

HODNOTENIE RESPIRAČNEJ KAPACITY MITOCHONDRÍI U PACIENTOV SO SKLERÓZOU MULTIPLEX

Assessment of mitochondrial respiratory capacity in patients with multiple sclerosis

Nina KOVÁČIKOVÁ^{1,2}, Andrea IŽARIK VEREŠPEJOVÁ^{1,3}, Martin KOLÍSEK^{1,3}, Egon KURČA^{1,2}, Ema KANTOROVÁ^{1,2}

¹JLF UK v Martine, UK v Bratislave, dekanka prof. MUDr. A. Čalkovská, DrSc.

²Neurologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin, prednosta prof. MUDr. E. Kurča, PhD., FESO

³Martinské centrum pre biomedicínu, riaditeľka prof. RNDr. E. Halašová, PhD.

Abstrakt

Skleróza multiplex (SM) je autoimunitné ochorenie spôsobujúce demyelinizáciu centrálného nervového (CNS) systému, prevažne bielej hmoty, ktoré postupne vedie k sekundárnej neuroaxonálnej degenerácii nezávislej od prvej autoimunitnej reakcie. Samotná patofyziológia SM nie je presne známa. Na základe výsledkov doterajších štúdií sa ukazuje, že významnú úlohu má práve mitochondriálna dysfunkcia, ktorá je prítomná už na začiatku ochorenia a pretrváva počas celého jeho priebehu. Dysfunkčné mitochondrie významne prispievajú k poškodeniu, až úplnej strate axónov a neurónov v CNS. Práve preto lepšie pochopenie príčin a dôsledkov narušenej funkcie mitochondrií vytvára základ pre vývoj nových terapeutických možností v liečbe SM (obr. 1, lit. 31). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: skleróza multiplex, demyelinizácia, neurodegenerácia, mitochondrie.

Lek Obz 2025, 74 (11): 407-412

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that causes demyelination of the central nervous system (CNS), primarily affecting the white matter. This process gradually leads to secondary neuroaxonal degeneration that occurs independently of the initial autoimmune response. The exact pathophysiology of MS is not yet fully understood. However, based on current research findings, mitochondrial dysfunction appears to play a significant role. It is present from the onset of the disease and persists throughout its course. Dysfunctional mitochondria contribute substantially to the damage and eventual loss of axons and neurons in the CNS. Therefore, a deeper understanding of the causes and consequences of impaired mitochondrial function forms the basis for the development of new therapeutic strategies in the treatment of MS (Fig. 1, Ref. 31). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: multiple sclerosis, demyelination, neurodegeneration, mitochondria.

Lek Obz 2025, 74 (11): 407-412

Úvod

Skleróza multiplex (SM) je chronické autoimunitné ochorenie centrálného nervového systému (CNS), ktoré je jednou z najčastejších príčin neurologického postihnutia u mladých dospelých. SM je charakterizovaná ložiskovými oblasťami demyelinizácie prevažne bielej hmoty CNS, ktoré vedú k sekundárnej neuroaxonálnej degenerácii. Prvé príznaky SM sa zvyčajne objavujú medzi 20. a 40. rokom života a zahŕňajú poruchy citlivosti, optickú neuritídu a slabosť končatín. Približne u polovice pacientov neurologický deficit progreduje tak, že do 15 rokov od určenia diagnózy potrebujú pomoc pri chôdzi a asistenciu pri bežných každodenných aktivitách. S postupom ochorenia sa objavujú ďalšie príznaky, ako únava, poruchy močenia a kognitívne poruchy. V závislosti od priebehu klinických príznakov možno rozlíšiť tri odlišné subtypy sklerózy multiplex (1, 2). Relaps-remitujúcu formu SM (RRSM), ktorá sa vyskytuje

v približne 80 % prípadov, pacienti trpia jasne ohraničenými obdobiami neurologických ťažkostí (relapsov), po ktorých nasleduje čiastočné zotavenie (remisia). Približne u 65 % pacientov s RRSM ochorenie postupne prejde do sekundárne progresívnej formy SM (SPSM), ktorá je charakterizovaná trvalým a postupujúcim neurologickým zhoršovaním bez prítomnosti relapsov. Posledný typ je primárne progresívna SM (PPSM), ktorá je prítomná približne u 20 % všetkých pacientov a prejavuje sa progresívnym priebehom už od začiatku ochorenia (2). Patofyziológia SM zahŕňa viacero zložiek, ako zápal, demyelinizácia, remyelinizácia, neurodegenerácia a tvorbu gliózných jaziev v mieche a mozgu (3). V súčasnosti je známe, že zápalová fáza spojená s relapsami je v rôznej miere sprevádzaná simultánnou progresívnou fázou ochorenia, ktorá vedie k degenerácii nervového tkaniva (4). Neuropatologické štúdie ukázali, že fokálne demyelinizačné plaky CNS, typické pre akútne

a relapsujúce formy SM, vznikajú inváziou buniek získanej imunity (aktívnymi T- a B-lymfocytmí) a ich zápalovým pôsobením. Dochádza k proliferácii a dysregulácii prozápalových T-lymfocytov (Th1 a Th17), ako aj k aktivácii B-buniek a sekrécii zápalových cytokínov (2). Zároveň sa však v rôznej miere pripája aj nekontrolovaná aktivácia vrodenej imunity, mikroglie a astrocytov, nasledovaná pomalou akumuláciou B- a T-lymfocytov v kortiko-subkortikálnej oblasti (4). Aktivácia mikroglie a astrocytov sa v súčasnosti považuje za hlavný mechanizmus zodpovedný za neurodegeneratívne procesy (5). Pre SM je typický chronický „tlejúci“ zápalový proces, na ktorom sa podieľajú všetky opísané mechanizmy. Preto je takmer nemožné dosiahnuť stav bez zápalovej aktivity, alebo „no evident inflammatory disease activity“ (NEIDA) (6). V praxi sa stretávame s progresiou neurologického deficitu, ktorá nenadväzuje na klinický relaps, alebo „progression independent of relapses“ (PIRA), čo vysvetľujeme pretrvávajúcou zápalovou aktivitou a chronickou aktiváciou mikroglíí (6, 7). „Respiračný výbuch“ imunitných buniek počas zápalovej fázy vedie k zvýšenej produkcii reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a dusíka (RNS), čo sa považuje za jeden z faktorov mitochondriálnej dysfunkcie spojenjej so SM (3). Mitochondrie zastávajú v bunke viaceré funkcie, jednou z nich je aj tvorba bunkovej energie, preto sa predpokladá, že narušenie produkcie ATP, a tým energetického metabolizmu bunky môže prispievať k únave a svalovej slabosti, ktoré sa vyskytujú ako jeden z prvých príznakov u pacientov so SM (3).

V našej práci sme sa zamerali na mitochondrie a zhodnotenie, akú úlohu majú mitochondrie v tomto procese.

Mitochondrie

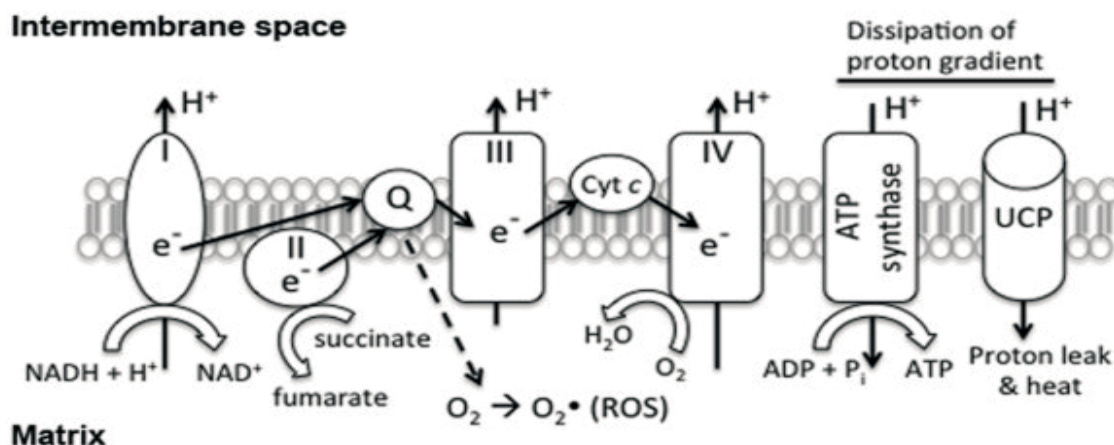
Mitochondrie sú kľúčové organely, v eukaryotických bunkách, ktoré regulujú viaceré funkcie nevyhnutné na udržiavanie bunkovej homeostázy. Okrem svojej úlohy v regulačných dráhach apoptózy a udržiavaní vápnikovej rovnováhy je ich hlavnou funkciou produkcia ATP prostredníctvom oxidačnej fosforylácie. Funkčnosť mitochondrií vo všeobecnosti závisí od dvoch dôležitých

zložiek, a to respiračnej kapacity a miery prepojenia medzi oxidáciou energetických substrátov a oxidačnou fosforyláciou (8). Produkcia ATP závisí od piatich špecializovaných komplexov nachádzajúcich sa na vnútornej membráne mitochondrií. Tieto komplexy sú komplex I – NADH (ubichinón oxidoreduktáza), komplex II – sukcinátdehydrogenáza, komplex III – cytochróm bc₁, komplex IV – cytochróm c oxidáza a komplex V – ATP-syntáza. ATP sa tvorí počas oxidačnej fosforylácie (OXPHOS) prostredníctvom cyklu kyseliny trikarboxylovej (TCA) v mitochondriálnom matrice a prostredníctvom elektrónového transportného reťazca (ETS) pozdĺž vnútornej mitochondriálnej membrány (9, 10). Pri SM dochádza hlavne k poruche funkcie faktora I, III a IV. Ďalšou úlohou mitochondrií je produkcia ROS, ktoré majú dôležitú úlohu v bunkovej signalizácii. Ak však miera produkcie ROS presiahne antioxidačnú kapacitu bunky, môže dôjsť k oxidačnému stresu a rozsiahlemu poškodeniu dôležitých bunkových zložiek (1). ROS a RNS, ktoré vznikajú pri oxidačnom výbuchu aktivovaných mikroglíí a makrofágov, sú pravdepodobne hlavnými pôvodcami mitochondriálneho poškodenia vo vnútri axónov. Pretože tieto molekuly priamo inhibujú dýchací reťazec (1) (obr. 1).

Patofyziológia

Mitochondrie sú esenciálne vnútrobunkové organely, ich poškodenie pri SM môže byť spôsobené uvoľňovaním ROS, aktivovanými mikrogliami alebo axoplazmatickým hromadením vápnika (Ca²⁺), ktoré vzniká v dôsledku iónovej nerovnováhy v chronicky demyelinizovaných axónoch (11). Preto môže difúzna mitochondriálna dysfunkcia, ktorá vzniká ako sekundárny dôsledok procesov spojených so SM viesť k nedostatočnej tvorbe energie a vnútrobunkovej dysregulácii. Táto dysfunkcia je obzvlášť škodlivá pre neuróny vzhľadom na ich jedinečnú predĺženú morfológiu a závislosť od ATP pri šírení elektrických signálov, udržiavaní iónových gradientov a zabezpečovaní anterogradného a retrogradného transportu pozdĺž axónov (1). Jednou z teórií poruchy transportu je, že mitochondriálna dysfunkcia pri SM môže byť sprostredkovaná patologickým otvorením

Obrázok 1. Schéma oxidačnej fosforylácie na vnútornej mitochondriálnej membráne. https://www.researchgate.net/figure/Simplified-diagram-of-oxidative-phosphorylation-and-involvement-of-uncoupling-proteins_fig1_233847870



pórov na mitochondriálnej membráne, čo vedie k zvýšenej permeabilite. Póry sa prechodne otvárajú ako odpoveď na určité podnety, napr. Ca^{2+} , ROS a RNS, čo následne vedie k narušeniu produkcie ATP, poruche funkcie Na^+/K^+ -ATP-ázy a následnej strate mitochondriálneho membránového potenciálu, a narušeniu rovnováhy iónových gradientov. Tento celý proces vedie k hromadeniu Na^+ v cytoplazme neurónu. To prinúti $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výmenný kanál prenášať Ca^{2+} dovnútra bunky. Zvýšenie hladiny vnútroaxonálneho vápnika aktivuje vápnik závislé cysteínové proteázy (kalpaíny), čo vedie k narušeniu cytoskeletu, čím sa aktivuje Ca^{2+} -závislá apoptotická kaskáda. Navyše absencia tohto kanála, ktorá môže byť spôsobená jeho rozkladom kalpaínmi, bráni odstráneniu vápnika z axónu a ešte viac zhoršuje vápnikovú nerovnováhu v chronicky demyelinizovaných axónoch. To podporuje expanziu matrixu, opuch mitochondrií a následne prasknutie membrány, čo vedie k uvoľneniu cytochrómu c do cytoplazmy a nakoniec k smrti bunky (11, 2). Degenerácia axónov sprostredkovaná vápnikom, ktorá je pravdepodobne dôsledkom poškodenia mitochondrií, bola navrhnutá ako hlavná príčina axonálneho poškodenia (12). Zvýšená produkcia ROS po inhibícii komplexov respiračného reťazca mitochondrií sa tiež spája s degeneráciou axónov. Mitochondriálne ROS môžu spôsobiť oxidačné poškodenie samotných komplexov respiračného reťazca. Axóny s presunutými sodíkovými kanálmi sú obzvlášť zraniteľné voči oxidačnému stresu, následnému energetickému deficitu a poruche vápnikovej rovnováhy (12).

Poškodenie bielej hmoty

Demyelinizácia bielej hmoty sa považuje za patologický znak SM a lézie v bielej hmote sa zvyčajne klasifikujú podľa stupňa demyelinizácie a zápalu. Lézie s prebiehajúcou demyelinizáciou spôsobenou infiltrujúcimi makrofágmi a aktivovanými mikrogliami sa nazývajú aktívne demyelinizačné lézie a sú sprevádzané rozsiahlym oxidačným poškodením. Predpokladá sa, že aktívne demyelinizačné lézie sa postupne menia na chronicky aktívne, ktoré pomaly expandujú. Chronicky aktívne lézie sa vyznačujú úplne demyelinizovaným centrom s pretrvávajúcou zápalovou demyelinizáciou na okraji lézie. Väčšina axónov napriek zápalovým zmenám prežije a stávajú sa chronicky demyelinizovanými. Chronicky demyelinizované axóny, ktoré neboli inak poškodené, obsahovali mitochondrie so zväčšenou veľkosťou a zvýšenou aktivitou enzýmov respiračného reťazca. Táto mitochondriálna odpoveď axónov na demyelinizáciu – konkrétne zvýšený výskyt mitochondrií, zvýšená aktivita respiračného reťazca a zrýchlený pohyb mitochondrií – sa konzistentne pozorovala v modeloch demyelinizácie, a preto sa javí ako adaptačný alebo kompenzačný jav v reakcii na narušenie myelínu. Pri SM absencia myelínu v inak nepoškodených axónoch mení distribúciu iónových kanálov, najmä sodíkových, čo pravdepodobne vedie k zvýšenej energetickej potrebe vo vnútri axónu – označovanej ako „virtuálna hypoxia“. To naznačuje, že mitochondriálna dysfunkcia

môže predchádzať infiltrácii leukocytov do CNS (12, 13).

Poškodenie sivej hmoty

Hoci sa poškodenie štruktúr sivej hmoty pri skleróze multiplex dlho prehliadalo, vyskytuje sa už v skorých štádiách ochorenia a u mnohých pacientov je rozsiahle (14, 15, 16). Kortikálna demyelinizácia môže postihovať až 75 % celej mozgovej kôry a u niektorých pacientov dokonca presahuje rozsah demyelinizácie bielej hmoty. Poškodenie kortikálnej sivej hmoty môže predchádzať zápalovému procesu v bielej hmote (BH) (14). Posmrtné štúdie ukázali, že lézie v sivej hmote sa výrazne líšia od lézií v bielej hmote. Lézie sivej hmoty vo všeobecnosti nepreukazujú porušenie hematoencefalickej bariéry ani výraznú infiltráciu leukocytov pochádzajúcich z krvi. Medzi ďalšie procesy, ktoré môžu prispievať k neurodegenerácii, patrí poškodenie axónov, lokálny zápal mozgových blán, aktivácia mikroglií a mitochondriálna dysfunkcia (5, 12). V demyelinizovaných axónoch sa funkčné mitochondrie zhromažďujú, aby pokryli zvýšenú energetickú potrebu spôsobenú stratou myelínu. V modeloch na hlodavcoch sa zistilo, že v demyelinizovaných axónoch sa zväčšuje veľkosť mitochondriálnej siete aj aktivita enzýmu mitochondriálneho respiračného reťazca (komplex IV). Nedávne štúdie identifikovali túto reakciu – nazývanú „axonálna mitochondriálna odpoveď na demyelinizáciu“ – ako kompenzačný jav. Schopnosť spustiť túto odpoveď môže byť obmedzená len na určitú podskupinu neurónov a pozoruje sa približne iba v polovici chronicky demyelinizovaných, ale inak morfológicky neporušených axónov. Po iniciálnej fáze kompenzácie dochádza k progresii mitochondriálnej dysfunkcie, ktorá sa manifestuje hlavne poruchou funkcie membránových komplexov. Mozgová kôra pacientov so SM obsahuje neuróny bez aktivity komplexu IV. Tieto tzv. respiračne deficitné neuróny sa nachádzali v normálne vyzerajúcej sivej hmote, ako aj v kortikálnych léziách a obsahovali vysoké množstvo klonálne expandovaných delécií mitochondriálnej DNA (mtDNA). Poškodenie mtDNA a znížená aktivita komplexov OXPHOS môže byť vyvolaná oxidačným stresom. Okrem toho poškodenie mtDNA v neurónoch pri SM prispieva aj k zníženiu aktivity OXPHOS komplexov I, III a IV. Rozsiahla aktivácia mikroglií je skorý a pretrvávajúci jav pri týchto neurodegeneratívnych ochoreniach. Treba tiež poznamenať, že zápalové faktory prítomné v mozgovej kôre pri SM, ako napríklad tumor nekrotizujúci faktor alfa ($\text{TNF}\alpha$), pravdepodobne ovplyvňujú funkciu mitochondrií v neurónoch aj prostredníctvom iných mechanizmov (12, 17).

Diskusia

Mitochondriálna dysfunkcia prispieva k neurodegenerácii pri SM prostredníctvom troch odlišných, ale navzájom prepojených mechanizmov. Prvým mechanizmom je poškodenie mitochondrií ROS a RNS, čo vedie k mitochondriálnej dysfunkcii a následnému axonálnemu poškodeniu (1, 12). Druhým mechanizmom je zvý-

šenie energetických potrieb demyelizovaných neurónov, mitochondrie nedokážu vyprodukovať dostatok ATP, čo len prehľbuje mitochondriálnu dysfunkciu a spúšťa reťazec udalostí vedúcich k degenerácii a strate ďalších axónov (1, 18). Posledným mechanizmom v tejto kaskáde je vysoká úroveň mutácií mtDNA, znížená neuronálna expresia PGC-1 α a zvýšená produkcia RNS a ROS, čo spôsobuje mitochondriálnu dysfunkciu v neurónoch, čím prehľbujú neurodegeneratívny proces v kôre mozgu pri SM (1, 17). Na základe doteraz publikovaných prác môžeme konštatovať, že mitochondrie sa podieľajú na degenerácii nervového tkaniva v nemalej miere, a to viacerými patomechanizmami. Do budúca predstavujú mitochondrie možný terapeutický cieľ. Metódy skúmania mitochondriopatie však nie sú jednoduché. Vo väčšine prípadov šlo o experimentálne modely alebo vyšetrovania bioptizovaných častí tkanív, či histopatologický rozbor post mortem (1). V súčasnosti možno realizovať vyšetrovanie mitochondriopatie vysokorozlišiteľnou respirometriou zo vzoriek periférnej krvi u pacientov rôzneho veku (19). Mitochondriálna dysfunkcia sa považuje za dôležitý patomechanizmus neurodegeneratívnych ochorení, ako je napríklad Parkinsonova choroba. Ani tu však nie sú známe presné mechanizmy, ako sa uplatňuje, ani ako ju zastaviť (20). U pacientov so sclerosis multiplex je mitochondriopatia dokázaná v progresívnych fázach ochorenia (1). Neprebiehajú štúdie zamerané na odhalenie vplyvu súčasných liečbu ovplyvňujúcich imunomodulačných terapeutík (IMT) na mitochondriálny metabolizmus. Nie je známa ani účasť mitochondriopatie vo včasných, či preklinických štádiách SM. Súčasné schválené IMT na liečbu SM majú vyhodnotené imunomodulačné a protizápalové vplyvy klinickými štúdiami. Účinnosť týchto liekov na zastavenie PIRA a na dosiahnutie NEIDA je však variabilná, a vo všeobecnosti nízka (6). Z toho vyplýva, že ovplyvnenie mitochondriálneho metabolizmu je nízke. Navyše máme len veľmi obmedzený počet IMT, ktoré dokážu ovplyvniť progresívne formy SM, aj to len v zmysle spomalenia progresie neurologického deficitu. Je to siponimod (21), kladribín (22) a ofatumumab (23). Na funkciu mitochondrií má potenciálny vplyv liek dimetylfumarát (DMF). DMF, derivát kyseliny fumarovej, schválený napríklad na liečbu sklerózy multiplex a psoriázy, bol označený za mimoriadne sľubný, keďže v bunkových testoch má protektívny účinok na mitochondrie. Okrem toho bolo preukázané, že DMF zvyšuje mitochondriálnu biogenézu a expresiu frataxínu v bunkách, ale jeho účinok závisí od podanej dávky (24). Napriek týmto informáciám je DMF považovaný za stredne účinné IMT na spomalenie autoimunitného zápalu CNS a progresie zneschopnenia, pričom súčasné odporúčenia preferujú liečbu vysokoúčinnými IMT (25). Mitochondrie by mohli predstavovať potenciálny terapeutický cieľ (26). Experimentálne modely naznačujú, že niektoré potravinové doplnky by mohli mať vplyv na zlepšenie mitochondriálnej energetiky (27). Do popredia sa dostáva aj pojem nutraceutiká, ktorý je tvorený spojením dvoch slov, a to „výživa“ a „farmaceutikum“. Tieto látky – ozna-

čované aj ako funkčné potraviny alebo fytonutrienty – sú prirodzene sa vyskytujúce bioaktívne zlúčeniny, ktoré prinášajú zdravotné benefity tým, že prispievajú k prevencii a liečbe rôznych chorôb. Mnohé štúdie preukázali neuroprotektívne účinky nutraceutík (ako formy doplnkovej medicíny) pri rôznych neurodegeneratívnych ochoreniach. Tieto účinky sú sprostredkované reguláciou energetického metabolizmu, neurooxidačného stresu, neurozápalu, podporou neurogenézy a stabilizáciou mitochondriálnych funkcií prostredníctvom rôznych signálnych dráh. Do skupiny nutraceutík zaraďujeme napríklad koenzým Q10 (CoQ10), astaxantín, resveratrol, kurkumín, izotiokyanáty a α -lipoovú kyselinu. Všetky nutraceutiká majú rôzny mechanizmus účinku napríklad CoQ10, ktorý je základná zložka respiračného reťazca mitochondrií, v mitochondriách a lyzozómoch CoQ podlieha oxidačno-redukčným cyklom, počas ktorých prenáša protóny cez membránu, výsledkom je tvorba protónového gradientu. Všetky membrány bunky obsahujú vysokú koncentráciu redukovaného CoQ10, ktorý má antioxidačné účinky, reaguje priamo s radikálmi, alebo regeneruje vitamín E za prítomnosti kyseliny askorbovej. CoQ10 okrem iného stimuluje rast buniek, inhibuje apoptózu, reguluje expresiu génov, tvorbu peroxidu vodíka, riadi membránové kanály (28), čo podporuje teórie, že mnohé nutraceutiká môžu ovplyvňovať expresiu mitochondriálnych génov a indukovať mitogénezu – proces mitochondriálnej biogenézy (29). V neposlednom rade je v doteraz opísaných štúdiách opísaný pozitívny vplyv pravidelnej fyzickej aktivity na metabolické biomarkery, ktoré sa u všetkých pacientov s roztrúsenou sklerózou po rehabilitácii zlepšili a ich hodnoty sa priblížili k tým, ktoré sa pozorujú u zdravej populácie vrátane mitochondriálnej aktivity (30). Novou terapeutickou metódou, ktorá by v budúcnosti mohla ovplyvniť liečbu SM, je mitochondriálna transplantácia. Metóda pozostáva z prenosu živých mitochondrií do poškodených buniek. Tento terapeutický prístup môže liečiť rôzne ochorenia, vrátane neurodegeneratívnych chorôb. Aktuálne sa transplantácia mitochondrií využíva len v kardiológii, kde už boli realizované transplantácie aj na detských pacientoch s dobrým efektom. Hoci sa prenos mitochondrií využíval predovšetkým pri poraneniach srdca, tento prístup sa začína uplatňovať aj pri liečbe neurodegeneratívnych ochorení a iných poranení centrálného nervového systému v zvieracích modeloch, kde dosahuje sľubné výsledky. Je to však metóda agresívna, s mnohými potenciálnymi rizikami a vyžadujúca neurochirurgický prístup. V zvieracích modeloch sa transplantácia mitochondrií zatiaľ využívala pri Parkinsonovej chorobe, traumatickom poškodení miechy, ischemických cievnych mozgových príhodách a SM (31).

Záver

Záverom tohto článku bolo poukázať na význam mitochondrií a patomechanizmus ich poškodenie pri SM. Táto problematika nie je ešte kompletne zmapovaná a nemáme dostatok dát z humánnych štúdií. Štúdie

vykonávané na zvieratách poukazujú, že práve mitochondriálna dysfunkcia sa podieľa významnou mierou na neurodegenerácii a progresii neurologického deficitu pri SM.

V súčasnosti nie je dosť informácií o stave mitochondriálneho metabolizmu u pacientov vo včasných štádiách ochorenia a nie sú známe ani vplyvy nových IMT na stabilitu, či zlepšenie mitochondriopatie, v súčinnosti s faktormi životného štýlu. Preto môžeme očakávať, že mitochondrie budú v budúcnosti mať významnú rolu v klinických štúdiách zameraných na tieto cieľové skupiny.*

Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. WITTE ME, MAHAD DJ, LASSMANN H, van HORSSSEN J. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Trends Mol Med* 2014, 20 (3): 179 – 187. Doi10.1016/j.molmed.2013.11.007.
2. BARCELOS IP, TROXELL RM, GRAVES JS. Mitochondrial Dysfunction and Multiple Sclerosis. *Biology* 2019, 8 (2): 37. Doi10.3390/biology8020037.
3. NG X, SADEGHIAN M, HEALES S, HARGREAVES IP. Assessment of Mitochondrial Dysfunction in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) Models of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci* 2019, 20 (20): 4975. DOI: 10.3390/ijms20204975.
4. FRISCHER JM, BRAMOW S, DAL-BIANCO A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains, *Brain* 2009, 132 (5): 1175–1189. Doi.org/10.1093/brain/awp070.
5. PORTACCIO E, MAGYARI M, HAVRDOVA KUBALA E, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur* 2024, 44: 100977. DOI: 10.1016/j.lanpe.2024.100977.
6. GIOVANNONI G, POPESCU V, WUERFEL J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the „real MS“. *Ther Adv Neurol Disord* 2022, 15: 17562864211066751. DOI: 10.1177/17562864211066751.
7. HECKOVA E, DAL-BIANCO A, STRASSER B, et al. Extensive Brain Pathologic Alterations Detected with 7.0-T MR Spectroscopic Imaging Associated with Disability in Multiple Sclerosis. *Radiology* 2022, 303 (1): 141 – 150. DOI: 10.1148/radiol.210614.
8. MESSINA A, MAGRĚ A. Special Issue „Mitochondrial Respiration in Physiology and Pathology“. *Int J Mol Sci* 2024, 25 (5): 2958. DOI: 10.3390/ijms25052958.
9. JACQUES M, KUANG J, BISHOP DJ, YAN X, et al. Mitochondrial respiration variability and simulations in human skeletal muscle: The Gene SMART study. *FASEB J* 2020, 34 (2): 2978 – 2986. DOI: 10.1096/fj.201901997RR.
10. SHARMA LK, LU J, BAI Y. Mitochondrial respiratory complex I: structure, function and implication in human diseases. *Curr Med Chem* 2009, 16 (10): 1266 – 1277. DOI: 10.2174/092986709787846578.
11. SU K, BOURDETTE D, FORTE M. Mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Front Physiol* 2013, 4: 169. DOI: 10.3389/fphys.2013.00169.
12. MAHAD D, LASSMANN H, TURNBULL D. Review: Mitochondria and disease progression in multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008, 34 (6): 577 – 589. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2008.00987.x.
13. LERMAN-SAGIE T, LESHINSKY-SILVER E, WATEMBERG N, LUCKMAN Y, LEV D. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab* 2005, 84 (2): 127 – 36. DOI: 10.1016/j.ymgme.2004.09.008.
14. PIRKO I, LUCCHINETTI CF, SRIRAM S, BAKSHI R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007, 68 (9): 634 – 642. DOI: 10.1212/01.wnl.0000250267.85698.7a.
15. KANTOROVÁ E, POLÁČEK H, BITTŠANSKÝ M, et al. Hypothalamic damage in multiple sclerosis correlates with disease activity, disability, depression, and fatigue, *Neurological Research* 2017, 39 (4): 323 – 330. DOI: 10.1080/01616412.2016.1275460.
16. HNILICOVÁ P, KANTOROVÁ E, POLÁČEK H, et al, Altered hypothalamic metabolism in early multiple sclerosis – MR spectroscopy study, *J Neurol Sci* 2019, 407: 116458. Doi.org/10.1016/j.jns.2019.116458.
17. CAMPBELL GR, MAHAD DJ. Mitochondria as crucial players in demyelinated axons: lessons from neuropathology and experimental demyelination. *Autoimmune Dis* 2011, 2011: 262847. DOI: 10.4061/2011/262847.
18. STADELMANN C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Neurol* 2011, 24 (3): 224 – 229. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328346056f.
19. SJÖVALL F, EHINGER JK, MARELSSON SE, MOROTA S, et al. Mitochondrial respiration in human viable platelets—methodology and influence of gender, age and storage. *Mitochondrion* 2013, 13 (1): 7 – 14. DOI: 10.1016/j.mito.2012.11.001.
20. HENRICH MT, OERTEL WH, SURMEIER DJ, GEIBL FF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson’s disease – a key disease hallmark with therapeutic potential. *Mol Neurodegener* 2023, 18 (1): 83. DOI: 10.1186/s13024-023-00676-7.
21. KAPPOS L, ACHIRON A, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet* 2018, 391 (10127): 1263 – 1273.
22. VERMERSCH P, GIOVANNONI G, SOELBERG-SORENSEN P, et al. Reduction of risk of secondary progressive multiple sclerosis within two years of treatment with cladribine tablets: An analysis of the clarity study. *J Neurol Sci* 2019, 405: 328. https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.1444.
23. MONTALBAN X, HAUSER SL, KAPPOS L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017, 376: 209 – 220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.
24. HUI CK, DEDKOVA EN, MONTGOMERY C, CORTOPASSI G. Dimethyl fumarate dose-dependently increases mitochondrial gene expression and function in muscle and brain of Friedreich’s ataxia model mice. *Hum Mol Genet* 2021, 29 (24): 3954 – 3965. DOI: 10.1093/hmg/ddaa282.
25. SELMAJ K, CREE BAC, BARNETT M, THOMPSON A, HARTUNG HP. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol* 2024, 271 (1): 105 – 115. DOI: 10.1007/s00415-023-11969-8.
26. LASSMANN H, van HORSSSEN J, MAHAD D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012, 8 (11): 647 – 656. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.168.

-
27. TATARKOVA Z, de BAAIJ JHF, GRENDAR M, ASCHENBACH JR, et al. Dietary Mg²⁺ Intake and the Na⁺/Mg²⁺ Exchanger SLC41A1 Influence Components of Mitochondrial Energetics in Murine Cardiomyocytes. *Int J Mol Sci* 2020, 21 (21): 8221. DOI: 10.3390/ijms21218221.
28. GVOZDJÁKOVÁ A, ŠIMKOVÁ I. (Eds.): *Translational Mitochondrial Medicine*. Herba: Bratislava 2024, 320 s.
29. DAVI F, IACONIS A, CORDARO M, DI PAOLA R, FUSCO R. Nutraceutical Strategies for Targeting Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Foods* 2025, 14 (13): 2193. DOI: 10.3390/foods14132193.
30. MANFREDINI F, STRAUDI S, LAMBERTI N, et al. Rehabilitation Improves Mitochondrial Energetics in Progressive Multiple Sclerosis: The Significant Role of Robot-Assisted Gait Training and of the Personalized Intensity. *Diagnostics (Basel)* 2020, 10 (10): 834. DOI: 10.3390/diagnostics10100834.
31. PICONE P, NUZZO D. Promising Treatment for Multiple Sclerosis: Mitochondrial Transplantation. *Int J Mol Sci* 2022, 23 (4): 2245. DOI: 10.3390/ijms23042245.

Do redakcie došlo 16. 9. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Nina Kováčiková

Neurologická klinika UNM a JLF UK

Kollárova 2

036 01 Martin

E-mail: nina.kovacikov@gmail.com