihu,
- agregující proteiny včetně TDP-43 se hromadí v cytoplasmě a narušují proteostázu,
- zhoršená reparace DNA (geny podílející se na reparaci DNA a zároveň spojeny s ALS – *FUS*, *TARDBP*, *TAF15*, *SETX*, *EWRS1*),
- mitochondriální dysfunkce vede ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku (ROS) a je považována za iniciační faktor u ALS, s mitochondriemi interaguje také několik proteinů spojených s ALS (*SOD1*, *TDP-43*, *FUS*),
- porucha axonálního transportu,
- akumulace neurofilament; dezorganizace cytoskeletu,
- zhoršený vezikulární transport (geny spojené s vezikulárním transportem a zároveň spojeny s ALS – *OPTN*, *VAPB*, *CHMP2B*, *UNC13A*), který má za následek akumulaci proteinů,
- sekrece zánětlivých proteinů aktivovaných mikroglie vedoucí k neurozánětu a neurotoxické aktivaci astrocytů,
- excitotoxicita a dysfunkce oligodendrocytů (Mejzini et al., 2019).

## Mitochondriální dysfunkce

Mitochondrie plní v buňce řadu důležitých funkcí včetně energetického metabolismu, biosyntézy lipidů, homeostázy vápníku a apoptózy. S mitochondriální dysfunkcí se setkáváme u řady neurodegenerativních onemocnění. Mitochondrie hrají klíčovou roli v přežití buněk. Předpokládá se, že narušení jejich struktury, dynamiky a bioenergetiky je zapojeno také do patogeneze ALS (Smith et al., 2019). Kvůli vysokým energetickým nárokům jsou neurony obzvláště náchylné vůči dysfunkčnosti mitochondrií. Rozsáhlé poškození mitochondrií má za následek odumírání buněk, protože již nemohou produkovat dostatek energie. V centrálním nervovém systému (CNS) je dostatečná dávka energie, která je nutná pro přežití a excitabilitu neuronů většinou závislá právě na mitochondriálních zdrojích. K mitochondriální dysfunkci přispívají mutace v mitochondriální DNA, narušení transkripce a změněná dynamika mitochondrií. V patogenezi ALS může hrát roli snížená mitochondriální kapacita  $Ca^{2+}$ , změněná distribuce

**Obr. 1.** Navrhované patogenní mechanismy u ALS (vytvořeno podle Mejzini et al., 2019)

