proLékaře.cz | 18.11.2026

doi: 10.14735/amcsnn202021

Homeostáza mědi jako terapeutický cíl u amyotrofické laterální sklerózy s mutací superoxiddismutázy 1 a sloučenina CuATSM

Copper homeostasis as a therapeutic goal in amyotrophic lateral sclerosis with a mutation in superoxide dismutase 1 and CuATSM molecule

Souhrn

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je progresivní neurodegenerativní onemocnění (ND) motoneuronů v mozkové kůře, mozkovém kmeni a míše vedoucí ke ztrátě svalové kontroly a úmrtí vlivem respiračního selhání většinou do 3–5 let od stanovení diagnózy. Většina případů ALS je sporadická (sALS), avšak 5–10 % tvoří případy familiární (fALS). Asi 20 % případů fALS a 2–7 % případů sALS je spojeno s mutací SOD1 genu, který kóduje enzym měď-zinek superoxiddismutázu 1 (SOD1). Nejběžnější volný radikál vznikající v lidském těle je málo reaktivní a tedy nikoliv příliš škodlivý superoxid mající však schopnost spontánní přeměny dismutací na peroxid vodíku. SOD1 tuto dismutaci urychluje a vzniklý peroxid vodíku je odstraňován navazujícími reakcemi. Mutace postihující SOD1 vedou k poruše homeostázy mědi v míše zvířecích (myších) modelů ALS. V současnosti je v Austrálii testována sloučenina Cu2+ diacetyl-di, N4-methylthiosemicarbazon v I/II fázi klinické studie u ALS pacientů. Předpokládá se, že tato molekula by mohla fungovat nejen u případů ALS s mutací SOD1 (SOD1-ALS) jako nosič mědi nebo zinku umožňující jejich interakci se SOD1, a tím správnou funkci enzymu, ale i jako sloučenina vychytávající peroxynitrit. Léčebný potenciál tedy není limitován pouze na SOD1-ALS či ALS obecně, ale jako sloučenina snižující poškození buněk oxidativním a nitrosativním stresem by mohla najít využití i při terapii dalších ND.

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease of motor neurons in the cerebral cortex, brain stem, and spinal cord leading to loss of muscle control and death from respiratory failure occurring mostly within 3–5 years of the disease diagnosis. The majority of ALS cases are sporadic (sALS); however, 5–10% are familial cases (fALS). Approximately 20% of fALS cases and 2–7% of sALS cases are associated with a mutation in the SOD1 gene that encodes the copper-zinc superoxide dismutase 1 enzyme (SOD1). The most common free radical arising in the human body is a not very reactive, and thus, not a very harmful superoxide which, however, is capable of spontaneous conversion by dismutation to hydrogen peroxide. SOD1 accelerates this dismutation and the produced hydrogen peroxide is eliminated by successive reactions. The mutations affecting SOD1 lead to copper dyshomeostasis in the spinal cord of animal (mice) models of ALS. Currently, the Cu2+ diacetyl-di, N4-methylthiosemicarbazone molecule is being tested in Australia in a phase I/II clinical trial in patients with ALS. It is assumed that this molecule could work not only in cases of ALS with SOD1 mutation (SOD1-ALS) as a copper or zinc carrier allowing their interaction with SOD1, and thus, it's the proper function of the enzyme, but also as a compound for peroxynitrite uptake. As a result, its therapeutic use appears not to be limited only to cases of SOD1-ALS or ALS in general, but it might also have an effect as a compound to reduce cell damage by oxidative and nitrosative stress in other neurodegenerative diseases.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Hemerková, M. Vališ

Neurologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové

✉ MUDr. Pavlína Hemerková
Neurologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail:
pavlinahemerkova@seznam.cz

✉ doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN
Neurologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: martin.valis@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 7. 8. 2019
Přijato do tisku: 10. 12. 2019

Klíčová slova

amyotrofická laterální skleróza – měď-zinek superoxiddismutáza – Cu^{2+} diacetyl-di, N4-methylthiosemicarbazon

Key words

amyotrophic lateral sclerosis – copper-zinc superoxide dismutase – Cu^{2+} diacetyl-di, N4-methylthiosemicarbazone

proLékaře.cz | 18.11.2026

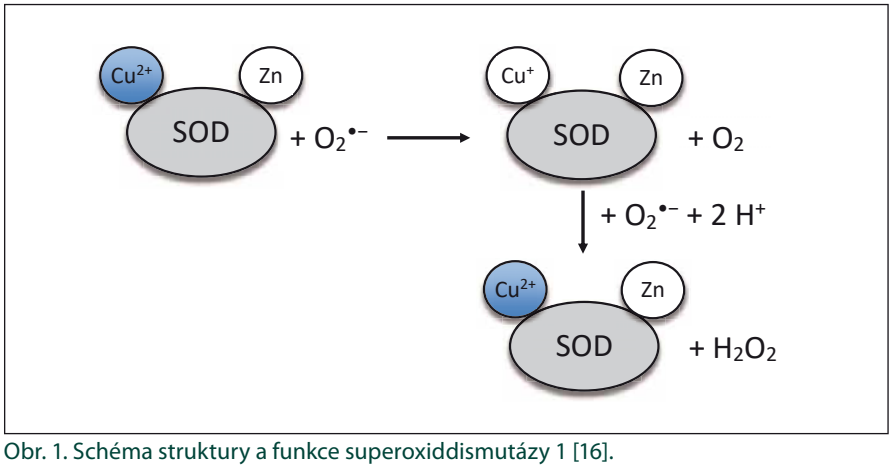
Úvod

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je progresivní neurodegenerativní onemocnění (ND) motorických neuronů v mozkové kůře, mozkovém kmeni a míše vedoucí ke ztrátě svalové kontroly a úmrtí vlivem respiračního selhání ve většině případů do 3–5 let od stanovení diagnózy [1,2]. Většina případů ALS je sporadická (sALS), avšak přibližně 10 % tvoří případy familiární (fALS) [3]. Dosud bylo identifikováno více než 25 genů, jejichž mutace je spojena se vznikem fALS [4]. Nejčastější genetická příčina fALS je hexanukleotidová expanze genu *C9ORF72*, kterou nalézáme u 40 % pacientů s fALS, u 7 % pacientů se sALS, ale také u 25 % pacientů s familiární formou frontotemporální demence (fFTD) [5]. Obě tyto nemoci jsou nyní nově brány jako součást jednoho klinickopatologického spektra, TDP-43 proteinopatie, a jejich symptomy se mohou často do jisté míry prolínat. U přibližně 15 % pacientů s FTD se rozvine i ALS, naopak 5–22 % pacientů s ALS onemocní i FTD. Kognitivní dysfunkci typu FTD ale můžeme pozorovat téměř u 50 % pacientů s ALS [6,7]. Jako první gen, jehož mutace je spojena se vznikem fALS, byl detektován *SOD1* gen, který kóduje enzym měď-zinek superoxiddismutázu (Cu^{2+}/Zn^{2+}-SOD1, dále jen SOD1). Bylo popsáno více než 170 různých mutací *SOD1*, které mohou být kauzálními pro přibližně 20 % fALS a 2–7 % sALS [8–10].

Fyziologická role superoxiddismutázy 1

Nejběžnější volný radikál vznikající v lidském těle je málo reaktivní a relativně neškodný superoxid schopný spontánní přeměny tzv. dismutací na peroxid vodíku, který je ihned odstraňován navazujícími reakcemi katalyzovanými katalázou a peroxidázou. Ze superoxidu ale mohou vznikat i další velmi škodlivé reaktivní formy kyslíku, jako jsou hydroxylový radikál, peroxynitrit či kyselina chlorná. Jelikož má hydroxylový radikál velmi krátký biologický poločas, neexistuje mechanizmus jeho odstranění, a organizmy proto odstraňují již samotný superoxid. A právě k tomu slouží enzym SOD1 urychlující dismutaci superoxidu. SOD1, přítomná ve všech aerobních organizmech, se vyskytuje ve třech formách lišících se svým kofaktorem, tedy atomem kovu. Fylogeneticky mladší Mn^{2+}SOD1 a Fe^{2+}SOD1 se nachází v prokaryontech, prokaryotických řasách a protozoích. Cu^{2+}/Zn^{2+}SOD1 se nachází v buňkách eukaryotických organizmů – rostlin i živočichů. Je to enzym dimerické struktury obsahující na každé z podjednotek jeden kovový atom zinku a mědi [11,12].

Navázáním zinku dochází ke stabilizaci struktury bílkoviny. Katalytická funkce enzymu, a tedy vychytávání volných radikálů, závisí na přítomnosti mědi, která je k proteinu doručována pomocí chaperonu mědi pro SOD1 (copper chaperone for SOD1; CCS) [13–15]. Struktura a základní funkce SOD1 jsou shrnuty na obr. 1 [16]. V motoneuronu je enzym přítomen nejenom v cytoplazmě, ale také v intermembránovém prostoru mitochondrií. Kromě již zmíněné role při ochraně buňky před oxidativním stresem je SOD1 schopna i regulace genové exprese dalších proteinů a účastní se během axonového transportu mitochondrií z buněčného těla k synapsi (obr. 2) [17].



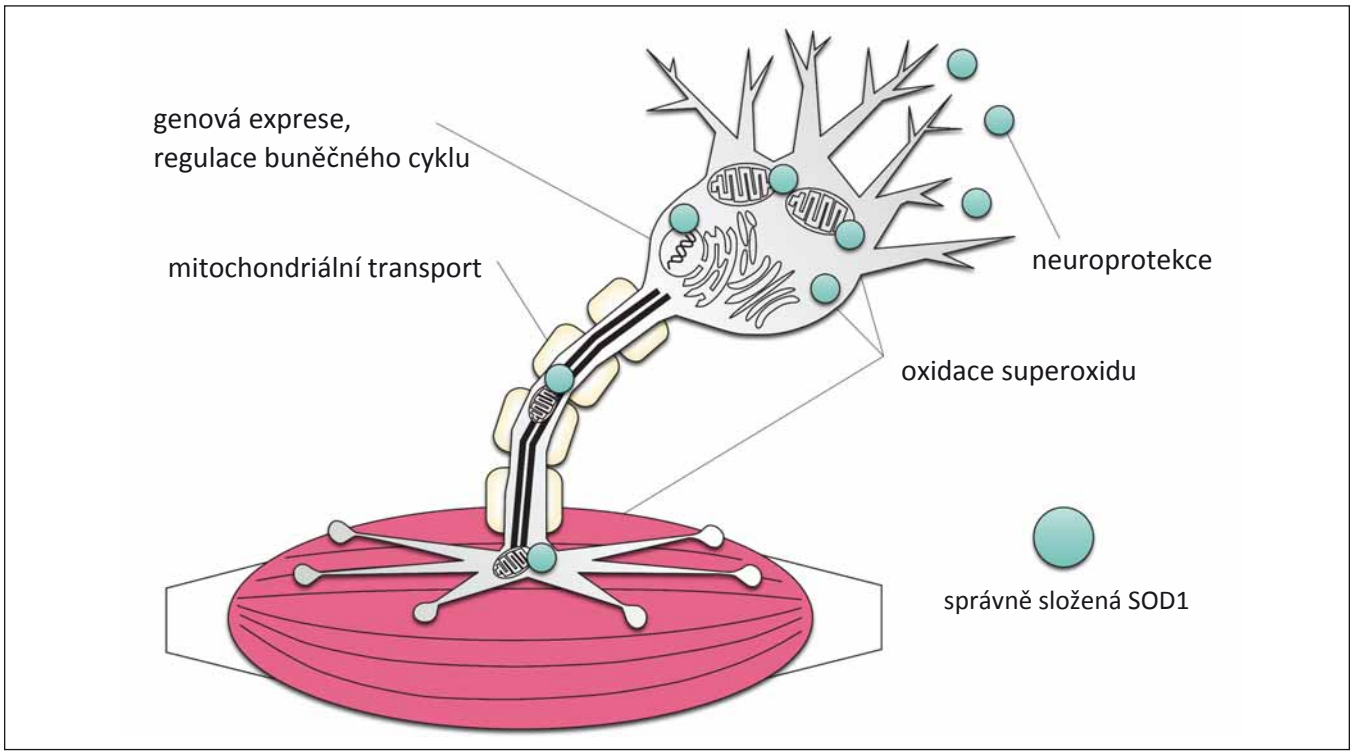
Obr. 1. Schéma struktury a funkce superoxiddismutázy 1 [16].
H_2O_2 – peroxid vodíku; $O_2^{\bullet-}$ – superoxid

Fig. 1. Diagram of structure and function of superoxide dismutase 1 [16].
H_2O_2 – hydrogen peroxide; $O_2^{\bullet-}$ – superoxide

Porucha homeostázy mědi u neurodegenerativních onemocnění a role superoxiddismutázy 1

Měď se vstřebává v tenkém střevě, odkud se dostává do jater a do ledvin. V játrech je 65–90 % vstřebané mědi navázáno na ceruloplazmin a takto uvolněno do krevního oběhu [18]. Hematoencefalickou bariéru (HEB) je ale schopen překonat jen zbytek volné, nenavázané mědi [19]. Kapiláry HEB jsou v těsném kontaktu s astrocyty exprimujícími metalotioneiny (MT), které plní úlohu měď-sekvestrujících proteinů. Z astrocytů jsou následně ionty mědi uvolňovány do neuronů [20,21]. Inkorporace mědi do buňky je zajišťována influxními proteiny – transportními proteiny mědi (CTR 1-3) a divalentním transportérem kovů (DMT 1). Při přebytku mědi v buňce je za její vyloučení zodpovědná adenozin trifosfatáza katalyzující hydrolýzu adenozin trifosfátu na adenozin difosfát a fosfát, ATPáza 7 A, která vzniklou energii využívá k aktivnímu pumpování nadbytečných molekul mědi ven z buňky [22,23]. Uvnitř buňky je měď prostřednictvím tří přenašečů, tzv. chaperonů mědi, doručována do Golgiho aparátu, cytochrom C oxidázy v mitochondriích a konečně SOD1 v cytoplazmě [24,25]. Doručení mědi do SOD1 závisí pouze na CCS a u myší s genetickou delecí CCS dochází k signifikantnímu poklesu enzymatické aktivity SOD1 [25,26]. Dříve se předpokládalo, že právě mutace způsobující ztrátu enzymatické aktivity SOD1 vedou ke vzniku ALS, nicméně enzymatická aktivita SOD1 zůstává u mnoha případů SOD1-ALS přibližně stejná jako u nemutovaného proteinu [27]. Obecně tedy mutace postihující SOD1 můžeme rozdělit do dvou typů. První skupinu tvoří tzv. wild-type like (WTL) mutace, u kterých je aktivita enzymu podobná nemutovanému. Druhá skupina je popisována jako tzv. metal-binding region (MBR) mutace, které vedou ke snížení katalytické aktivity enzymu [12]. Oba typy mutací ve svém důsledku vedou k narušení homeostázy mědi v míše zvířecích modelů ALS a k její intracelulární akumulaci [28,29]. Tato akumulovaná měď je ale nedostupná jednak pro SOD1, což vede k chybné agregaci proteinu, a navíc dochází i k ovlivnění dalších enzymů vázajících měď, jako je mitochondriální cytochrom c oxidáza [28,30]. Nadbytečná měď hraje roli spouštěče oxidativního stresu, lipidové peroxidace, apoptózy a formace SOD1 agregátů. Studie zabývající se poruchou homeostázy mědi u ALS většinou používají transgenní G93A-SOD1 myši. Jedná

proLékaře.cz | 18.11.2026



Obr. 2. Funkce SOD1 v motorických neuronech [17].

SOD1 se nachází v cytoplazmě, na synapsi a v mezimembránovém prostoru mitochondrií. Rolí SOD1 je přeměna volných radikálů, zejména superoxidu O_2^-, čímž zmírňuje oxidativní stres. Je rovněž secernována extracelulárně a předpokládá se, že i zde má neuroprotektivní účinky. SOD1 je schopna změnit stav aktivace jiných proteinů, a tím i regulace genové exprese, proliferace a diferenciace dalších proteinů. Studie zkoumající následky ztráty funkce enzymu prokázaly, že se SOD1 rovněž podílí na axonovém transportu mitochondrií k synapsi.

SOD1 – superoxiddismutáza 1

Fig. 2. Functions of SOD1 in motoneurons [17].

SOD1 is located in the cytoplasm, synapse and intermembrane space of mitochondria. The role of SOD1 role is to oxidize free radicals, notably superoxide O_2^-, thereby mitigating oxidative stress. It is also secreted and thought to have neuroprotective effects extracellularly. SOD1 can change the activation states of other proteins, thereby regulating gene expression, proliferation, and differentiation of other proteins. Loss of function studies have shown that SOD1 also participates in axonal trafficking of mitochondria to the synapse.

SOD1 – superoxide dismutase 1

se o model fALS s mutací SOD1, kde dochází k záměně glycinu za alanin v pozici 93. Terapeutické přístupy uvedené níže by ale mohly mít efekt i u sALS a dokonce i u dalších ND. I u pacientů se sALS totiž bývá hladina mědi zvýšena v séru, v motorickém kortexu i v likvoru, kde byly navíc naměřeny i zvýšené hladiny železa a hořčíku [31,32]. U některých pacientů se sALS byla zjištěna extrémně vysoká hladina zinku a mědi v likvoru dokonce před zhoršením motorických funkcí [33]. U nemocných s Parkinsonovu nemocí se mění množství mědi v substantia nigra [34]. Pro Alzheimerovu demenci je typické zvýšení množství mědi a zinku v placích amyloidu, ale naopak v některých částech neokortexu dochází k jejich depleci [35,36]. Není tedy s podivem, že mnohé výzkumné strategie léčby ND cílí právě na obnovení homeostázy mědi a ostatních těžkých kovů.

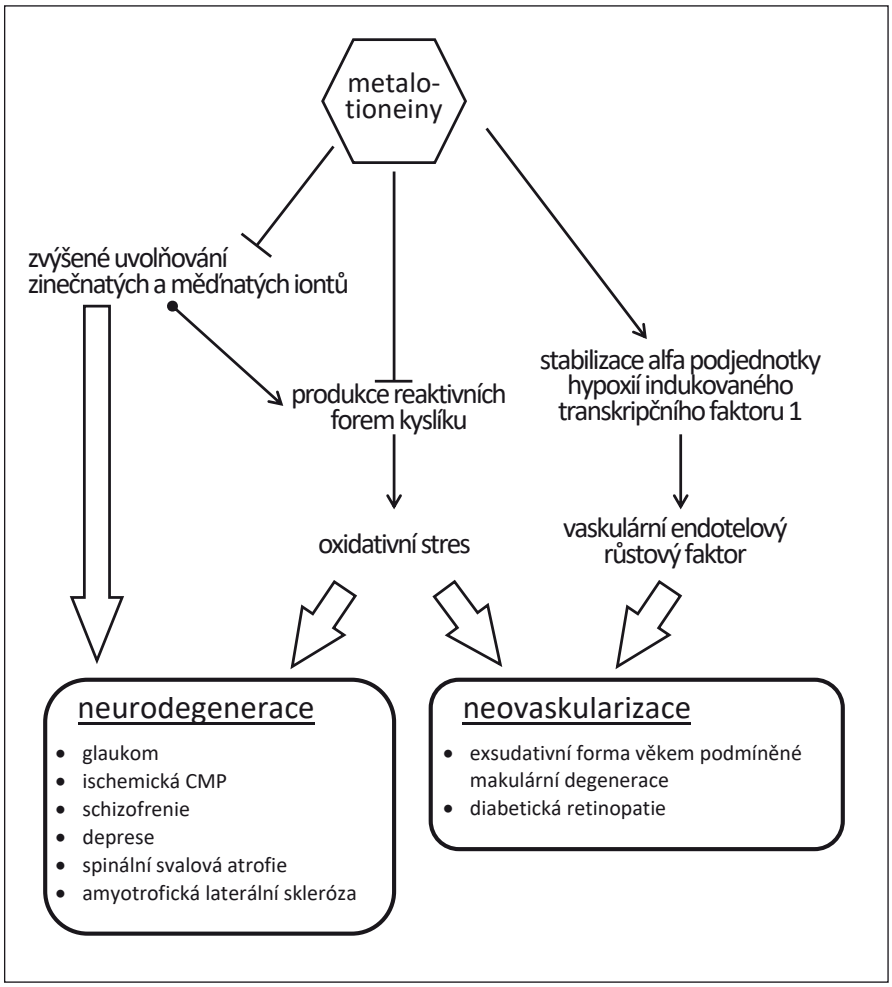
Chelatační terapie a homeostáza mědi

Chelatace je fyzikálně-chemický proces, při kterém dochází k navázání vícevazebných kationtů, např. kovů, na některé organické sloučeniny a k jejich vyloučení z organizmu. S použitím myších modelů SOD1-ALS byla zkoušena chelatační terapie D-penicilaminem, trientinem a tetratiomolybdátem (TTM) [28,37–39]. Léčba všemi třemi chelátory měla za následek pozdější nástup onemocnění a prodloužení celkového přežití transgenních myší. TTM navíc zpomaloval progresi onemocnění, dokonce i pokud bylo podávání započato až v průběhu onemocnění a při léčbě došlo k redukci intracelulární mědi v míše G93A-SOD1 myší k normálním hladinám [28,39]. Podávání TTM vedlo i k prodloužení délky trvání onemocnění. Tento rozdíl v terapeutickém účinku jednotlivých chelátorů bude pravděpodobně způsoben velmi dobrou schopností TTM procházet HEB i při periferním podání [39,40]. Tyto závěry jsou velmi slibné, nicméně žádné výsledky klinických zkoušek s TTM dosud publikovány nebyly.

Metalotioneiny a jejich vliv na homeostázu mědi

Dále se nabízí možnost ovlivnění intracelulární hladiny mědi prostřednictvím indukce exprese MT. MT jsou nízkomolekulární, intracelulární, na cystein velmi bohaté proteiny mající velkou afinitu k těžkým kovům [41]. Existují čtyři izoformy MT. MT-1 a MT-2 se vyskytují ve všech tkáních a právě tyto formy hrají důležitou roli ve zprostředkování homeostázy kovových iontů a při ochraně buněk CNS před oxidativním stresem, potlačování zánětu a apoptózy [42–45]. MT

proLékaře.cz | 18.11.2026

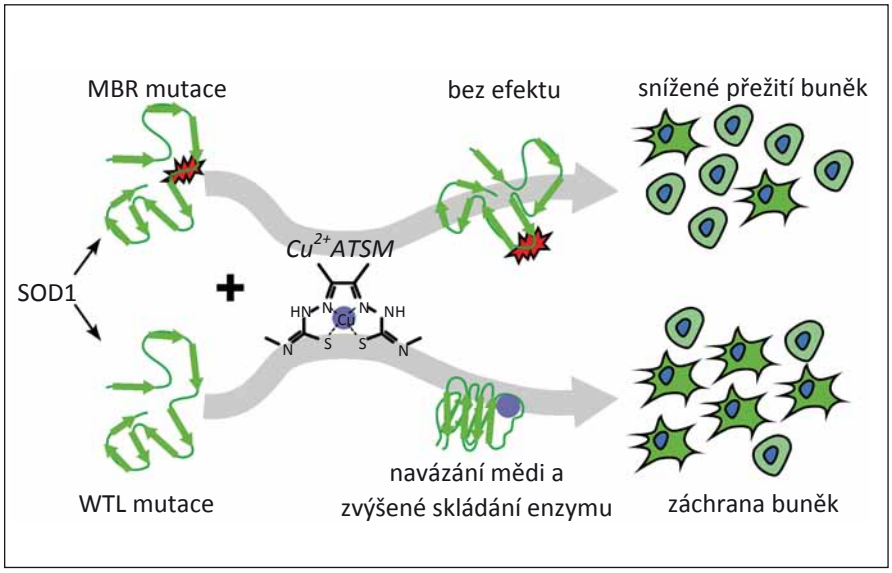


Obr. 3. Předpokládaný schematický mechanizmus zapojení metalotioneinů do procesu neurodegenerace a neovaskularizace [46].

Metalotioneiny vážou kovové ionty, snižují produkci volných kyslíkových radikálů a působí tedy proti neurodegenerativním onemocněním. Zároveň podporují neovaskulární poruchy prostřednictvím stabilizace faktoru-1α indukovatelného hypoxií.

Fig. 3. Putative schematic mechanism of the involvement of metallothioneins in neurodegeneration and neovascularization [46].

Metallothioneins bind metal ions and inhibit reactive oxygen species production to protect against neurodegenerative diseases, and support neovascular disorders via stabilizing hypoxia inducible factor-1α.



Obr. 4. CuATSM chrání před *in vitro* cytotoxicitou mutant WTL superoxiddismutázy mědi a zinku, ale nikoli mutantů, které narušují vazbu kovů [54].

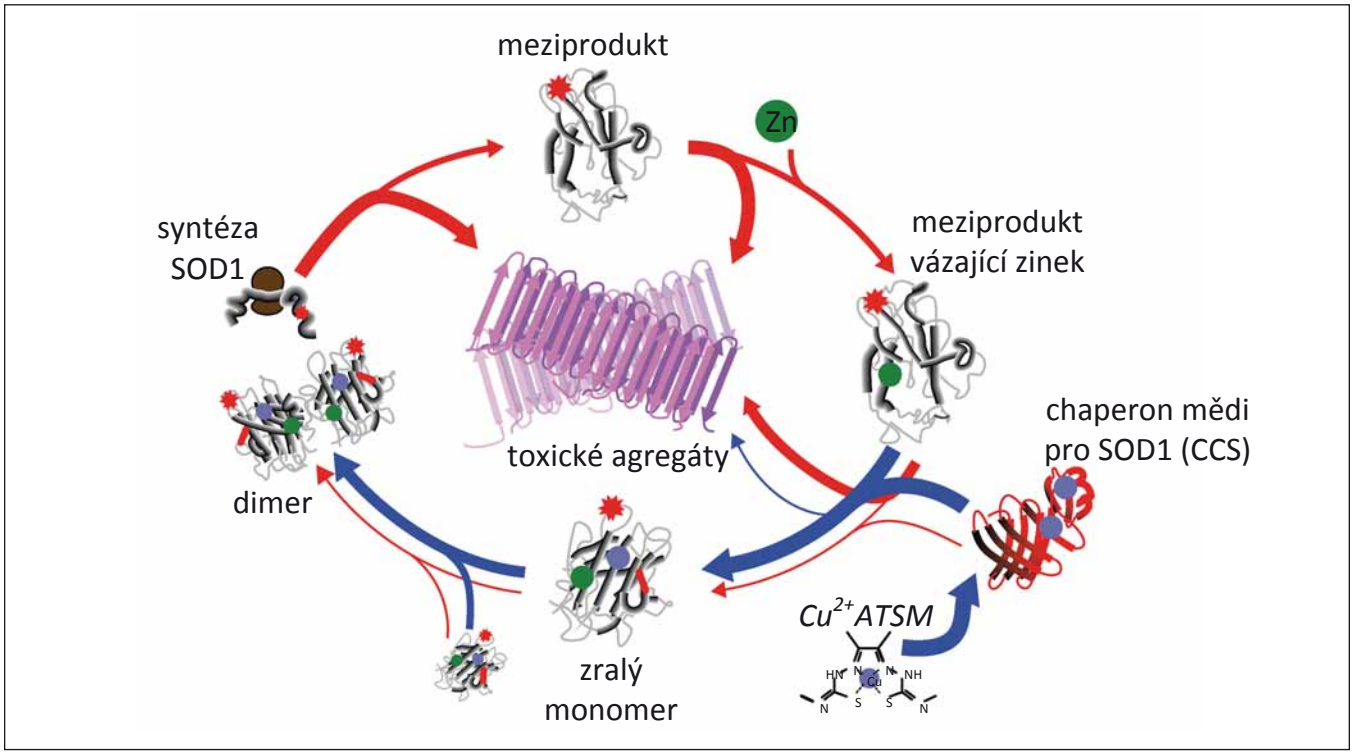
MBR – metal-binding region; SOD1 – superoxiddismutáza 1; WTL – wild-type like

Fig. 4. CuATSM protects against the *in vitro* cytotoxicity of WTL copper-zinc superoxide dismutase mutants but not mutants that disrupt metal binding [54].

MBR – metal-binding region; SOD1 – superoxide dismutase 1; WTL – wild-type like

jsou schopny i stabilizace transkripčního faktoru indukovaného hypoxií a podporují neovaskularizaci. Mohou hrát významnou roli i v rozvoji některých onemocnění (obr. 3) [46]. Tokuda et al prokázali, že k indukci MT-1 a MT-2 lze použít syntetický glukokortikoid dexametazon. K indukované expresi MT dochází v předních rozích míšních v astrocytech a mikroglii, nikoli však v motorických neuronech. U SOD1-ALS myší se při podávání dexametazonu signifikantně prodloužily délka života i trvání onemocnění. Došlo i k významné redukci G93A-SOD1 agregátů v astrocytech a mikroglii. Tyto výsledky korelují s předpokladem, že mutace SOD1 v neuronech ovlivňuje začátek/nástup onemocnění, zatímco přítomnost mutované SOD1 v astrocytech ovlivňuje rychlost progrese onemocnění [47,48]. Hashimoto et al zjistili, že expresi MT-1/-2 a dokonce i MT-3 v astrocytech u myších G93A-SOD1 modelů lze indukovat i fyzickou aktivitou [49]. Kromě ALS se zkoumá možný terapeutický potenciál indukce MT i u spinální muskulární atrofie, onemocnění postihujícího pouze periferní motoneuron [46]. Předpokládá se i možný neuroprotektivní účinek MT při terapii ischemické CMP. MT, především izoforma MT-3, by svým antioxidačním účinkem mohly napomáhat záchraně buněk v ischemickém polostínu. Zde buňky nezanikají nekrózou jako v centru ischemie, ale porucha krevního průtoku nastartuje apoptickou kaskádu s fragmentací genomické deoxyribonukleové kyseliny a s ischemicko-reperfuzním poškozením spojeným se vznikem reaktivních forem kyslíku [50,51].

proLékaře.cz | 18.11.2026



Obr. 5. Model zásahu CuATSM do patologie mutantní SOD1 [54].

Červené šipky znázorňují chybné skládání SOD1 a jejich následnou agregaci během syntézy enzymu, zatímco modré šipky ukazují, jak CuATSM dokáže tento proces ovlivnit. Tloušťka šipky koreluje s pravděpodobností znázorněného děje. Během syntézy se nejprve vytvoří meziprodukt (červená hvězda), který je připravený k navázání zinku. Poté dochází k asociaci s mědí pomocí CCS. Spojením s mědí dochází k vytvoření zralých monomerů, které se potom spojují v dimery tvořící funkční plnohodnotný enzym. Výsledkem CuATSM je větší množství mědi doručené k CCS, což vede k většímu přenosu mědi na SOD1, a tedy ke snížení množství SOD1, která by se v této fázi syntézy počala chybně skládat a agregovat.

CCS – chaperon mědi pro SOD1; SOD1 – superoxiddismutáza 1

Fig. 5. Model of CuATSM rescue of mutant SOD1 pathology [54].

Red arrows show the folding and off-folding pathways for SOD1, whereas blue arrows show the contribution of CuATSM to these pathways. The arrow thickness suggests the probability of the pathways occurring. Following synthesis, mutant SOD1 (red star) folds into an intermediate state that is primed for Zn binding. Zn-bound SOD1 associates with Cu-loaded CCS for transfer of Cu leading to the formation of a mature SOD1 monomer that can form dimers forming a functional full-fledged enzyme. CuATSM results in a larger pool of Cu-bound CCS, which in turn results in greater transfer of Cu to SOD1, reducing the amount of SOD1 that enters an off-folding pathway at this point.

CCS – copper chaperone for SOD1; SOD1 – superoxide dismutase 1

Superoxiddismutáza a CuATSM

V 60. letech 20. století byly u malé sloučeniny známé jako Cu^{2+} diacetyl-di, N4-metylthiosemicarbazon (CuATSM) popsány protinádorové účinky. Byla také popsána selektivní distribuce či retence této látky v hypoxických tkáních a v tkáních s oxidativním stresem a sloučenina našla svoje využití jako marker hypoxie při zobrazování tkání PET [52,53]. V současné době je tento komplex mědi v Austrálii testován v I/II fázi klinické studie u pacientů s ALS [54]. Předpokládá se, že sloučenina CuATSM by mohla mít terapeutický efekt nejen u SOD1-ALS jako nosič mědi nebo i zinku umožňující interakci těchto kovů se SOD1, a tím i její správnou funkci, ale i jako látka vychytávající peroxynitrit. Léčebný účinek by se tedy mohl dostavit jak u případů SOD1-ALS či ALS obecně, tak i u dalších ND. Australští autoři Farrawell et al v roce 2019 publikovali studii, ve které zkoumali efekt CuATSM na buněčných kulturách s buňkami exprimujícími deset různých SOD1-ALS mutací. Zjistili, že u WTL mutací, tedy u mutací, kde je zachována schopnost enzymu navázat měď či zinek, vede podávání CuATSM k doručení a navázání mědi k SOD1, což je doprovázeno správným skládáním enzymu, zvýšením aktivity SOD1, naopak snížením SOD1 agregace a v konečném důsledku záchranou buněk. U MBR mutací, tedy u mutací postihujících oblast kódující schopnost proteinu navazovat měď či zinek, tento efekt pozorován nebyl (obr. 4) [54]. I ve studii Robertse et al bylo u G37R-SOD1 myší detekováno velké množství měď-deficientní SOD1, které bylo následně sníženo podáváním CuATSM, přičemž množství Cu^{2+}/Zn^{2+}SOD1 se následně zvýšilo a došlo k prodloužení přežití myších modelů i zlepšení jejich motorického výkonu [55]. Zdá se tedy, že nadměrná exprese patogenních WTL SOD1 mutantních forem vede ke vzniku měď-pozbývajících forem SOD1, které se potom chybně skládají a agregují (obr. 5) [54]. Stejný mechanizmus působení CuATSM předpokládají i Mc Allum et al, kteří navíc efekt CuATSM srovnávali s riluzolem, prozatím jediným léčivem běžně užívaným v ČR při léčbě ALS, inhibujícím glutamátergní transmisi a prodlu-

proLékaře.cz | 18.11.2026

žujícím přežití nemocných přibližně o pouhé 3 měsíce. Podávání CuATSM v jejich studii také prodlužovalo přežití a zlepšovalo motorické funkce transgenních G37R-SOD1 myší, přičemž efekt byl závislý na dávce. Zatímco nejvyšší testovaná dávka CuATSM prodloužila přežití o celých 26 %, při terapii riluzolem se jednalo pouze o 3,3 % a zlepšení motorických funkcí nebylo pozorováno vůbec [56]. Mc Allum et al se zaobírali i otázkou, zda také doručení zinku k SOD1 pomocí Zn^{2+}ATSM bude mít obdobný terapeutický efekt. I transgenní G37R-SOD1 myši při podávání Zn^{2+}ATSM vykazovaly zlepšení motorických funkcí i delší přežití. Biochemická analýza jejich míšní tkáně ale ukázala, že množství celkového zinku i množství zinku navázaného na SOD1 zůstalo stejné, avšak došlo k elevaci celkového množství mědi i mědi navázané na SOD1. Další experimenty prokázaly, že při podávání Zn^{2+}ATSM v přítomnosti mědi dochází k tzv. transmetalaci, tedy k výměně kovu za kov [57]. Zinkem a jeho rolí v patogenezi SOD1-ALS se zabývali Ermilova et al. Vycházeli z předpokladu, že dieta prostá zinku povede ke zvýšení frakce zinek-deficientní SOD1, což bude vést k chybnému skládání, agregaci a akumulaci enzymu, a tudíž k akceleraci progrese onemocnění, a naopak suplementace zinkem v potravě bude působit protektivně. Prokázali, že podávání malých dávek zinku opravdu vede k prodloužení přežití G93A-SOD1 myší, avšak výsledky nebyly statisticky významné. Podávání vysokých dávek zinku ale vedlo naopak k výrazné akceleraci průběhu onemocnění, pravděpodobně vlivem zhoršeného vstřebávání mědi. Nicméně dá se předpokládat, že mírná perorální suplementace zinkem by mohla vést k redukci rizika vzniku ALS v rodinách s potenciálními mutacemi SOD1 genu [58]. Vieira et al se zabývali otázkou, zdali efekt CuATSM a ZnATSM opravdu závisí právě na přítomnosti kovových iontů a ATSM hraje roli přenašeče zvyšujícího interakci těchto kovů se SOD1 nebo jde o efekt samotné molekuly ATSM. V jejich studii byly znovu použity G93A-SOD1 myši. Při léčbě CuATSM opět docházelo k opožděnému nástupu příznaků nemoci i k prodloužení délky jejího trvání, ale při terapii samotnou molekulou ATSM žádný efekt pozorován nebyl [52]. Poněkud odlišný efekt působení CuATSM předpokládají autoři Soon et al. Ti ve své studii CuATSM opět podávali G93A-SOD1 myším, přičemž léčba měla zase za následek signifikantní prodloužení přežití, a to i při započetí podávání až po objevení se prvních příznaků onemocnění. Autoři předpokládají, že CuATSM funguje jako efektivní vychytávač peroxynitritu, který spouští oxidativní stres [59]. Peroxynitrit, schopný indukce apoptózy motoneuronů, vzniká reakcí superoxidu s oxidem dusnatým a je odpovědný za hydroxylaci a nitraci aminokyseliny tyrozinu, ale i mnohých dalších proteinů. Nesporná je i jeho role v aktivaci mikroglie a astrocytů vedoucí k rozvoji neuroinflamace účastnící se v patogenezi nejen ALS, ale i neurodegenerace obecně. Jako scavenger volných radikálů funguje i další léčivo pro ALS pacienty již uvedené na trh, a to po více než 20 letech od zavedení léčby riluzolem. Jedná se o edaravon, který byl v roce 2015 registrován pro léčbu ALS v Japonsku a v Jižní Koreji a o 2 roky později i v USA [60].

Závěr

Přesná patogeneze vzniku ALS i mnoha dalších ND zůstává stále nejasná. Většina případů těchto onemocnění je sporadická a mají multifaktoriální ráz. Nezbývá tedy než hledat dílčí patogenetické mechanizmy a terapeutické přístupy na ně se zaměřující. Při terapii ALS, ale i ostatních ND je pravděpodobně takovým jednotlivým patogenetickým dějem porucha homeostázy mědi a zcela jistě i působení oxidativního a nitrosativního stresu. Molekula CuATSM by mohla příznivě ovlivnit oba tyto etiopatogenetické činitele. Kauzální terapie ALS pravděpodobně nebude ještě dlouho dostupná, avšak je reálné, že brzy budeme moci našim pacientům nabídnout i další léčebné postupy než pouhou terapii riluzolem prodlužujícím přežití o několik měsíců a že budeme umět pomoci i tam, kde to zatím není možné.

Grantová podpora

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a UK PROGRES Q40. Financováno z projektu IT4Neuro(degeneration), reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010054.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis 2009; 4: 3. doi: 10.1186/1750-1172-4-3.

2. Niedermeyer S, Murn M, Choi PJ. Respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis. Chest 2019; 155(2): 401–408. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.035.

3. Alsultan AA, Waller R, Heath PR et al. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis: current insights. Degener Neurol Neuromuscul Dis 2016; 6: 49–64. doi: 10.2147/DNND.S84956.

4. Nguyen HP, Van Broeckhoven C, van der Zee J. ALS genes in the genomic era and their implications for FTD. Trends Genet 2018; 34(6): 404–423. doi: 10.1016/j.tig.2018.03.001.

5. Laferriere F, Polymenidou M. Advances and challenges in understanding the multifaceted pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Swiss Med Wkly 2015; 145: w14054. doi: 10.4414/smw.2015.14054.

6. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S et al. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? Neurology 2003; 60(7): 1094–1097. doi: 10.1212/01.wnl.0000055861.95202.8d.

7. Strong MJ. The syndromes of frontotemporal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2008; 9(6): 323–338. doi: 10.1080/17482960802372371.

8. Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 1993; 362(6415): 59–62. doi: 10.1038/362059a0.

9. Taylor JP, Brown RH Jr, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. Nature 2016; 539(7628): 197–206. doi: 10.1038/nature20413.

10. Jackson M, Al-Chalabi A, Enayat ZE. Copper/zinc superoxide dismutase 1 and sporadic amyotrophic lateral sclerosis: analysis of 155 cases and identification of a novel insertion mutation. Ann Neurol 1997; 42(5): 803–807. doi: 10.1002/ana.410420518.

11. Racek J. Superoxiddismutáza. [online]. Dostupné z URL: https://www.krevnicentrum.cz/laboratorni-prirucka/BOJRAAI.htm.

12. Valentine JS, Doucette PA, Zittin Potter S. Copper-zinc superoxide dismutase and amyotrophic lateral sclerosis. Annu Rev Biochem 2005; 74: 563–593. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161647.

13. Leinartaite L, Saraboji K, Nordlund A et al. Folding catalysis by transient coordination of Zn^{2+} to the Cu ligands of the ALS-associated enzyme Cu/Zn superoxide dismutase 1. J Am Chem Soc 2010; 132(38): 13495–13504. doi: 10.1021/ja1057136.

14. Banci L, Bertini I, Cantini F et al. Human superoxide dismutase 1 (hSOD1) maturation through interaction with human copper chaperone for SOD1 (hCCS). Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109(34): 13555–13560. doi: 10.1073/pnas.1207493109.

15. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J Biol Chem 1969; 244(22): 6049–6055.

16. Franco MC, Dennys CN, Rossi FH et al. Superoxide dismutase and oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis. [online]. Available from URL: https://www.intechopen.com/books/current-advances-in-amyotrophic-lateral-sclerosis/superoxide-dismutase-and-oxidative-stress-in-amyotrophic-lateral-sclerosis.

17. Allison WT, DuVal MG, Nguyen-Phuoc K. Reduced Abundance and subverted functions of proteins in prion-like diseases: gained functions fascinate but lost functions affect aetiology. Int J Mol Sci 2017; 18(10): E2223. doi: 10.3390/ijms18102223.

18. Zheng W, Monnot AD. Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: implication in neurodegenerative diseases. Pharmacol Ther 2012; 133(2): 177–188. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.10.006.

19. Choi BS, Zheng W. Copper transport to the brain by the blood-brain barrier and blood-CSF barrier. Brain Res 2009; 1248: 14–21. doi: 10.1016/j.brainres.2008.10.056.

20. Scheiber IF, Dringen R. Astrocyte functions in the copper homeostasis of the brain. Neurochem Int 2013; 62(5): 556–565. doi: 10.1016/j.neuint.2012.08.017.

21. West AK, Hidalgo J, Eddins D et al. Metallothionein in the central nervous system: roles in protection, regeneration and cognition. Neurotoxicology 2008; 29(3): 489–503. doi: 10.1016/j.neuro.2007.12.006.

22. Kuo YM, Zhou B, Cosco D et al. The copper transporter CTR1 provides an essential function in mammalian embryonic development. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(12): 6836–6841. doi: 10.1073/pnas.111057298.

proLékaře.cz | 18.11.2026

23. Arredondo M, Muñoz P, Mura CV et al. DMT1, a physiologically relevant apical Cu1+ transporter of intestinal cells. Am J Physiol Cell Physiol 2003; 284(6): C1525–C1530. doi: 10.1152/ajpcell.00480.2002.
24. Hamza I, Prohaska J, Gitlin JD. Essential role for Atox1 in the copper-mediated intracellular trafficking of the Menkes ATPase. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(3): 1215–1220. doi: 10.1073/pnas.0336230100.
25. Wong PC, Waggoner D, Subramaniam JR et al. Copper chaperone for superoxide dismutase is essential to activate mammalian Cu/Zn superoxide dismutase. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(6): 2886–2891. doi: 10.1073/pnas.040461197.
26. Furukawa Y, Torres AS, O'Halloran TV. Oxygen-induced maturation of SOD1: a key role for disulfide formation by the copper chaperone CCS. EMBO J 2004; 23(14): 2872–2881. doi: 10.1038/sj.emboj.7600276.
27. Gurney ME, Pu H, Chiu AY et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. Science 1994; 264(5166): 1772–1775. doi: 10.1126/science.8209258.
28. Tokuda E, Okawa E, Watanabe S et al. Dysregulation of intracellular copper homeostasis is common to transgenic mice expressing human mutant superoxide dismutase-1s regardless of their copper-binding abilities. Neurobiol Dis 2013; 54: 308–319. doi: 10.1016/j.nbd.2013.01.001.
29. Tokuda E, Okawa E, Ono SI et al. Dysregulation of intracellular copper trafficking pathway in a mouse model of mutant copper/zinc superoxide dismutase-linked familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem 2009; 111(1): 181–191. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06310.x.
30. Williams JR, Trias E, Beilby PR et al. Copper delivery to the CNS by CuATSM effectively treats motor neuron disease in SOD(G93A) mice co-expressing the Copper-Chaperone-for-SOD. Neurobiol Dis 2016; 89: 1–9. doi: 10.1016/j.nbd.2016.01.020.
31. Domzał T, Radzikowska B. Ceruloplasmin and copper in the serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neurol Neurochir Pol 1983; 17(3): 343–346.
32. Gellein K, Garruto RM, Syversen T et al. Concentrations of Cd, Co, Cu, Fe, Mn, Rb, V, and Zn in formalin-fixed brain tissue in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia complex of Guam determined by High-resolution ICP-MS. Biol Trace Elem Res 2003; 96(1–3): 39–60. doi: 10.1385/BTER:96:1-3:39.
33. Hozumi I, Hasegawa T, Honda A et al. Patterns of levels of biological metals in CSF differ among neurodegenerative diseases. J Neurol Sci 2011; 303(1–2): 95–99. doi: 10.1016/j.jns.2011.01.003.
34. Genoud S, Roberts BR, Gunn AP et al. Subcellular compartmentalisation of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. Metallomics 2017; 9(10): 1447–1455. doi: 10.1039/c7mt00244k.
35. Miller LM, Wang Q, Telivala TP et al. Synchrotron-based infrared and X-ray imaging shows focalized accumulation of Cu and Zn co-localized with beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. J Struct Biol 2006; 155(1): 30–37. doi: 10.1016/j.jsb.2005.09.004.
36. Schrag M, Mueller C, Oyoyo U et al. Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: a quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion. Prog Neurobiol 2011; 94(3): 296–306. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.05.001.
37. Hottinger AF, Fine EG, Gurney ME et al. The copper chelator D-penicillamine delays onset of disease and extends survival in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurosci 1997; 9(7): 1548–1551. doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01511.x.
38. Andreassen OA, Dedeoglu A, Friedlich A et al. Effects of an inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase, desmethylselegiline, trientine, and lipoic acid in transgenic ALS mice. Exp Neurol 2001; 168(2): 419–424. doi: 10.1006/exnr.2001.7633.
39. Tokuda E, Ono S, Ishige K et al. Ammonium tetrathiomolybdate delays onset, prolongs survival, and slows progression of disease in a mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. Exp Neurol 2008; 213(1): 122–128. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.05.011.
40. Ogra Y, Suzuki KT. Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats. J Inorg Biochem 1998; 70(1): 49–55. doi: 10.1016/S0162-0134(98)00012-9.
41. Hozumi I, Asanuma M, Yamada M et al. Metallothioneins and neurodegenerative diseases. J Health Sci 2004; 50(4): 323–331. doi: 10.1248/jhs.50.323.
42. Piotrowski JK, Trojanowska B, Sapota A. Binding of cadmium and mercury by metallothionein in the kidneys and liver of rats following repeated administration. Arch Toxicol 1974; 32(4): 351–360. doi: 10.1007/BF00330118.
43. Richards MP. Recent developments in trace element metabolism and function: role of metallothionein in copper and zinc metabolism. J Nutr 1989; 119(7): 1062–1070. doi: 10.1093/jn/119.7.1062.
44. Murakami S, Miyazaki I, Sogawa N et al. Neuroprotective effects of metallothionein against rotenone-induced myenteric neurodegeneration in parkinsonian mice. Neurotox Res 2014; 26(3): 285–298. doi: 10.1007/s12640-014-9480-1.
45. Scheiber IF, Dringen R. Astrocyte functions in the copper homeostasis of the brain. Neurochem Int 2013; 62(5): 556–565. doi: 10.1016/j.neuint.2012.08.017.
46. Nakamura S, Shimazawa M, Hara H. Physiological roles of metallothioneins in central nervous system diseases. Biol Pharm Bull 2018; 41(7): 1006–1013. doi: 10.1248/bpb.b17-00856.
47. Tokuda E, Watanabe S, Okawa E et al. Regulation of intracellular copper by induction of endogenous metallothioneins improves the disease course in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Neurotherapeutics 2015; 12(2): 461–476. doi: 10.1007/s13311-015-0346-x.
48. Ono SI. Metallothionein is a potential therapeutic strategy for amyotrophic lateral sclerosis. Curr Pharm Des 2017; 23(33): 5001–5009. doi: 10.2174/1381612823666170622105513.
49. Hashimoto K, Hayashi Y, Inuzuka T et al. Exercise induces metallothioneins in mouse spinal cord. Neuroscience 2009; 163(1): 244–251. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.067.
50. Eidizadeh A, Trendelenburg G. Focusing on the protective effects of metallothionein-I/II in cerebral ischemia. Neural Regen Res 2016; 11(5): 721–722. doi: 10.4103/1673-5374.182689.
51. Otevřel F, Smrčka M, Kuchtíčková Š et al. Korelace ptiO2 a apoptózy u fokální mozkové ischemie a vliv systémové hypertenze. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103(2): 168–173.
52. Vieira FG, Hatzipetros T, Thompson K et al. CuATSM efficacy is independently replicated in a SOD1 mouse model of ALS while unmetallated ATSM therapy fails to reveal benefits. IBRO Rep 2017; 2: 47–53. doi: 10.1016/j.ibror.2017.03.001.
53. Vāvere AL, Lewis JS. Cu-ATSM: a radiopharmaceutical for the PET imaging of hypoxia. Dalton Trans 2007; (43): 4893–4902. doi: 10.1039/b705989b.
54. Farrawell NE, Yerbury MR, Plotkin SS et al. CuATSM Protects against the *in vitro* cytotoxicity of wild-type-like copper-zinc superoxide dismutase mutants but not mutants that disrupt metal binding. ACS Chem Neurosci 2019; 10(3): 1555–1564. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00527.
55. Roberts BR, Lim NK, McAllum EJ et al. Oral treatment with Cu(II)(atsm) increases mutant SOD1 *in vivo* but protects motor neurons and improves the phenotype of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurosci 2014; 34(23): 8021–8031. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4196-13.2014.
56. McAllum EJ, Lim NK, Hickey JL et al. Therapeutic effects of CuII(atsm) in the SOD1-G37R mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2013; 14(7–8): 586–590. doi: 10.3109/21678421.2013.824000.
57. McAllum EJ, Roberts BR, Hickey JL et al. Zn II(atsm) is protective in amyotrophic lateral sclerosis model mice via a copper delivery mechanism. Neurobiol Dis 2015; 81: 20–24. doi: 10.1016/j.nbd.2015.02.023.
58. Ermilova IP, Ermilov VB, Levy M et al. Protection by dietary zinc in ALS mutant G93A SOD transgenic mice. Neurosci Lett 2005; 379(1): 42–46. doi: 10.1016/j.neulet.2004.12.045.
59. Soon CP, Donnelly PS, Turner BJ et al. Diacetylbis (N(4)-methylthiosemicarbazonato) copper(II) (CuII(atsm)) protects against peroxynitrite-induced nitrosative damage and prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis mouse model. J Biol Chem 2011; 286(51): 44035–44044. doi: 10.1074/jbc.M111.274407.
60. Štětkářová I, Matěj R, Ehler E. Nové poznatky v diagnostice a léčbě amyotrofické laterální sklerózy. Cesk Slov Neurol N 2018; 81(5): 546–554. doi: 10.14735/amcsnn2018546.