

axonálních mitochondrií, abnormální morfologie mitochondrií, zvýšená produkce ROS a deficit produkce ATP v CNS. Léčba zaměřená na základní mitochondriální procesy vykazuje velký potenciál (Golpich et al., 2017).

Oxidační stres

Oxidační stres (OS) je důsledkem nerovnováhy mezi produkcí a eliminací ROS. Gliové a infiltrované imunitní buňky jsou považovány za hlavní producenty ROS v patologických stavech CNS. Ačkoliv se nevěří, že ROS způsobuje ALS, pravděpodobně zhoršuje její progresi. OS může být zvýšen u familiární i sporadické ALS a může ovlivnit mitochondriální funkci, zhoršit stres endoplazmatického retikula, a také ovlivnit mechanismy homeostázy proteinů, což vede k poškození buněk a ztrátě neuronů (Le Gall et al., 2020; Obrador et al., 2020).

Aberantní metabolismus RNA

V souvislosti s ALS byla pozornost zaměřena také na dysregulaci RNA jako klíčového mechanismu. Důležitou roli v patofyziologii neurodegenerativních onemocnění (zejména ALS, Alzheimerovy choroby, frontotemporální demence) hraje odpověď metabolismu RNA na stres. Proteiny vázající RNA (RNA binding protein – RBP) řídí využití mRNA během stresu částečně prostřednictvím tvorby organel bez membrán, tzv. stresových granulí (SG). Mnoho těchto proteinů obsahuje prionové domény, které se podílí na tvorbě a dynamice SG, jedná se o komplexy RNA/protein vznikající pod buněčným stresem, které jsou schopny bránit translaci specifických mRNA (neesenciálních transkriptů a proapoptických proteinů), a tím usnadňují přežití buněk, pokud jsou vystaveny stresu. Chronický stres spojený se stárnutím vede ke vzniku chronických perzistentních SG, které pravděpodobně působí jako ohnisko pro agregaci proteinů souvisejících s onemocněním. Předpokládá se, že také prionové domény hrají důležitou roli v reverzibilním sestavení SG. V souvislosti s ALS vzrostl zájem o zapojení SG do její patogeneze. Terapeutické přístupy inhibující akumulaci SG chrání před progresí onemocnění-

ní na zvířecích modelech (Mejzini et al., 2019; Wolozin et Ivanov, 2019).

Genetické faktory

V souvislosti s ALS bylo identifikováno velké množství genetických faktorů, které zvyšují náchylnost nebo ovlivňují rychlost progresu nemoci. Až 10 % případů ALS je přenášeno v rámci rodin (familiární typ), většinou jsou zděděny autosomálně dominantním způsobem, často s vysokou penetrací. První gen spojený s ALS byl popsán v roce 1993 a jednalo se o gen *SOD 1*. Při použití přísných kritérií je možné vytvořit seznam genů, jejichž mutace se jednoznačně podílejí na patogenezi ALS. Tyto geny mění proteostázu a kontrolu kvality proteinů, narušují aspekty stability, funkce a metabolismu RNA, narušují dynamiku cytoskeletu v axonu. Na základě sekvenování DNA u sporadických případů ALS bylo u 1–3 % pacientů zjištěna misense mutace *SOD 1* a dalších 5 % bylo způsobeno intronickou expanzí v *C9ORF72* (Taylor et al., 2017).

Molekulární přístupy k léčbě

ALS je nevléčitelné onemocnění, avšak pokroky v genové terapii otevírají novou perspektivu léčby. Pozornost byla upřena na léčiva cílená na RNA se dvěma hlavními zkoumanými strategiemi, kterými jsou krátká interferující RNA (siRNA) a antisense oligonukleotidy (AO). siRNA lze použít k downregulaci exprese cílových genů, ke kterým jsou komplementární, prostřednictvím interakcí s RNA-indukovaným umlčovacím indexem. Přestože již bylo provedeno několik preklinických výzkumů o použití k cílení genů ALS, žádný z nich doposud nedosáhl klinických studií. Přístupy genové terapie zahrnující dodání AO do CNS jsou testovány v klinických studiích u pacientů s mutacemi v *SOD1* nebo *C9orf72*. AO se mohou navázat na RNA a změnit genovou expresi prostřednictvím několika různých mechanismů. Mohou být použity k obnovení či snížení exprese proteinu nebo k modifikaci produkce izoforem proteinu prostřednictvím strategií sestřihu. Léčba neurodegenerativních onemocnění pomocí AO může být v tomto ohledu výhodná, protože

AO lze podávat přímo do CNS intratékálněm podáním. AO mohou být slibné pro budoucí terapeutický vývoj pro podskupiny pacientů s ALS (Mejzini et al., 2019; Cappella et al., 2019).

Jak bylo již zmíněno, RBP hrají klíčovou roli v patogenezi ALS. Mutace v proteinu obsahujícím valosin (VCP/p97) způsobuje ALS a vykazuje chybnou lokalizaci RBP, příčinou je změněná funkce D2 ATPázové domény VCP. Ve studii Harley et al. (2021) inhibice domény D2 ve VCP mutantních motorických neuronech dokázala zvrátit nesprávnou lokalizaci TDP-43 a FUS. Jedná se o zajímavou možnost využití inhibitorů VCP D2 ATPázy při léčbě ALS související s VCP. Inhibitory VCP však mohou narušit buněčnou homeostázu a v budoucích studiích bude důležité optimalizovat terapeutickou dávku (Harley et al., 2021).

Závěr

Patofyziologie neurodegenerativních onemocnění může vycházet ze zranitelnosti v buněčném metabolismu. ALS je jedním ze závažných neurodegenerativních onemocnění. Diagnostika ALS je především v počátcích onemocnění složitá. Pochopení molekulárně genetických mechanismů této choroby je důležité k identifikaci budoucích vhodných diagnostických a prognostických biomarkerů, a také biomarkerů vhodných k monitoraci odpovědi pacientů na terapii.

Seznam zkratek

- ALS – amyotrofická laterální skleróza
- AO – antiense oligonukleotid
- ATP – adenosin trifosfát
- CNS – centrální nervový systém
- EMG – elektromyografické vyšetření
- MND – motor neuron disease
- OS – oxidační stres
- RBP – RNA biding protein
- ROS – reaktivní formy kyslíku
- SG – stress granule

Podpořeno z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt ENOCH (reg.č. : CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16_019/0000868).

LITERATURA

1. Cappella M, Ciotti Ch, Cohen-Tannoudji M, Biferi MG. Gene therapy for ALS – a perspective. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4388.
2. Ganesalingam J, An J, Bowser R, Andersen PM, Shaw CH. pNfH is a promising biomarker for ALS. *Amyotroph Lateral*

Scler Frontotemporal Degener. 2013;14(2):146-9.

3. Golpich M, Amini E, Mohamed Z, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in neurodegenerative diseases: pathogenesis and treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(1):5-22.

4. Harley J, Hagemann C, Serio A, Patani R. TDP-43 and FUS mislocalization in VCP mutant motor neuron sis reversed by pharmacological inhibition of the VCP D2 ATPase domain. *Brain Commun.* 2021;3(3):166.