Abstrakt:

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je neurodegenerativní onemocnění způsobené předčasnou/zrychlenou degradací motoneuronů (MN). V současné době není dostupná žádná účinná léčba. Buněčná terapie je považována za slibnou experimentální léčbu, která by mohla cílit na patologii komplexního onemocnění prostřednictvím mnoha potenciálních mechanizmů. Porovnávali jsme efekt tří typů opakovaných aplikací lidských mesenchymálních kmenových buněk (hMSC): samotná intratekální aplikce, samotná intramuskulární aplikace a jejich kombinace. Nejlepší výsledky byly zaznamenány po kombinované opakované aplikaci hMSC. Pozorovali jsme záchranu MN, nervosvalových plotének a snížení hladiny proteinů podílejících se na signalizaci nekroptózy (Rip1, cl-casp 8), apoptózy (cl-casp 9) a autofágie (beklin 1), snížení astrogliózy a snížení hladiny astrocytového konexinu 43. Vhodnými kandidáty pro buněčnou terapii ALS mohou být i neurální prekurzory derivované z indukovaných pluripotentních kmenových buněk (NP-iPS). Intraspinální aplikace NP-iPS zvýšila mRNA expresi *BDNF a IGF*-1, naopak snížila expresi proapoptické *casp 3* a pozorovali jsme i jejich vliv na expresi složek perineurálních sítí (PNN).

Dalšími buněčnými kandidáty pro léčbu neurodegenerativních onemocnění jsou lidské embryonální kmenové buňky (hESC), nicméně pro jejich budoucí bezpečné využití je potřeba objasnit mechanizmy, které způsobují jejich sklon k akumulaci mutací během manipulace v podmínkách *in vitro*. Lepší porozumění nám umožní modulovat tyto mechanizmy a zabránit tak nežádoucímu vzniku mutací. Zjistili jsme, že v nízkých pasážích hESC jsou rychle a bezchybně opraveny dvouřetězcové zlomy prostřednictvím spojování konců zprostředkované ligázou 3 na základě mikrohomologie.

Dalším cílem práce bylo otestovat bezpečnost značení buněk pomocí dvou typů magnetických nanočástic (CZF a PLL-γ-Fe_2O_3) a sledovat jejich vliv na proliferační a diferenciační potenciál NP-iPS do dopaminergních neuronů. Naše výsledky ukazují, že PLL-γ-Fe_2O_3 nanočástice jsou vhodné pro neinvazivní detekci buněk pomocí magnetické rezonance, jelikož neovlivnily proliferační a diferenciační potenciál NP-iPS. Zdá se, že PLL-γ-Fe_2O_3 nanočástice by mohly být využity pro dlouhodobé sledování buněk a vyhodnocení jejich účinnosti u experimentálních modelů neurodegenerativních onemocnění.

Klíčová slova: Amyotrofická laterální skleróza, buněčná terapie, kmenové buňky, opravné mechanizmy, magnetické nanočástice, magnetická rezonance