

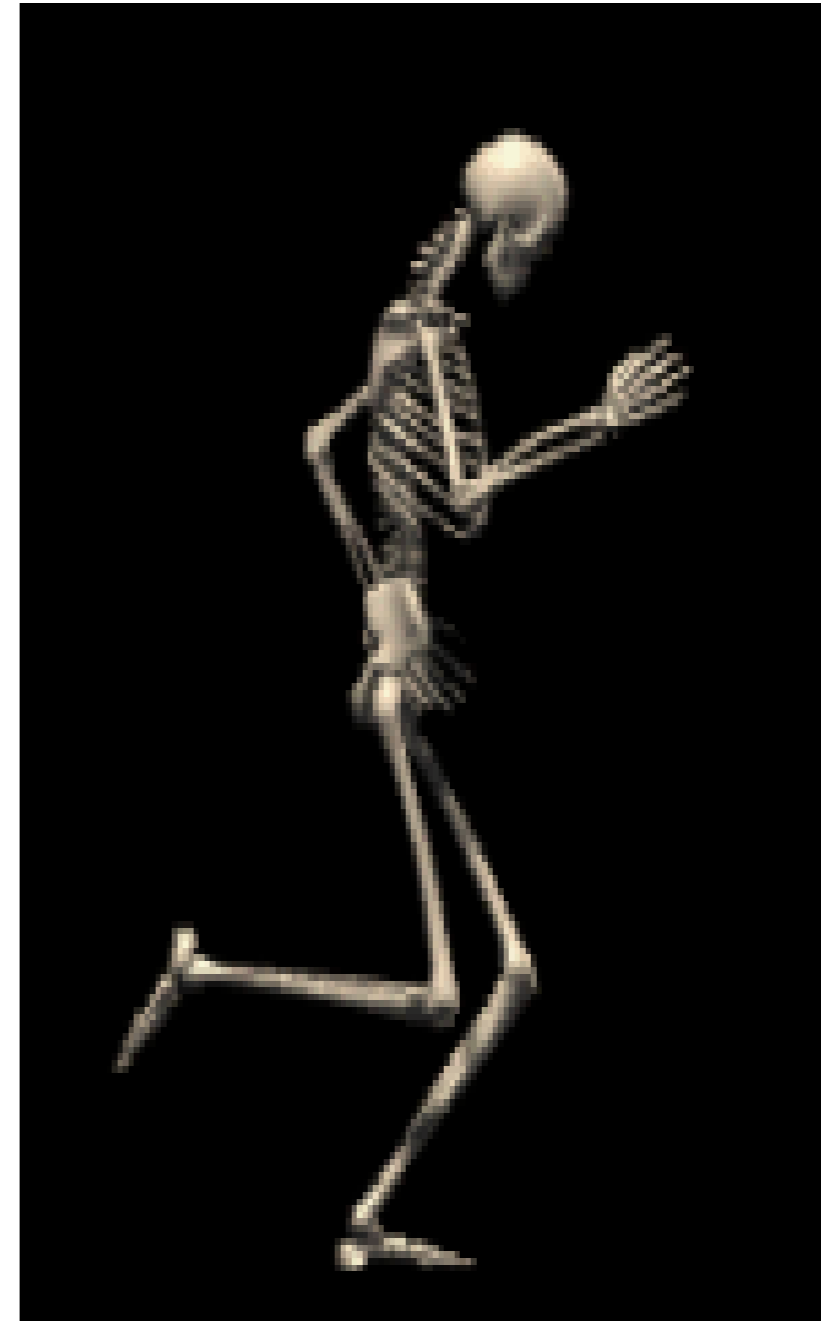
MUNI
MED

Patofyziologie

musculoskeletálního systému

Kosti

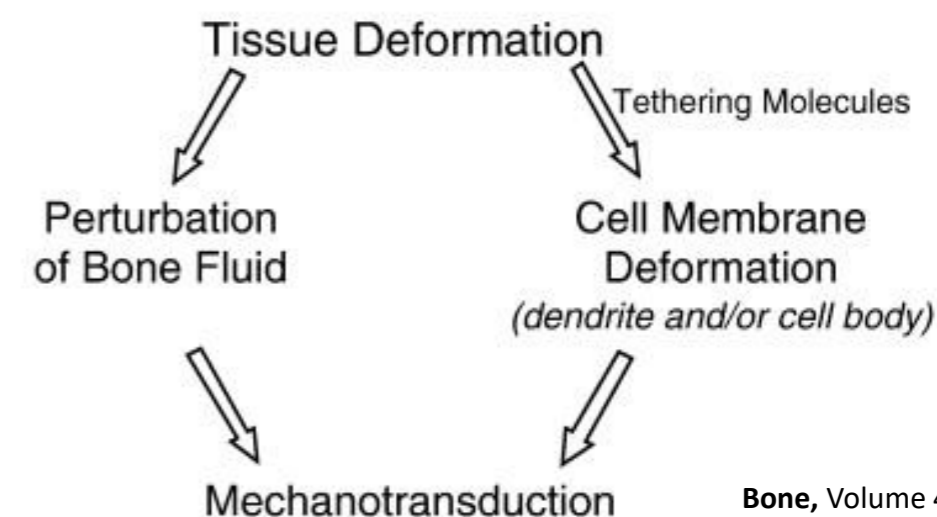
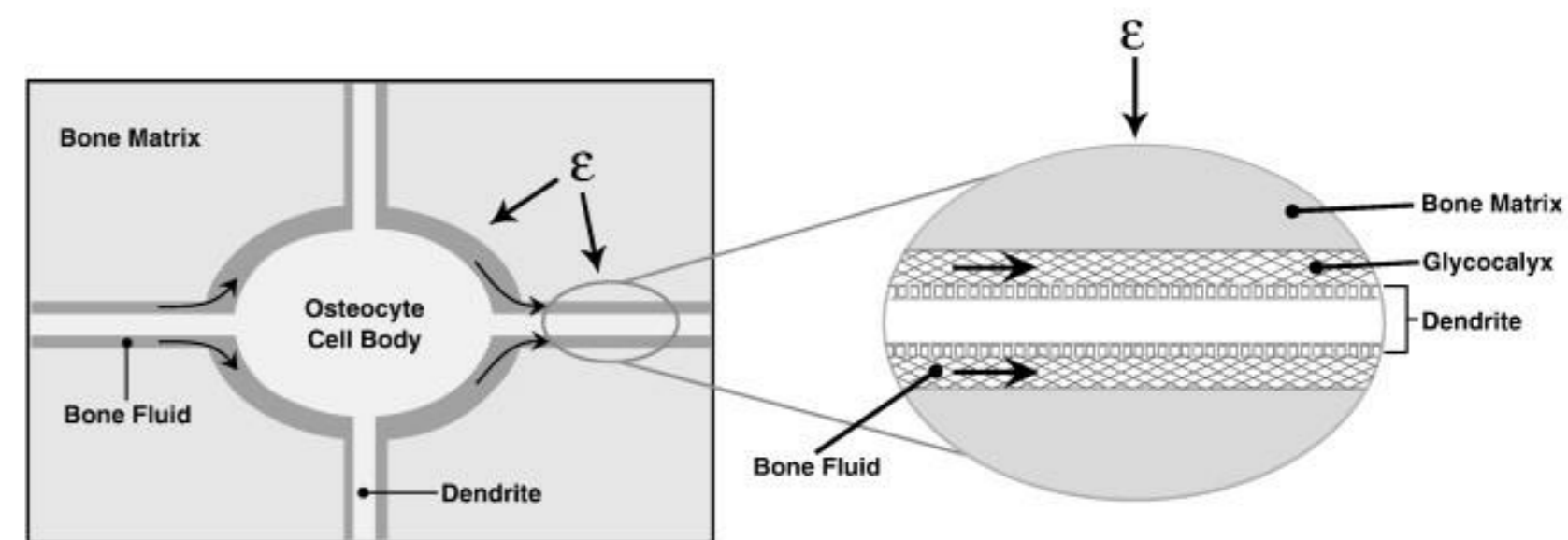
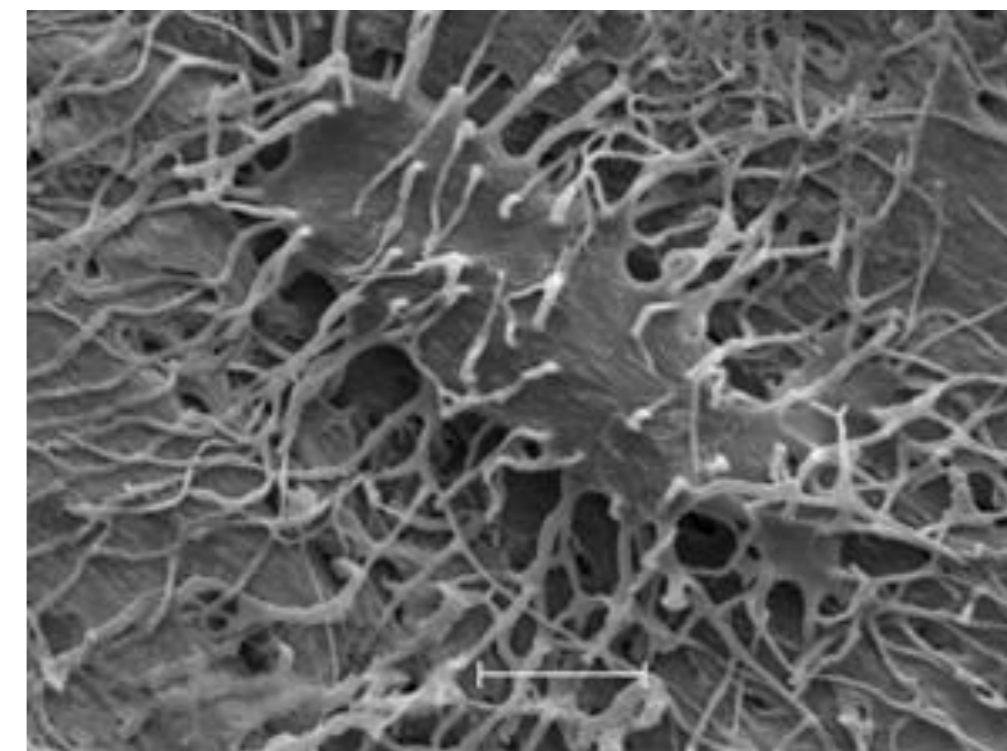
- **Pevné** – při zátěži se neohýbají.
- **Pružné** – absorbují energii způsobenou zatížením jako potenciální energii elastickou a poté plastickou deformací.
- Pokud se kosti deformují příliš málo nebo příliš moc, může dojít ke strukturálním změnám.
- Vysoká míra **remodelace** snižuje obsah minerálů v kosti, což vede ke ztrátě tuhosti.



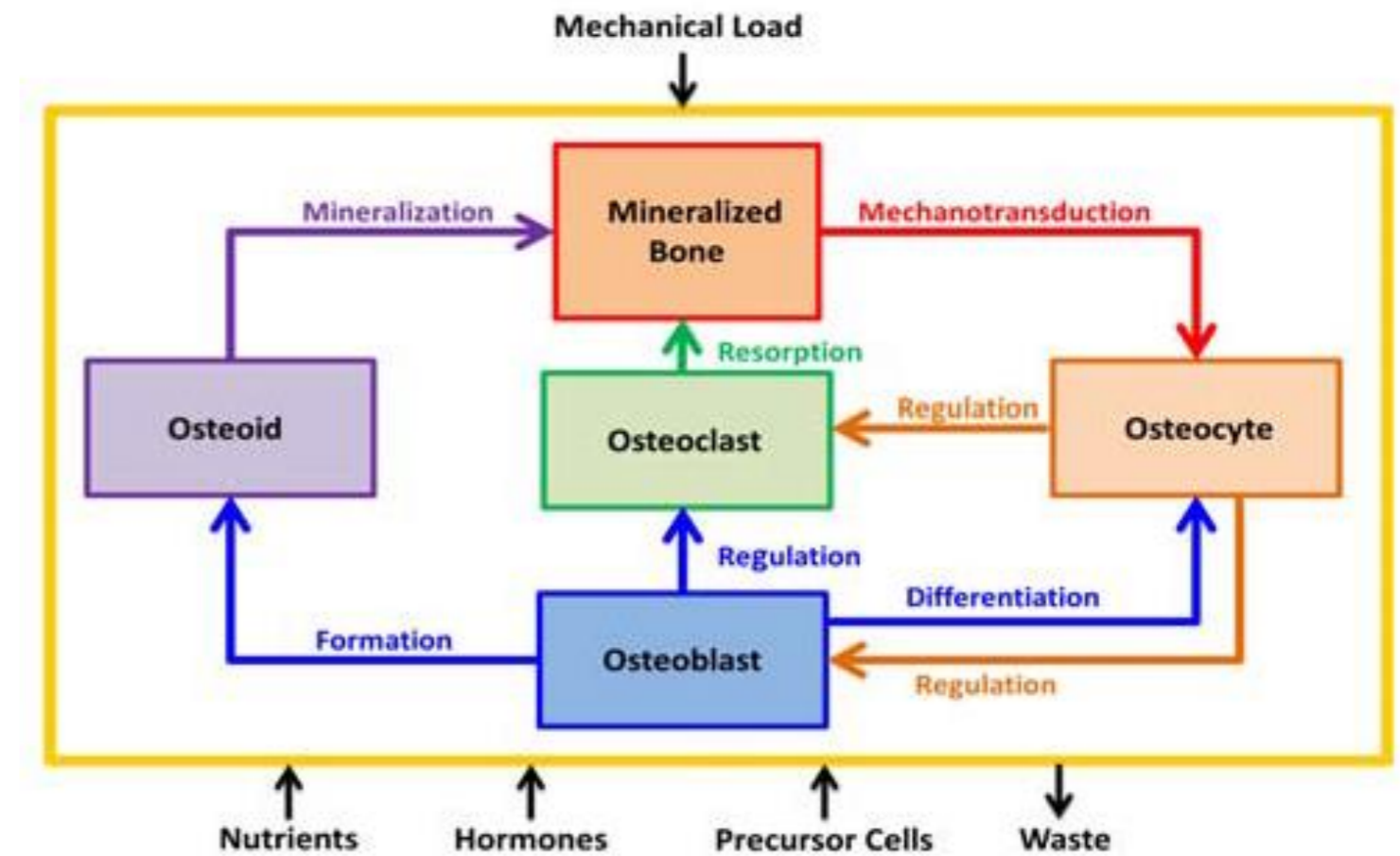
Buňky

Osteocyty

- terminálně diferencované osteoblasty zanořeny v kostní matrici
- představují téměř 95% všech buněk ve zralé kostní tkáni – tvoří síť v mineralizované kosti
- „mechanosensing“ buňky - detekují mechanické namáhání a související kostní mikropoškození
- reagují zahájením resorpce kostí a regulací remodelace kostí



Remodelace kostí



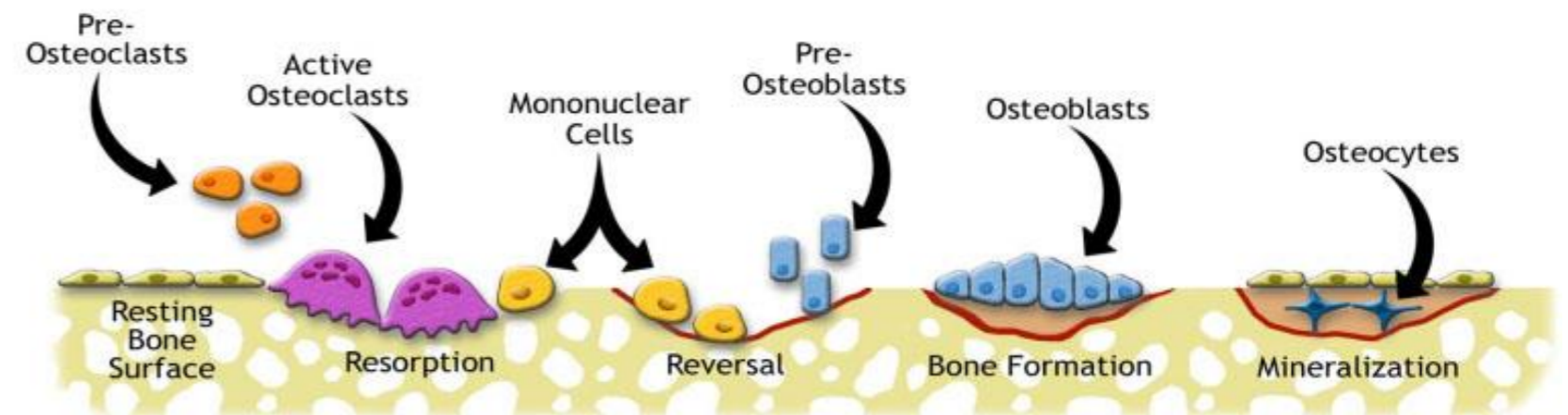
Remodelace kostí

- vysoce koordinovaný proces
- resorpce x modelace (novotvorba)
- vyžaduje synchronizovanou aktivitu **osteoklastů, osteoblastů a osteocytů**
- v mikroanatomické struktuře oddělené od dutiny kostní dřeně, ale přístupné mikrokapilárami

Remodelační cyklus

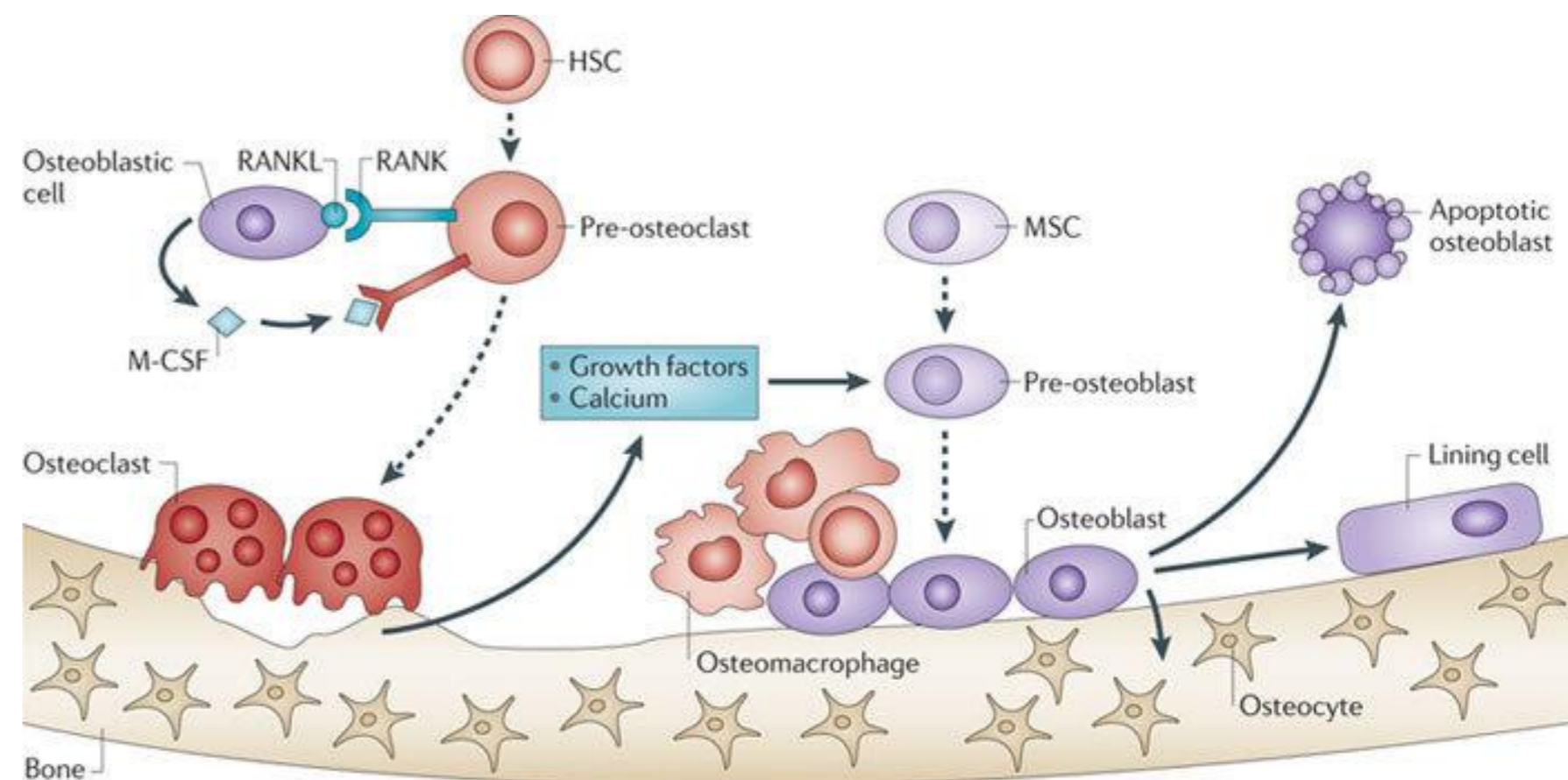
- **Resorbční fáze**-v důsledku aktivace osteoklastů-krátká
- **Reverzní fáze**-kostní povrch je pokryt mononukleáry, ale novotvorba kosti dosud nezačala-krátká
- **Formační fáze**-produkce osteoblastů ve vlnách v kostní matrix-dlouhá. Tyto buňky se postupně seřadí, proniknou do kosti jako osteocyty a podlehnou apoptóze.

Bone Remodeling Cycle



RANK/RANKL/OPG systém

- Jeden z nejdůležitějších regulátorů kostní resorpce a přestavby.
- **RANK**, který se nachází na povrchu pre-osteoklastů a jejich prekurzorů, a jeho ligand RANKL jsou nezbytné pro tvorbu, diferenciaci, aktivitu a přežití **osteoklastů**.
- **RANKL** je produkován buňkami osteoblastské linie, stejně jako jinými typy buněk v rozpustných i membránově vázaných formách.
- **Vazba RANKL na RANK** má za následek aktivaci transkripčních faktorů NFκB a NFATC1 a expresi osteokotogenních genů.
- **OPG**, produkováný osteoblasty a několika dalšími typy buněk, funguje jako inhibiční receptor vazbou na RANKL, čímž zabraňuje aktivaci RANK.
- Inhibice RANKL vede k rychlému zastavení osteoklastické formace, aktivace a přežití, je rozhodující pro potlačení kostní resorpce a udržení kostní hmoty.



Ostatní modulace systému RANK/RANKL/OPG

Prozánětlivé cytokiny vylučované různými imunitními buňkami

včetně aktivovaných T buněk, B buněk, makrofágů, žírných buněk a přirozených NK buněk

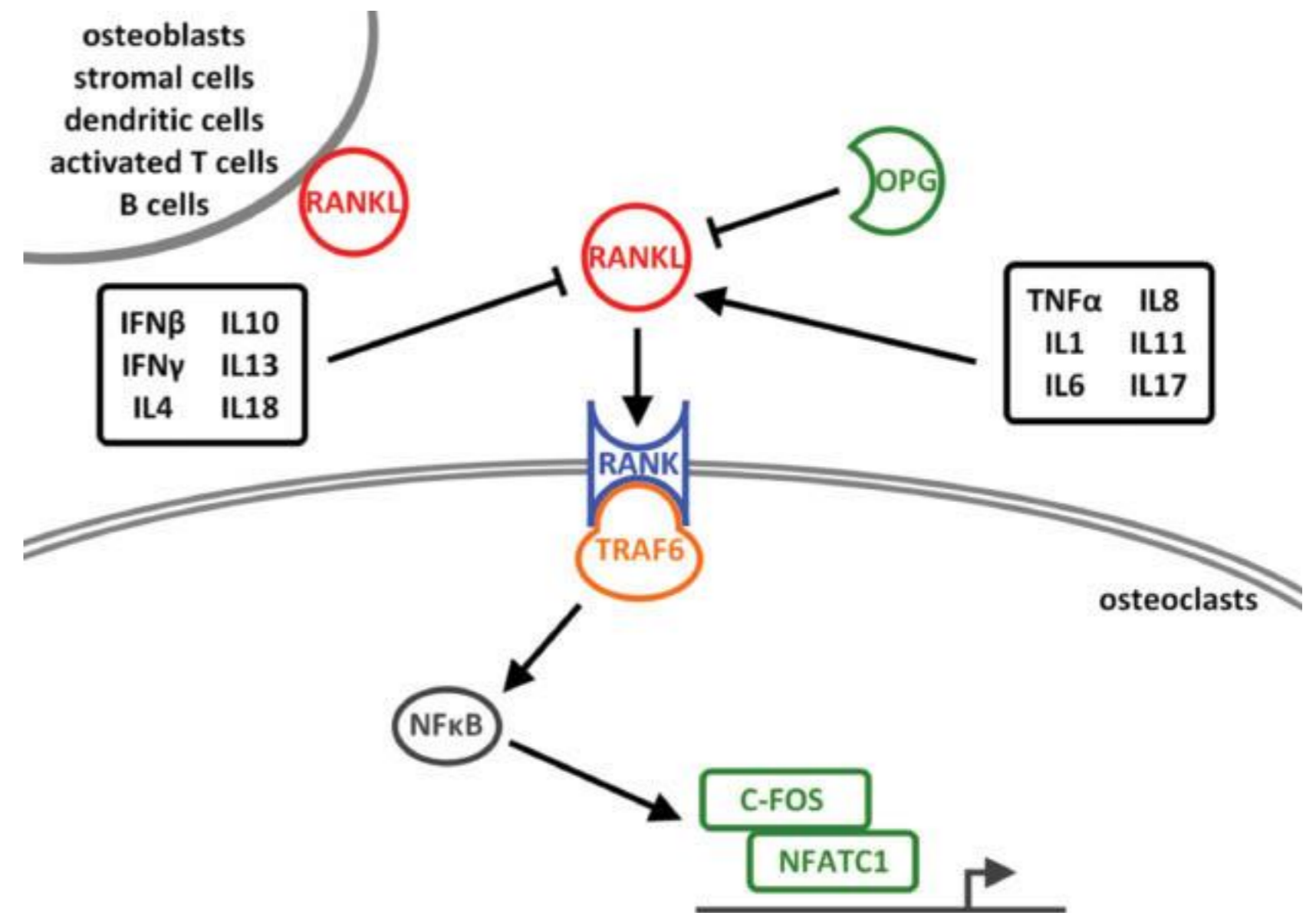
TNF α , IL1, IL6, IL8, IL11 a IL17

- osteoklastogenní cytokiny podporující diferenciaci a aktivitu osteoklastizátorů zprostředkovaných RANKL,

IFN γ , IL4, IL10, IL13 a IL18

- antiosteoklastogenní cytokiny IFN β , inhibují osteoklasty systémem RANK/RANKL/OPG.

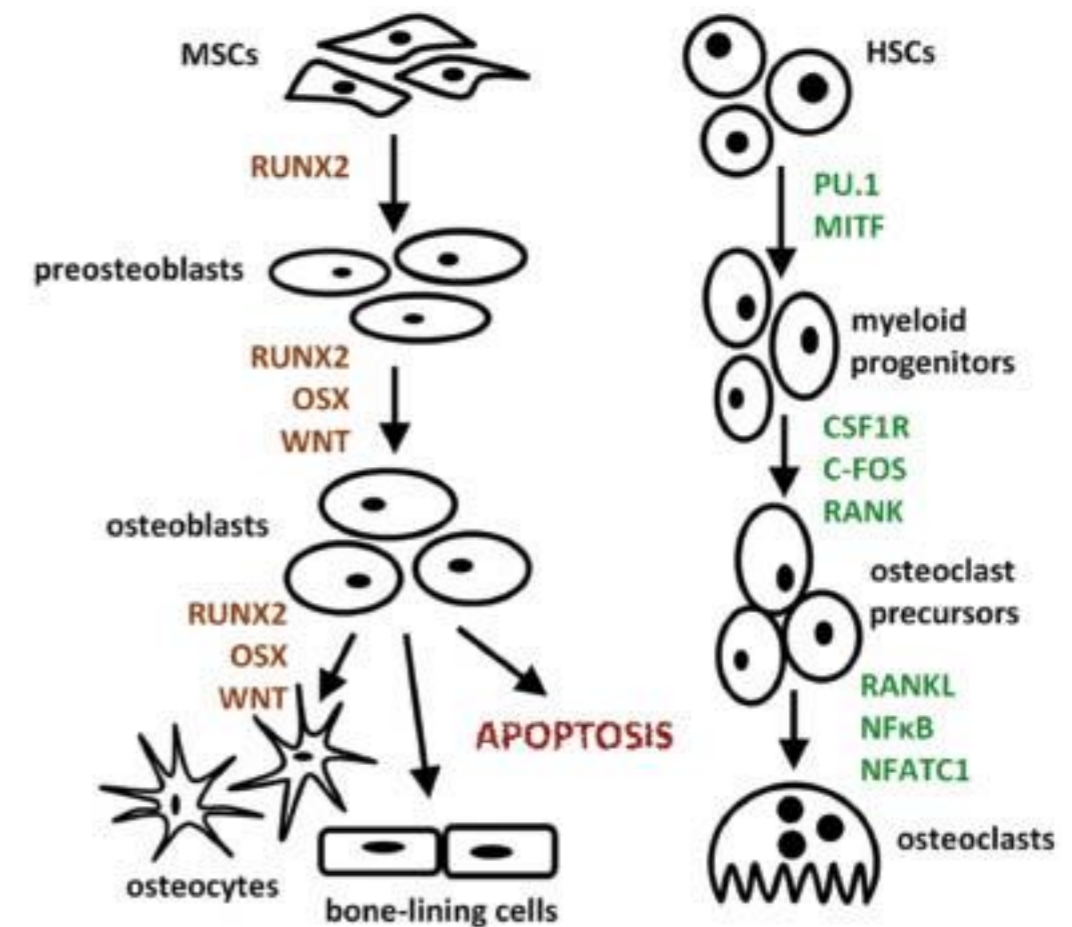
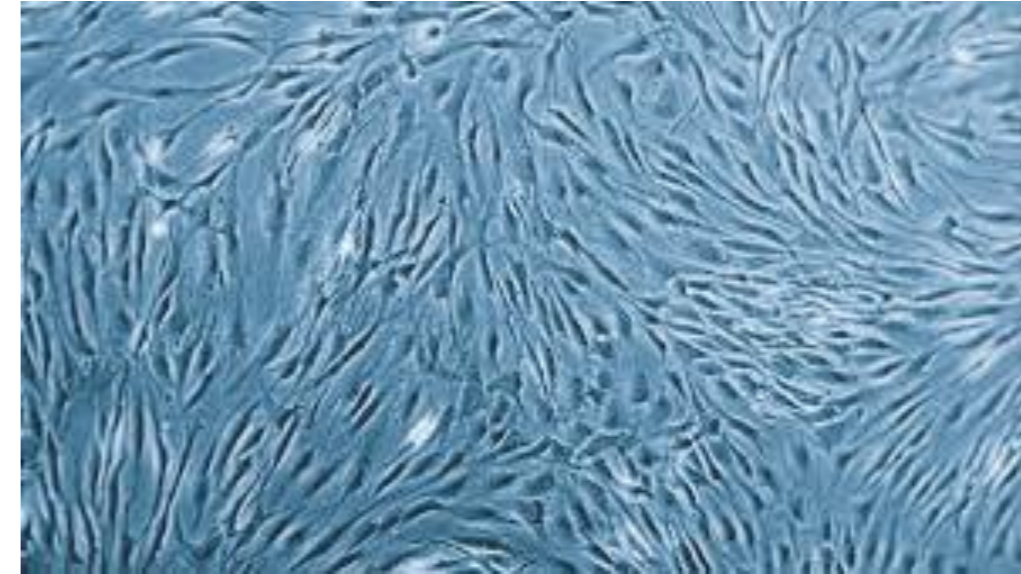
Některé cytokiny mohou mít na osteoklasty opačné účinky (např. IL-23)



RANK/RANKL/OPG system. The RANK/RANKL/OPG system is essential for the formation and differentiation of osteoclasts, their resorptive activity and survival. The binding of RANKL to RANK results in the recruitment of TRAF6, which activates various protein kinase pathways and transcription factors like NFkB. The activated NFkB up-regulates the expression of C-FOS, which subsequently interacts with NFATC1 to induce the expression of osteoclastogenic genes. Conversely, OPG prevents the activation of RANK by binding RANKL.

Tvorba kostí

- začíná diferenciací osteoblastů a vystavěním organického *osteoidu*, který se skládá převážně z kolagenu typu I.
- postupně se do osteoidu ukládají minerální látky
- ukončena po osteoblastem zprostředkované mineralizaci organické matrice.
- obnoven povrch kosti



The osteoblast lineage derives from MSCs under the control of the transcriptional regulator RUNX2. The multipotent differential capacity of MSCs can also give rise to chondrocyte, adipocyte, myocyte and other cell lineages, utilizing lineage-specific transcription factors SOX9, PPAR γ 2 and MYOD/MYF5, respectively. RUNX2 is indispensable in all stages of osteoblast differentiation. After reaching maturity, three different potential fates await osteoblasts. Cells that become entombed within the bone matrix are called osteocytes, bone-lining cells cover all bone surfaces while the remainder undergo apoptosis

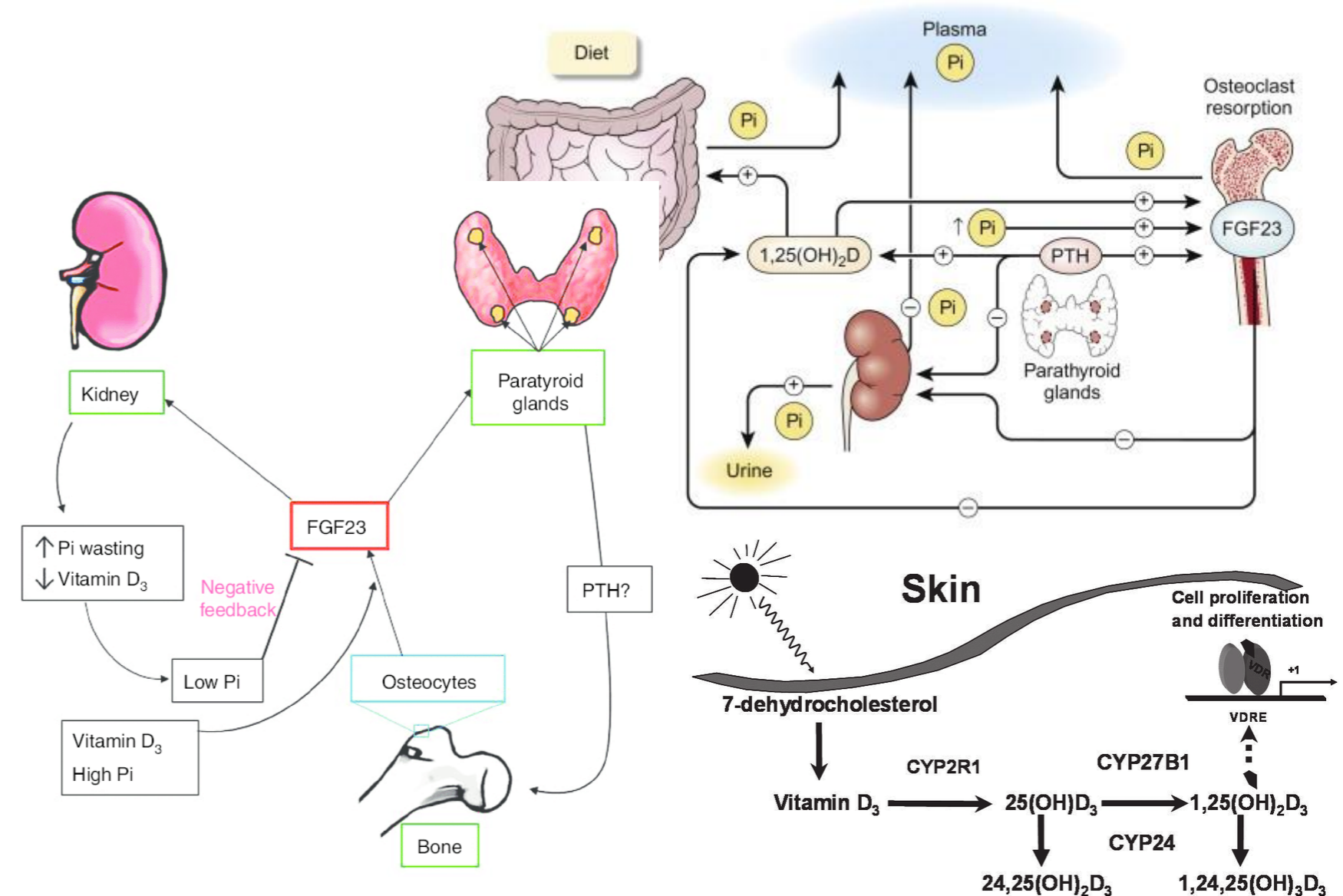
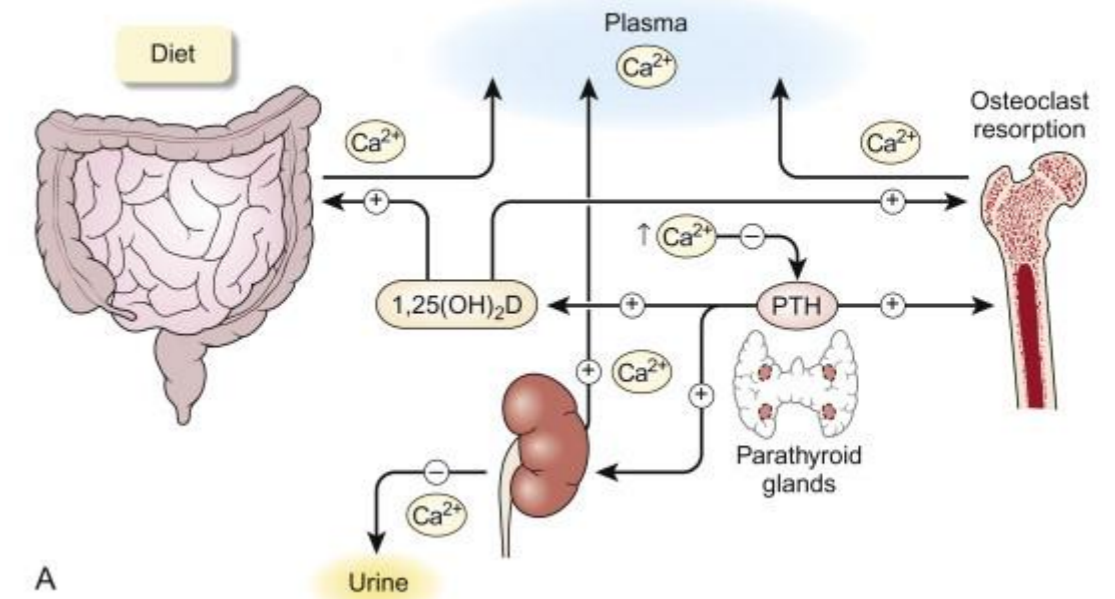
Minerální složka

Kalcium-fosfátová rovnováha

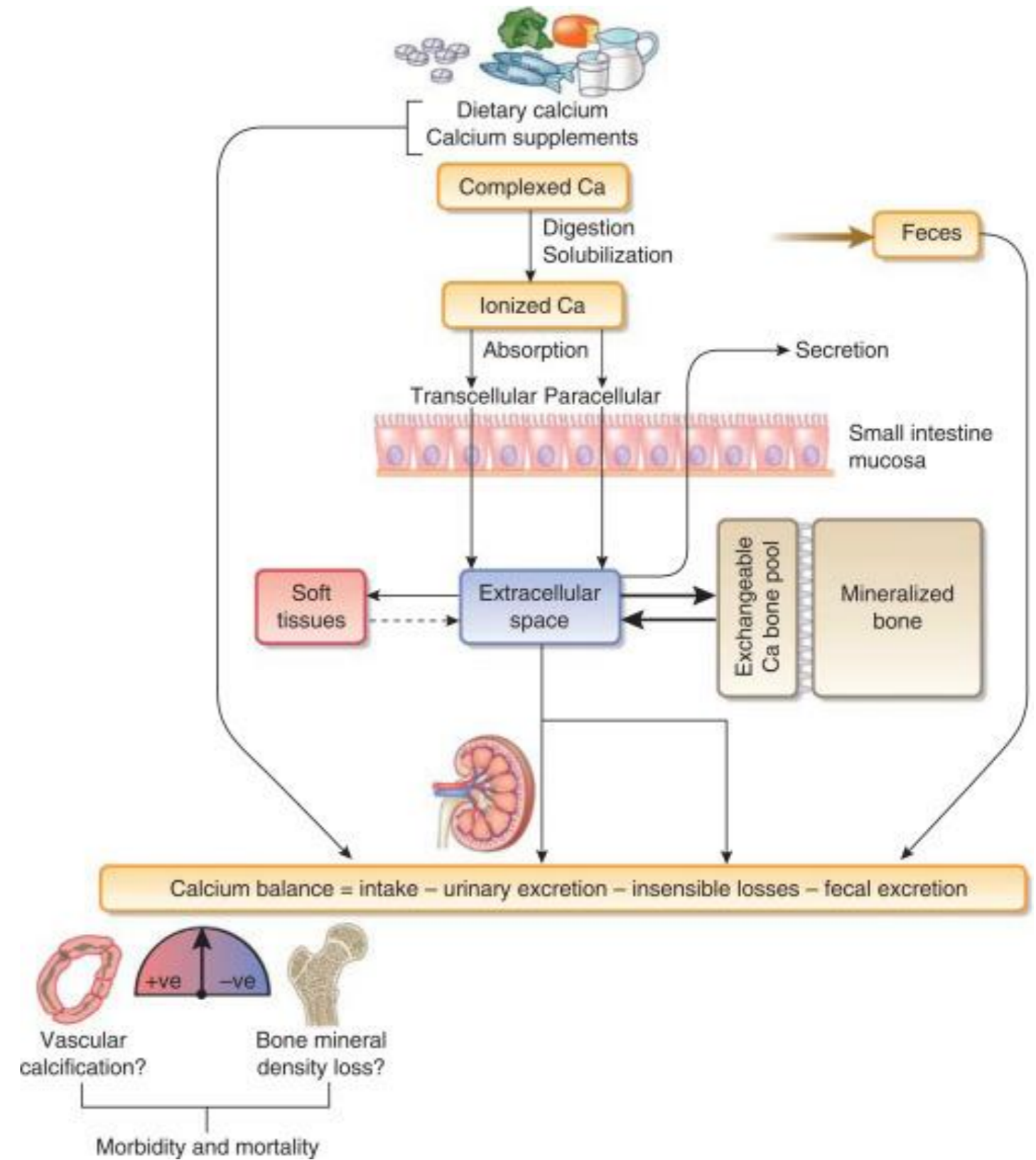
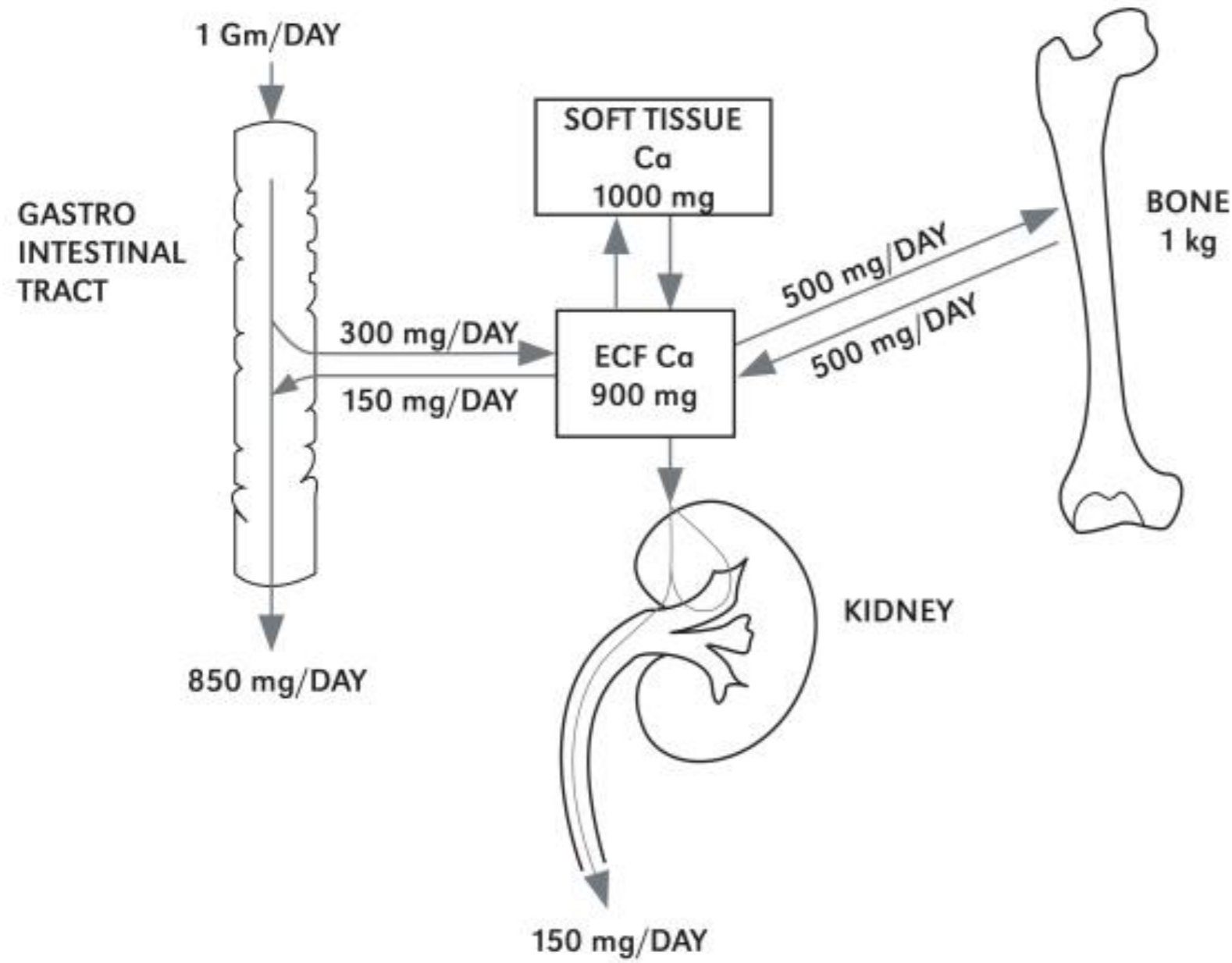
Distribuce kalcia, fosforu a hořčíku			
	Celkový obsah v těle, g	% v kostech	% v měkkých tkáních
Kalcium	1000	99	1
Fosfor	600	85	15
Hořčík	25	65	35

Kalcium-fosfátová rovnováha

- role **FGF-23**
- hormon predominantně produkován osteoblasty/osteocyty
- vysoké sérové hladiny **fosfátů** stimulují syntézu FGF23
- hlavní funkce:
 - inhibice renální tubulární reabsorpce fosfátů -> vyrovnává jejich koncentraci v krvi
 - potlačení cirkulačních hladin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ snížením tvorby Cyp27b1 a stimulací katabolismu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zprostředkované Cyp24 (inhibice aktivity 1- α -hydroxylázy -> snížená aktivace vitamínu D)
- Mutace v genu *FGF23* -> hypofosfatemická křivice



Bilance za den



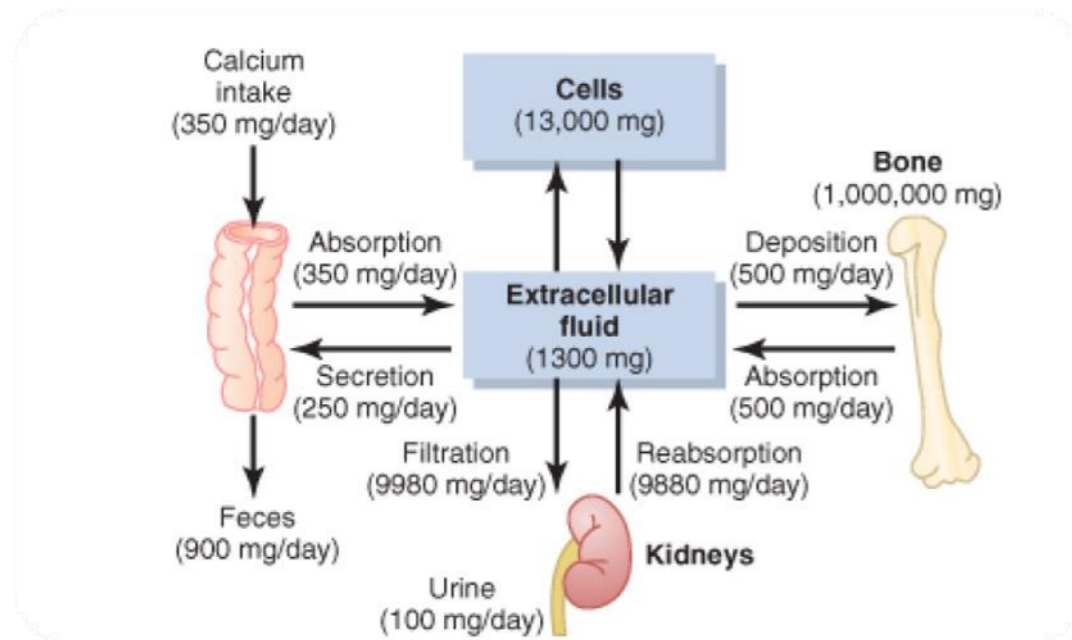
Homeostáza kalcia

Nízká hladina kalcia

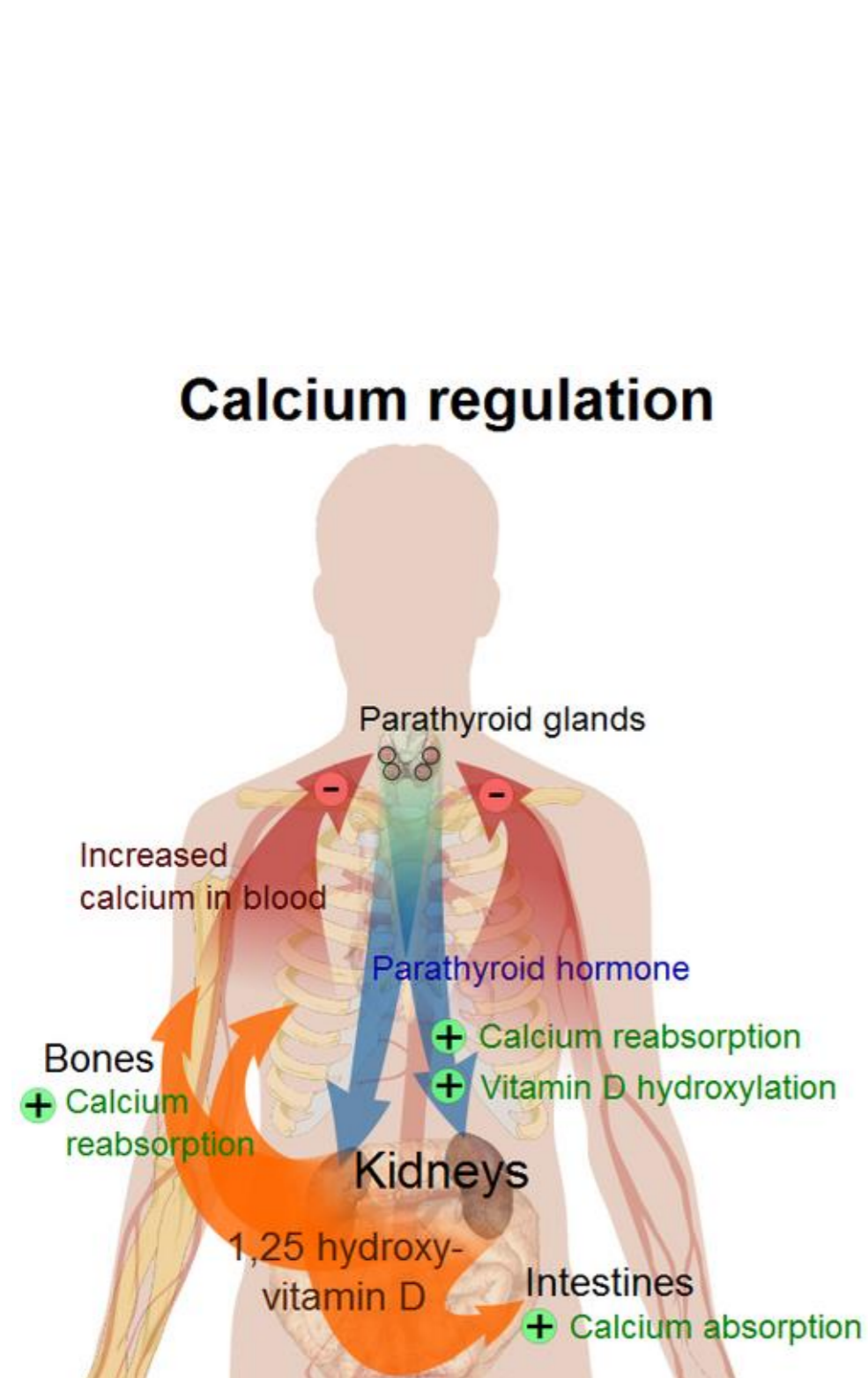
↑ Resorpce kosti

↑ Absorpce ve střevě

↓ Excrece ledvinami



Homeostáza kalcia



Parathyroidní hormon

1,25 DHC - Vitamin D

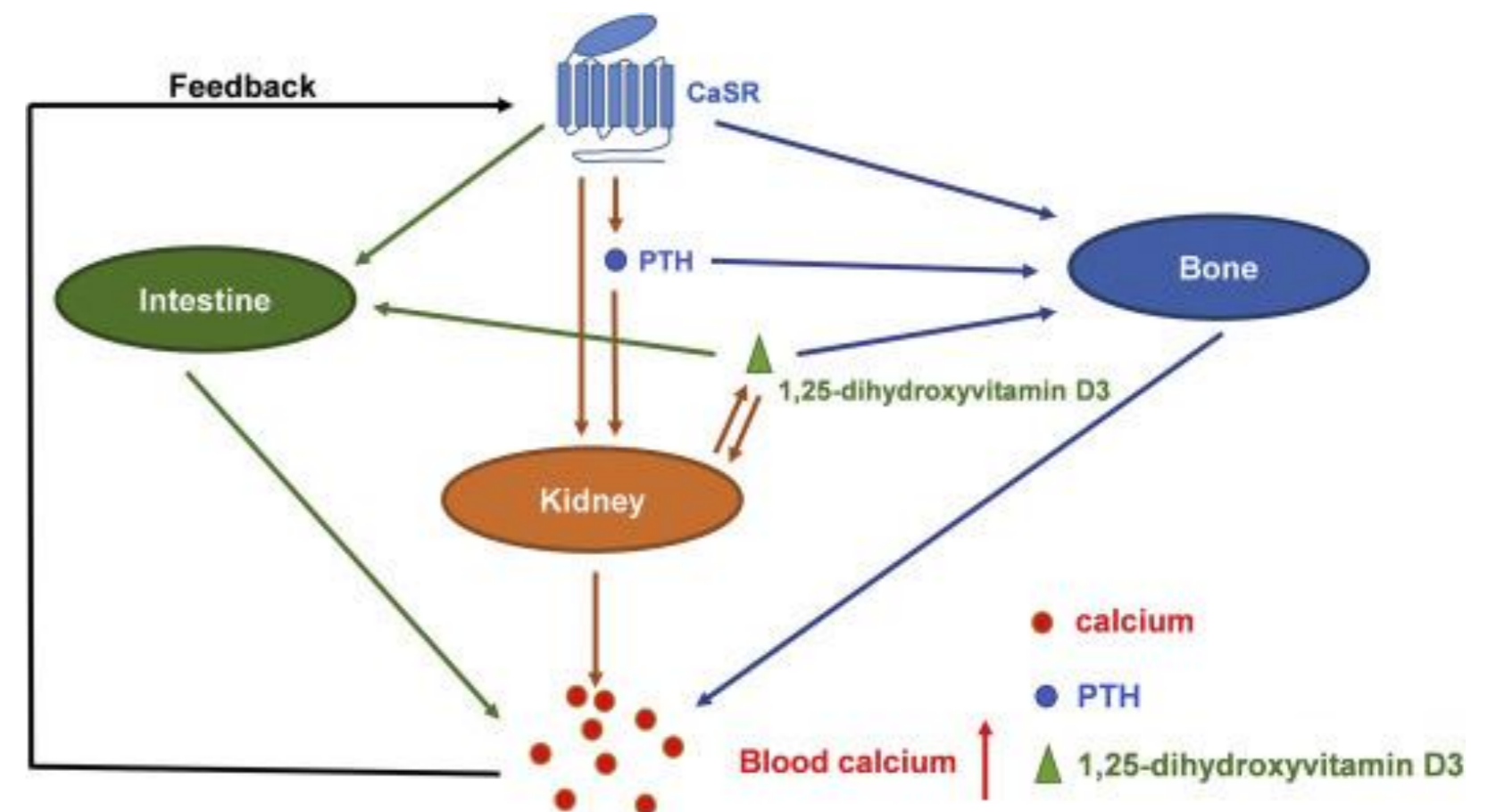
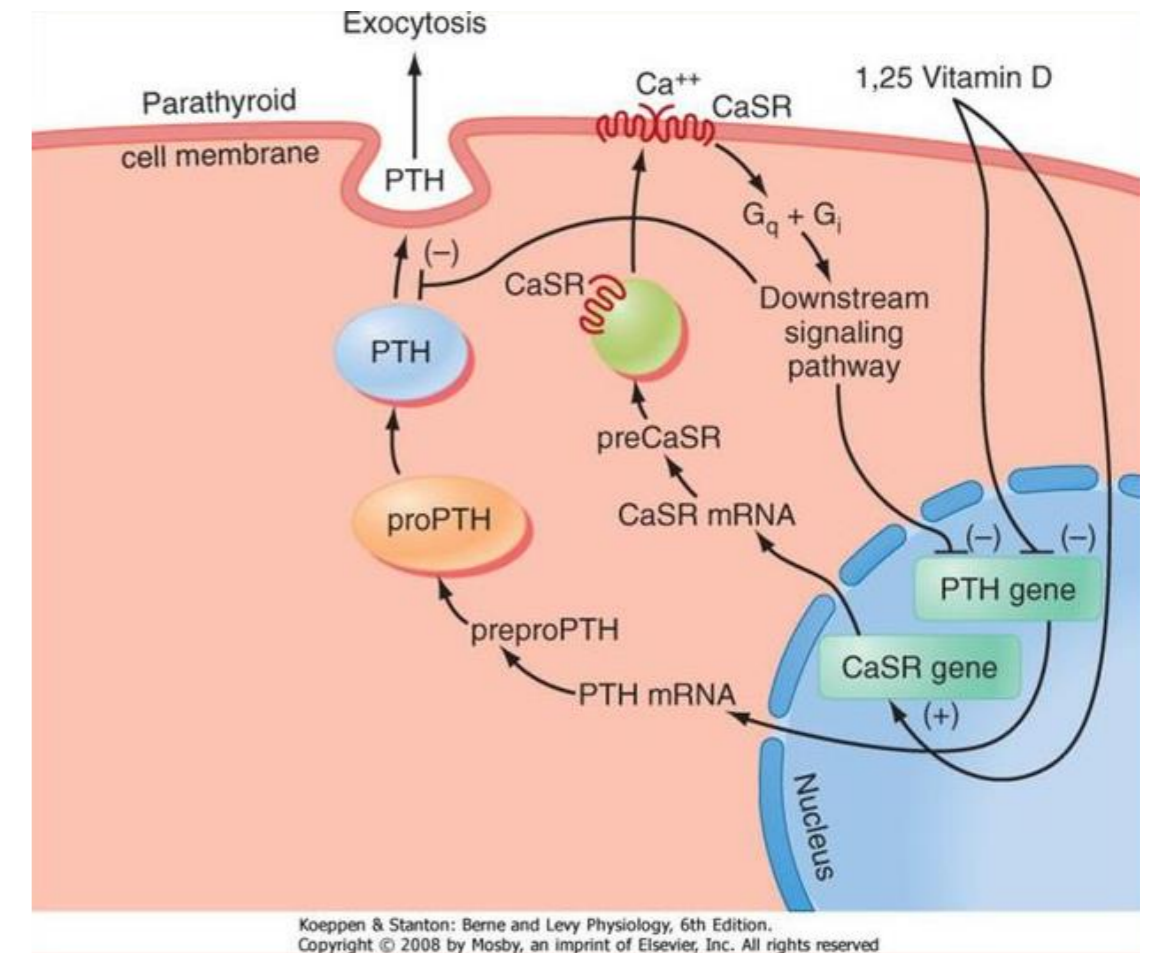
Kalcitonin

Kontrola hladin Ca^{2+}

Hormon	Efekt	Bone	Gut	Kidney
PTH	$\uparrow \text{Ca}^{2+}$ $\downarrow \text{Po}_4$	Zvyšuje Osteoclasty	Nepřímo via Vit. D	Ca reab. Po_4 exr.
Vitamin D3	$\uparrow \text{Ca}^{2+}$ $\uparrow \text{Po}_4$	Nepřímý efekt	$\uparrow \text{Ca}^{2+}$ $\uparrow \text{Po}_4$ absorption	Nepřímý efekt
Kalcitonin	$\downarrow \text{Ca}^{2+}$ $\downarrow \text{Po}_4$	Inhibuje Osteoclasty	Nepřímý efekt	Ca^{2+} & Po_4 excrece

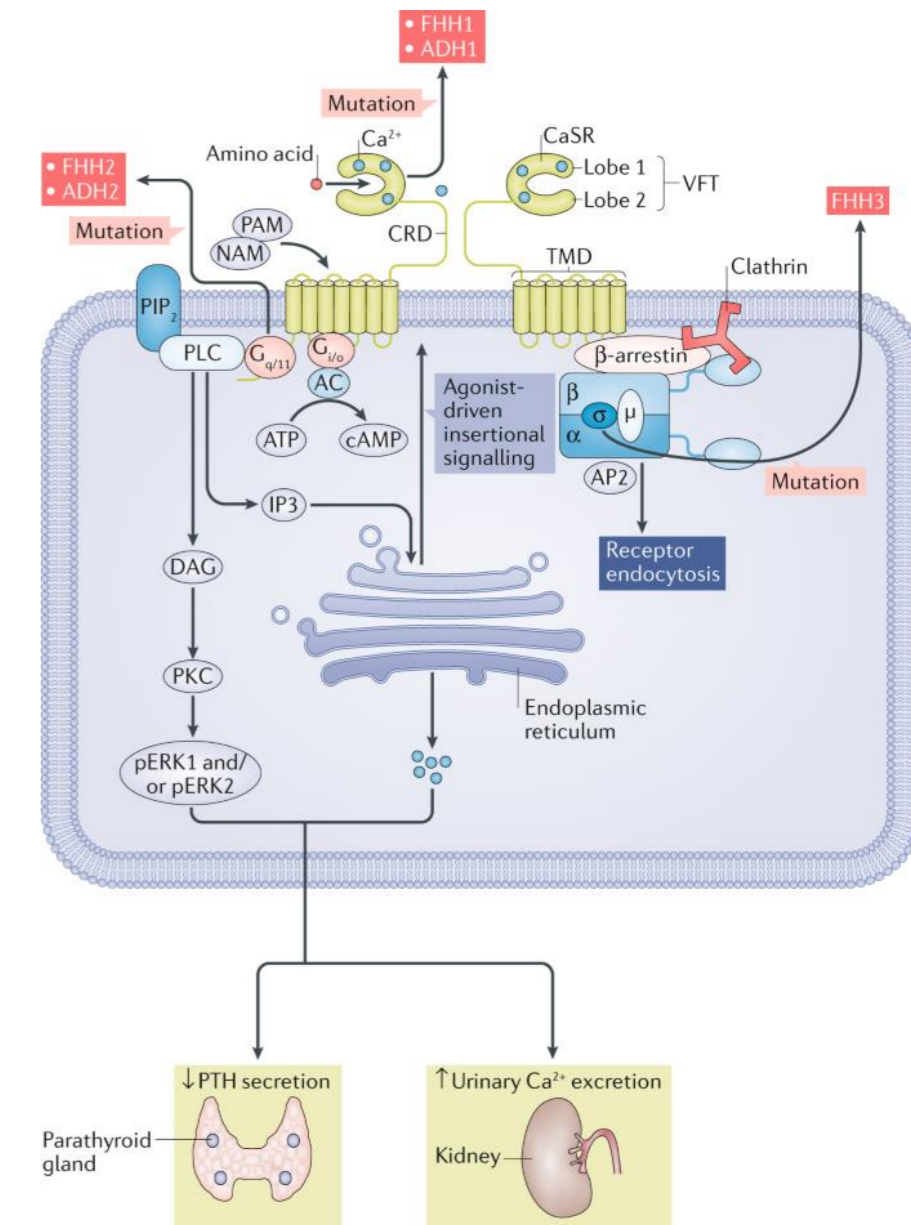
Regulace Ca^{2+} v ECT

- Příštítná tělíska detekují hladinu kalcia v ECT pomocí calcium-sensing receptoru - CaSR
- člen rodiny G protein-coupled receptor se sedmi hydrofilními transmembránovými helixy, zakotvenými v plasmatické membráně.



CaSR

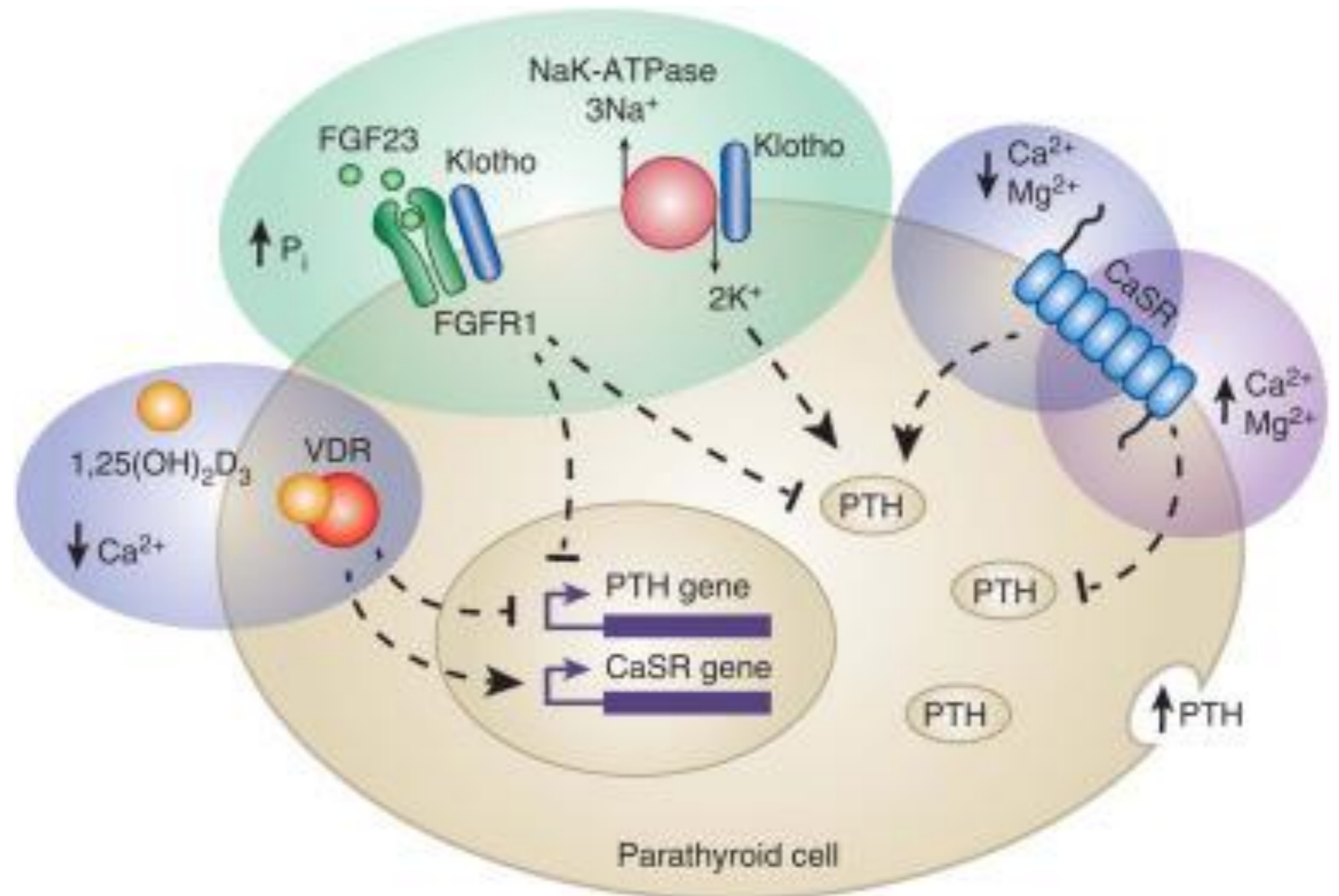
- reguluje metabolismus kostí a minerálů ovlivněním sekrece parathormonu, vylučování Ca^{2+} močí, vývoj kostry a laktace
- v nekalcitropních tkáních ovlivňuje CaSR biologické procesy včetně gastrointestinálního, sekrece inzulínu a enteroendokrinních hormonů a hojení ran
- abnormální exprese nebo funkce CaSR je spojena s primární a sekundární hyperparatyreózou, kardiovaskulárním onemocněním, imunitními reakcemi



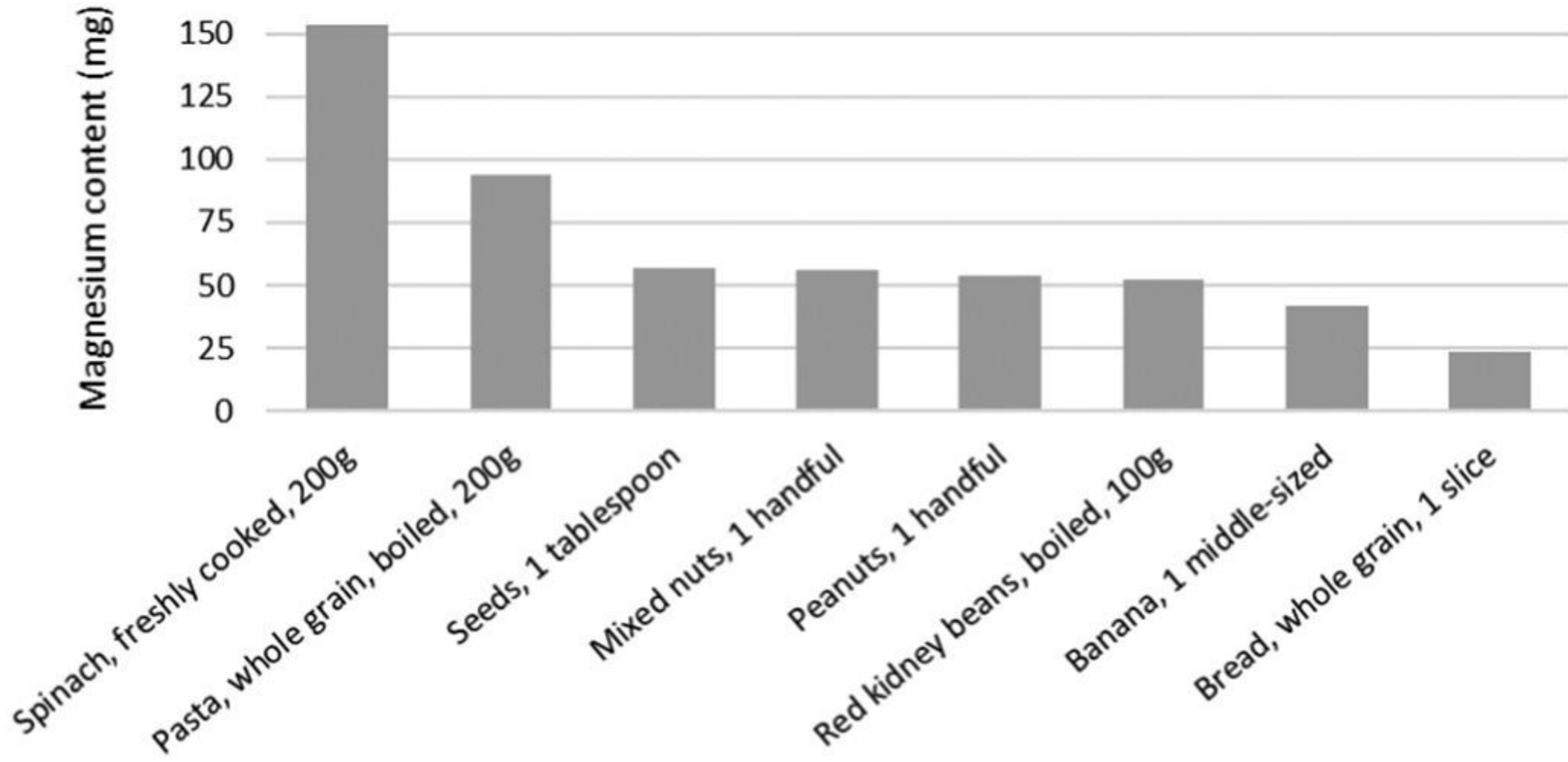
Nature Reviews Endocrinology volume 15, pages33–51 (2019)

Magnesium

- CaSR
- Magnesémie ovlivňuje negativně zpětnovazebně sekreci PTH
- Míra aktivace sekrece je však až 3x menší než v případě kalcia



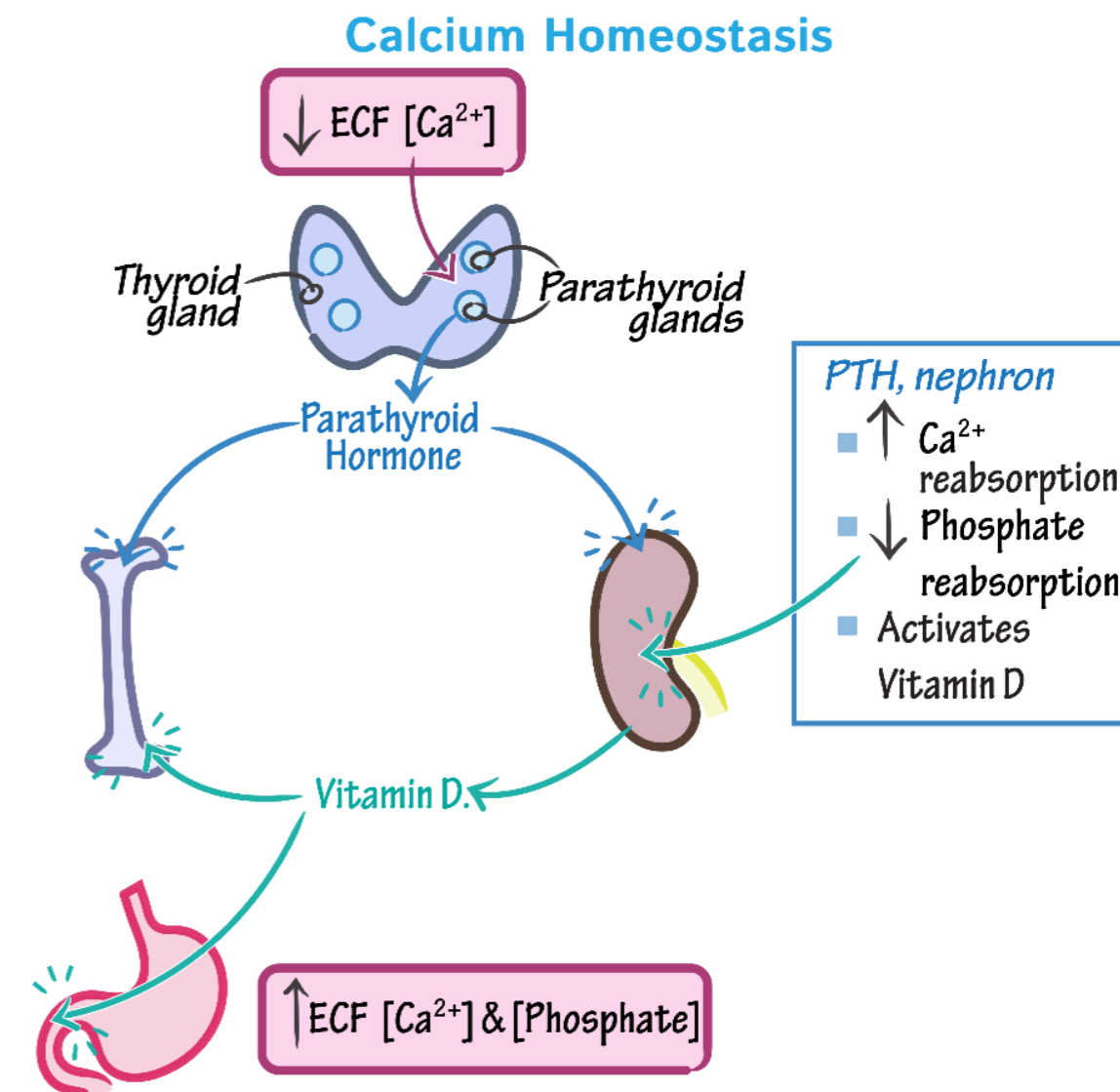
Magnezium



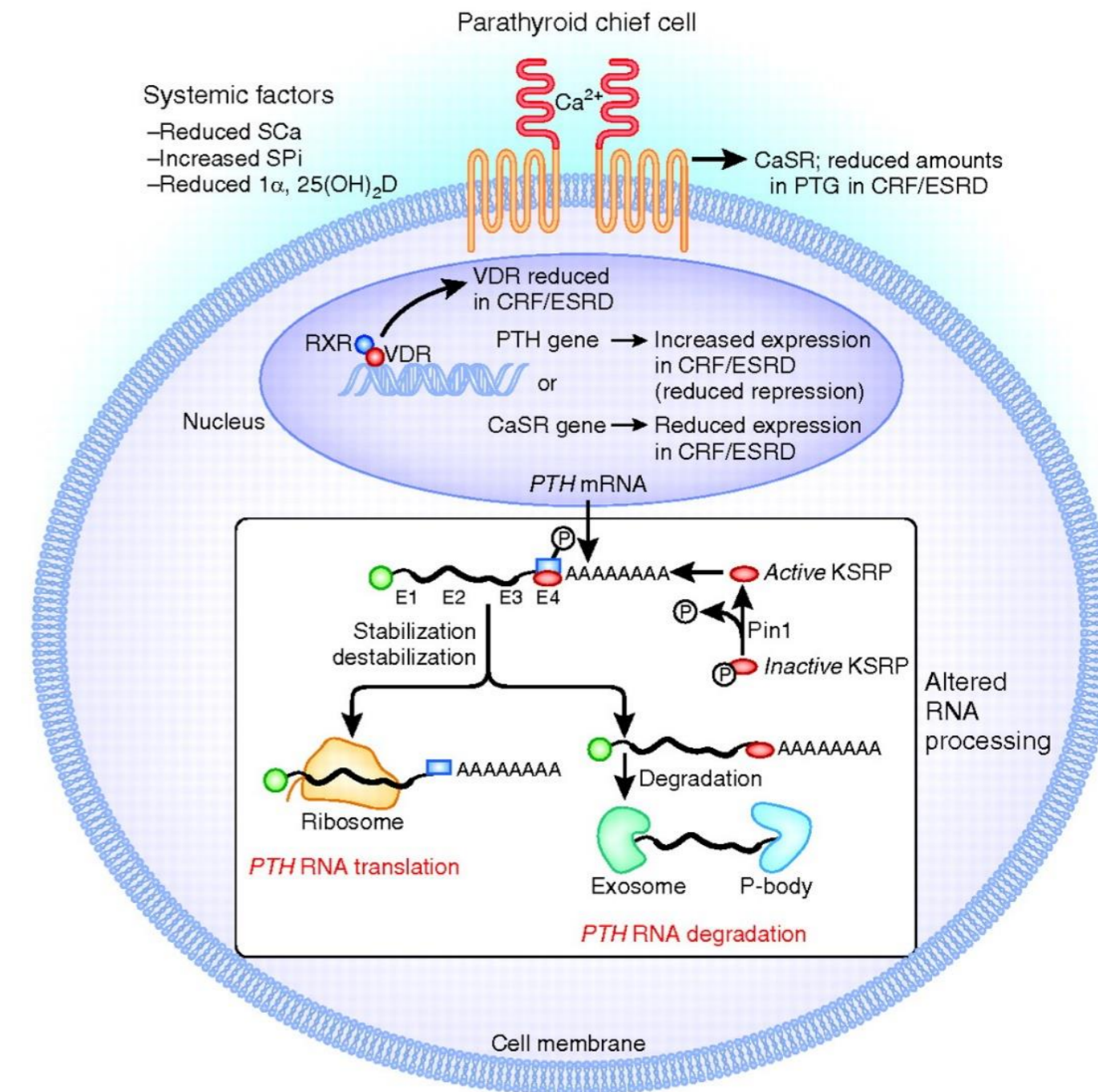
Parathormon (PTH)

zvyšuje hladinu kalcia v krvi 3 hlavními způsoby:

- Stimuluje produkci biologicky aktivní formy vitamínu D ledvinami.
- Podporuje mobilizaci kalcia a fosfátů z kosti. K zachování kalcium fosfátového součinu podporuje vylučování fosfátů ledvinami (fosfaturický efekt).
- Maximalizuje tubulární reabsorpci kalcia v ledvinách, což vede k minimálním ztrátám kalcia močí (u zdravých ledvin).

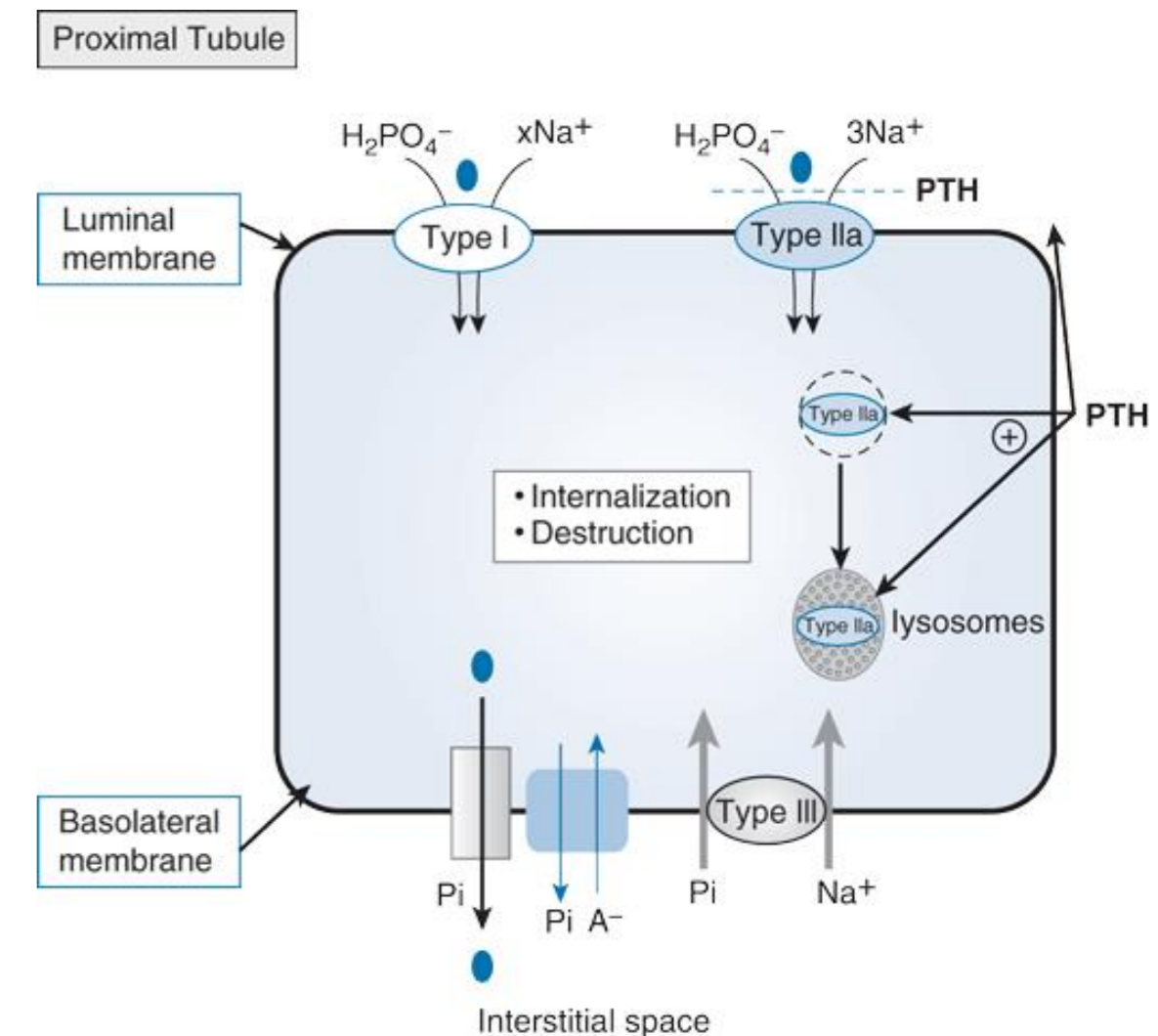


- Hlavním regulátorem sekrece PTH je obsah kalcia v ECT (detekce pomocí CaSR).
- Nárůst kalcia zvyšuje degradaci PTH.
- Pokles hladin kalcia v ECT povede k poklesu intracelulární degradace PTH, takže dochází k sekreci více **bioaktivních** (nedegradovaných) molekul PTH.
- **Bioinaktivní** fragmenty PTH, které se mohou tvořit i v játrech, jsou štěpeny v ledvinách.
- Nízké hladiny kalcia v ECT vedou ke zvýšení transkripce genu pro PTH a ke zvýšení stability mRNA pro PTH.
- Chronická hypokalcémie může vést k proliferaci parathyreoidy a ke zvýšení její sekreční kapacity.



1. Účinky na ledvinu

- PTH - malý vliv na modulaci kalciových toků v proximální tubulu,
 - kde se reabsorbuje 65% filtrovaného kalcia v rámci celkového objemu transportu solutů, jako je Na⁺ a voda.
- PTH se váže na svůj receptor, **PTH/PTHrP receptor typu I (PTHR)**,
 - transmembránový G protein-coupled protein, který uskutečňuje signální transdukcí jak cestou adenylátcyklázy (AC), tak cestou fosfolipázy C.
- Stimulace AC s tvorbou cAMP je zřejmě hlavním mechanismem, kterým PTH způsobuje internalizaci kotransportéru Na⁺/Pi- (anorganický fosfát) typu II, což vede poklesu reabsorbce fosfátů a k **fosfaturii**.
- Asi 20% filtrovaného kalcia se reabsorbuje v kortikálních tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky
- 15% se reabsorbuje v distálních tubulech, po vazbě PTH na PTHR, prostřednictvím signální transdukce přes cAMP.
- V tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky se zvyšuje aktivita Na/K/2Cl kotransportéru, který řídí reabsorbci NaCl a stimuluje také paracelulární reabsorbci kalcia a magnézia.



Source: Molina PE: *Endocrine Physiology*, 4th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Parathyroid Hormone Relation Peptide (PTHrP)

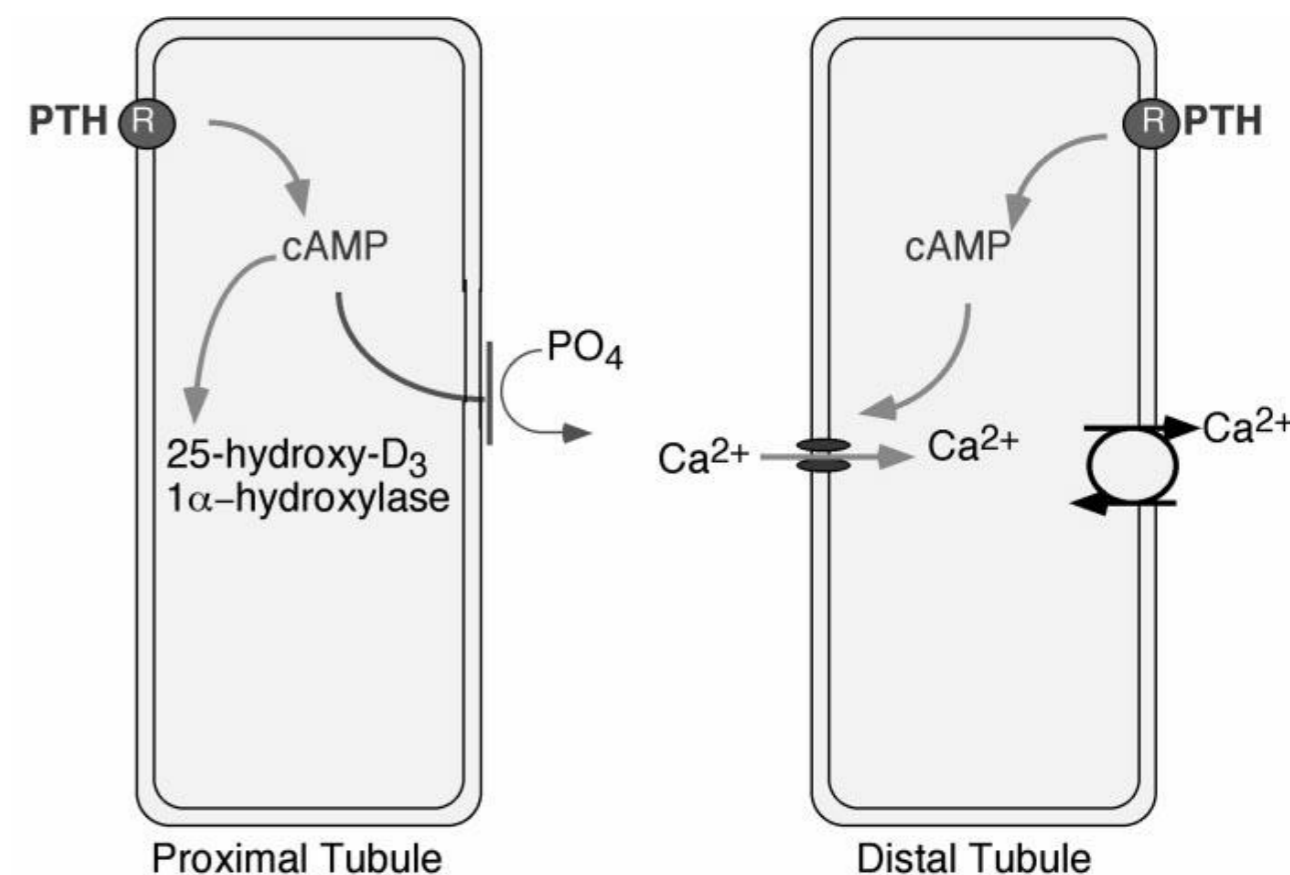
- PTHrP byl objeven jako mediátor syndromu "***humoral hypercalcemia of malignancy,, (HHM)***".
- Při tomto syndromu dochází u různých typů rakovin, obvykle v nepřítomnosti kostních metastáz, k produkci látek podobných PTH, které mohou způsobit biochemické abnormality jako
 - ***Hyperkalcémie***
 - ***Hypofosfatémie***
 - ***Zvýšená exkrece cAMP močí***
- Tyto účinky se podobají účinku PTH, ale objevují se v nepřítomnosti detekovatelných cirkulujících hladin PTH.

1. Účinky na ledvinu

V distálním tubulu PTH zase ovlivní *transcelulární transport kalcia*. Tento proces zahrnuje několik kroků:

- přesun lumenálního Ca^{2+} do renální tubulární buňky kanálem „transient receptor potential channel“ (TRPV5)
- translokaci Ca^{2+} přes tubulární buňku od apikálního k bazolaterálnímu povrchu prostřednictvím proteinů jako kalbindin-D28K
- aktivní vyloučení Ca^{2+} z tubulární buňky do krve cestou výměníku $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ (NCX1).

PTH zjevně stimuluje reabsorpci Ca^{2+} v distálním tubulu zvýšením aktivity NCX1 mechanismem závislým na cAMP.



1. Účinky na ledvinu

- PTH může po vazbě na PTHR stimulovat také 25(OH)D3-1-alfa hydroxylázu, což vede ke zvýšení syntézy 1,25(OH)2D3.

PTH může také inhibovat reabsorpci Na^+ a HCO_3^- v proximálním tubulu inhibicí

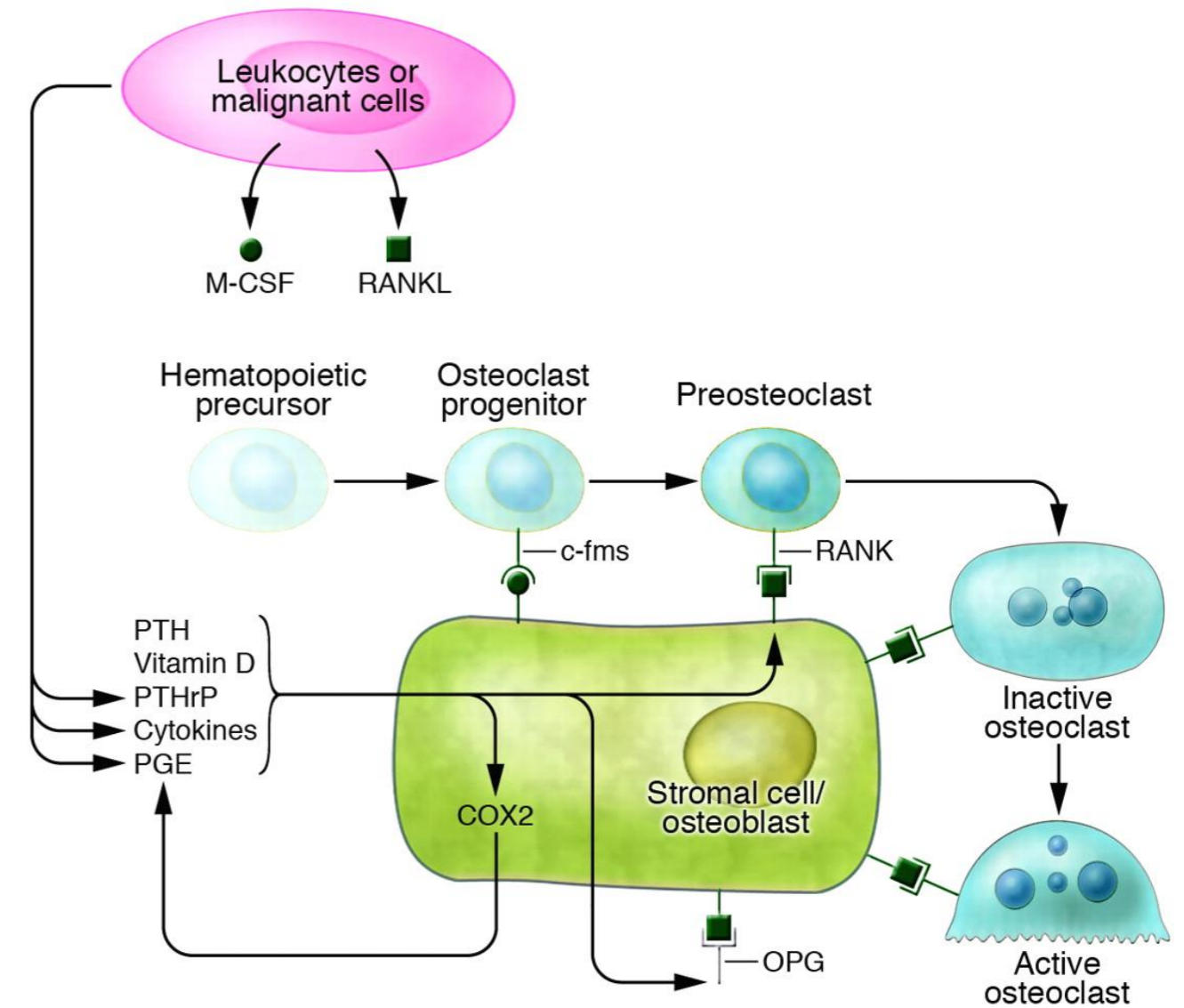
- Na^+/H^+ výměníku apikálního typu 3,
- Na^+/K^+ -ATPázy na bazolaterální membráně
- Na^+/Pi -kotransportu na apikální straně proximální tubulární buňky.

2. Účinky na kost

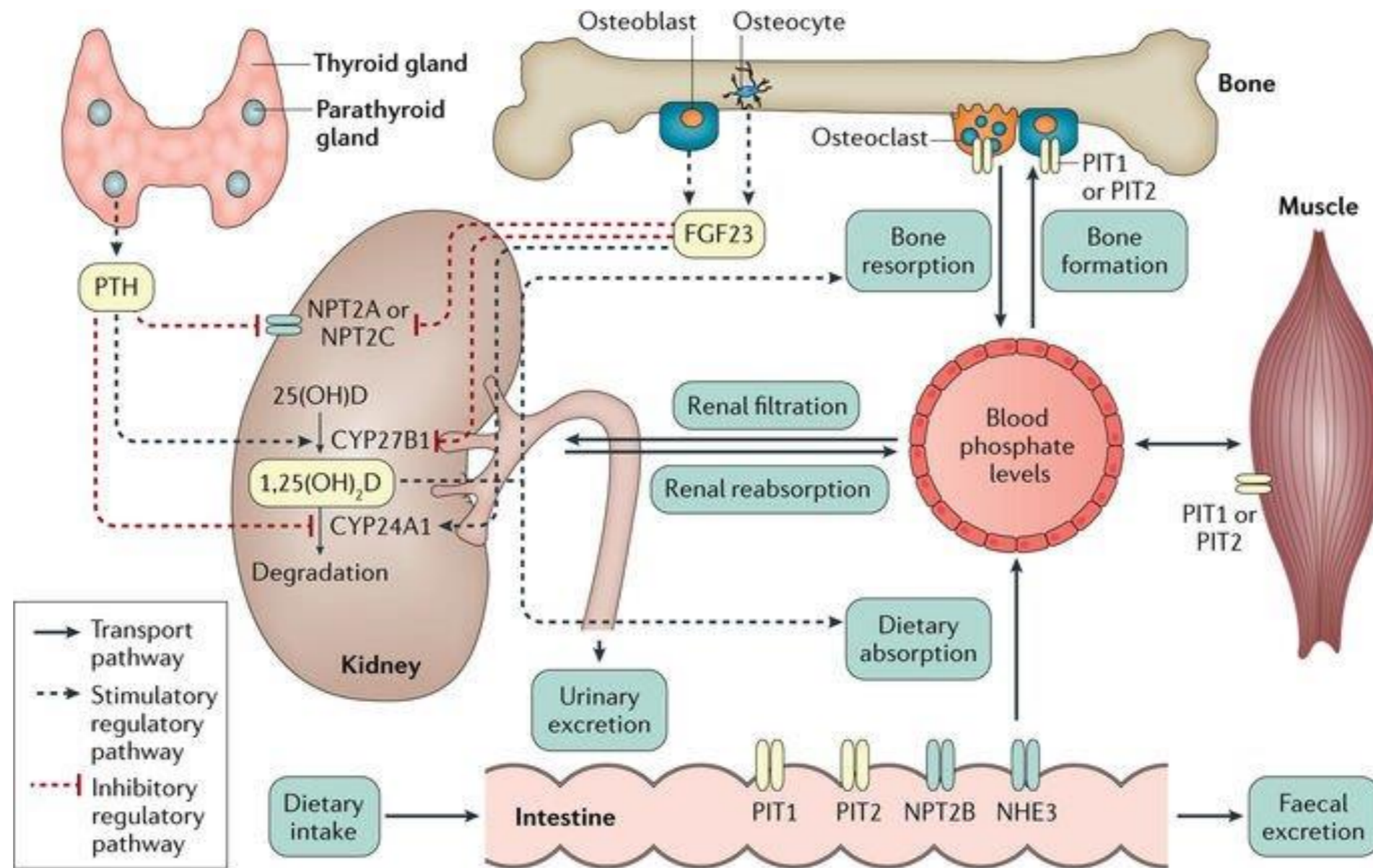
- V kosti se vyskytují PTHR na buňkách osteoblastického fenotypu, které jsou mezenchymálního původu, nevyskytují se na osteoklastech původu hematogenního.
- V postnatální době je hlavní fyziologickou rolí PTH udržovat normální kalciovou homeostázu **podporou osteoklastické resorbce kosti** a uvolňováním kalcia do ECT.
- Tento účinek PTH na zvyšující se osteoklastickou resorbci kosti je nepřímý, prostřednictvím PTHR na pre-osteoblastických stromálních buňkách a podporou produkce **RANKL (receptor activator of NFkappaB ligand)**, což je člen rodiny tumor necrosis factor.

2. Účinky na kost

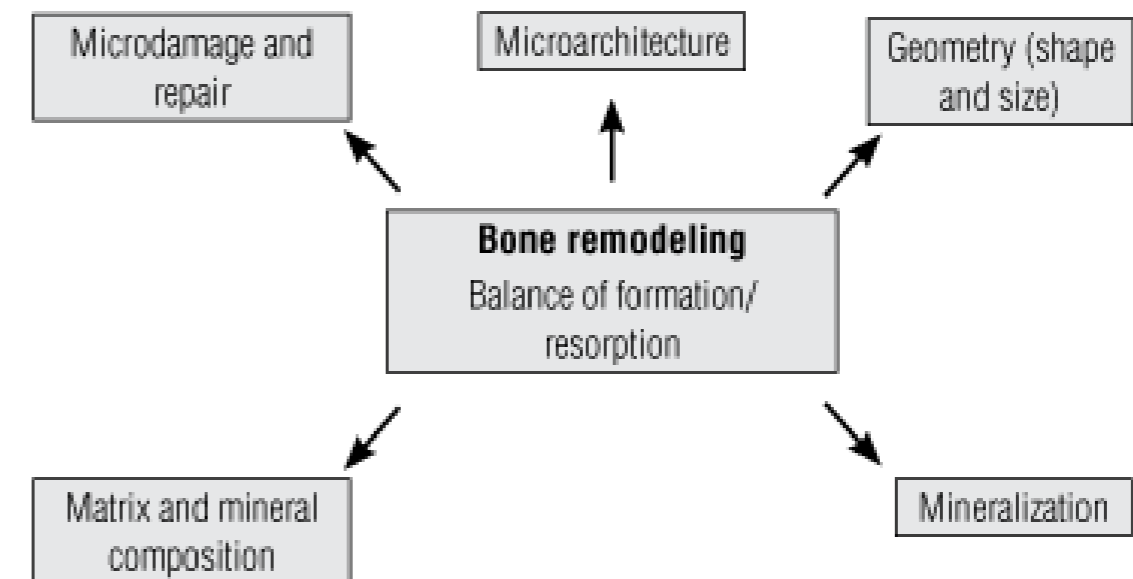
- Jako důsledek **zvýšení kapacity pro RANKL** vstupovat do interakce se svým receptorem (RANK) na buňkách osteoklastického původu se snižují hladiny solubilního „decoy“ receptoru pro RANKL, tzv. osteoprotegerinu v krvi.
- **Mnohoaderné osteoklasty** vznikají z hemotogenních prekurzorů (monocyty/makrofágové linie) a proliferují a diferencují se v monojaderné prekurzory, nebo fúzí a tvoří mnohojaderné osteoklasty. Ty mohou být aktivovány do podoby *osteoklastů resorbujících kost*.
- RANKL mohou řídit mnohé z těchto proliferačně/diferenciačně/fúzně/aktivačních kroků ve spolupráci s cytokiny a monocyte-colony stimulating faktorem (M-CSF).



PTH vs FGF 23

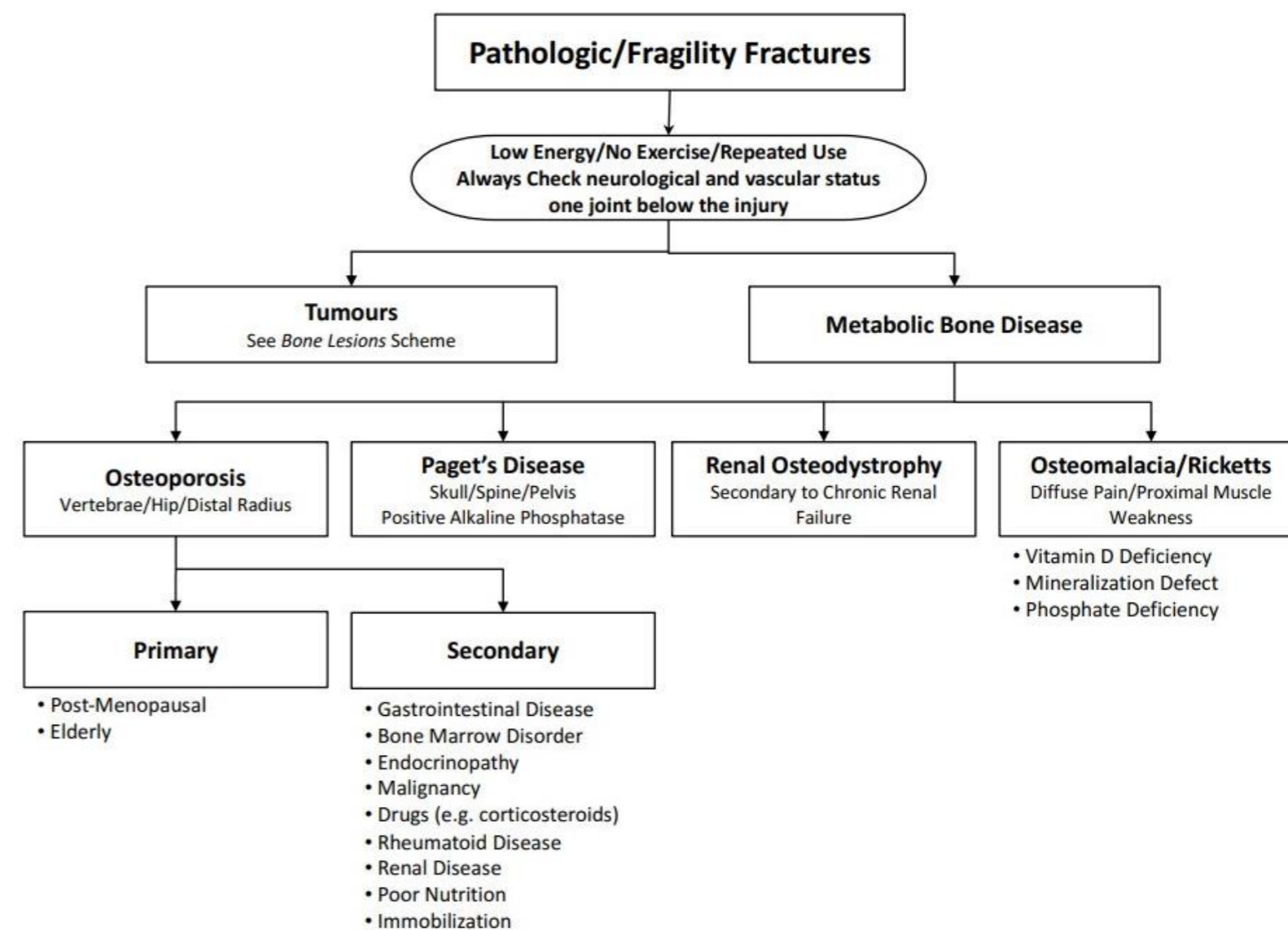


Patofyziologie kosti



Skeletal fragility - Patologické fraktury

- Tumory
 - primární
 - sekundární (metastatické) (nejčastější)
- Metabolické
 - osteoporóza (nejčastější)
 - osteomalácie
 - Pagetova choroba
 - hyperparathyroidismus



Poruchy kostní remodelace

Metabolické kostní onemocnění:

- Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
- Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)
- Křivice/osteomalacie (zpomalená kostní remodelace)
- Pagetova choroba

Poruchy kostní remodelace

Metabolické kostní onemocnění:

- Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
- Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)
- Křivice/osteomalacie (zpomalená kostní remodelace)
- Pagetova choroba

Metabolická onemocnění kostí

- Osteoporóza je nejčastější metabolickou abnormalitou kosti. Je popisováno jako "tichá epidemie" postihující jednu ze dvou žen a jeden z pěti mužů, starší než 50 let.
- Definováno jako systémové kosterní onemocnění charakterizované sníženou kostní hmotou a mikro-architektonickým zhoršením struktury kosti, což vede k zlomeninám s malým nebo bez traumatu.



Normal

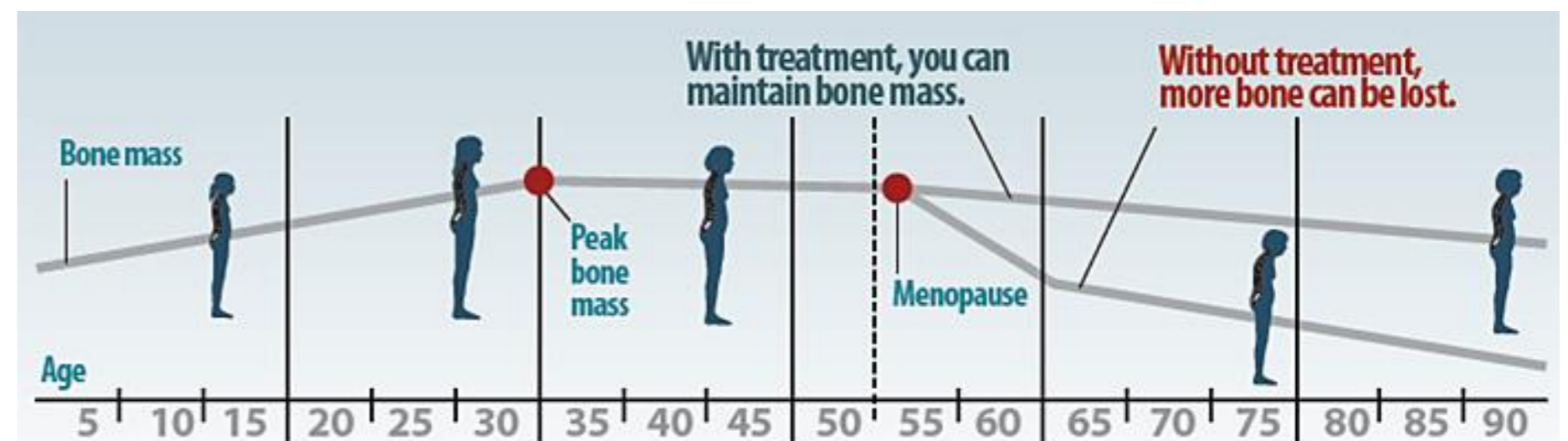
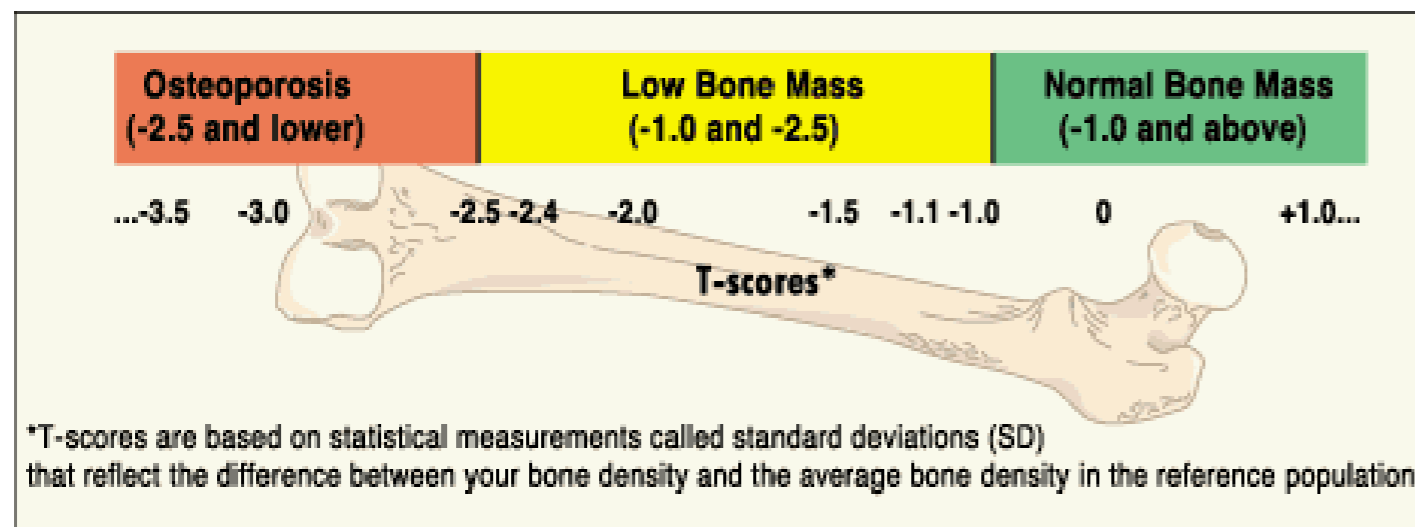


Osteoporotic bone

© Arman 2004

Osteoporóza

- Kostní hmota jedince v pozdějším životě je výsledkem vrcholu kostní hmoty nahromaděné během nitroděložního života, dětství a puberty, stejně jako následné míry úbytku kostní hmoty.
- Ačkoli genetické faktory silně přispívají k vrcholu kostní hmoty, faktory životního prostředí v nitroděložním životě, dětství a dospívání modulují geneticky determinovaný vzorec růstu skeletu.



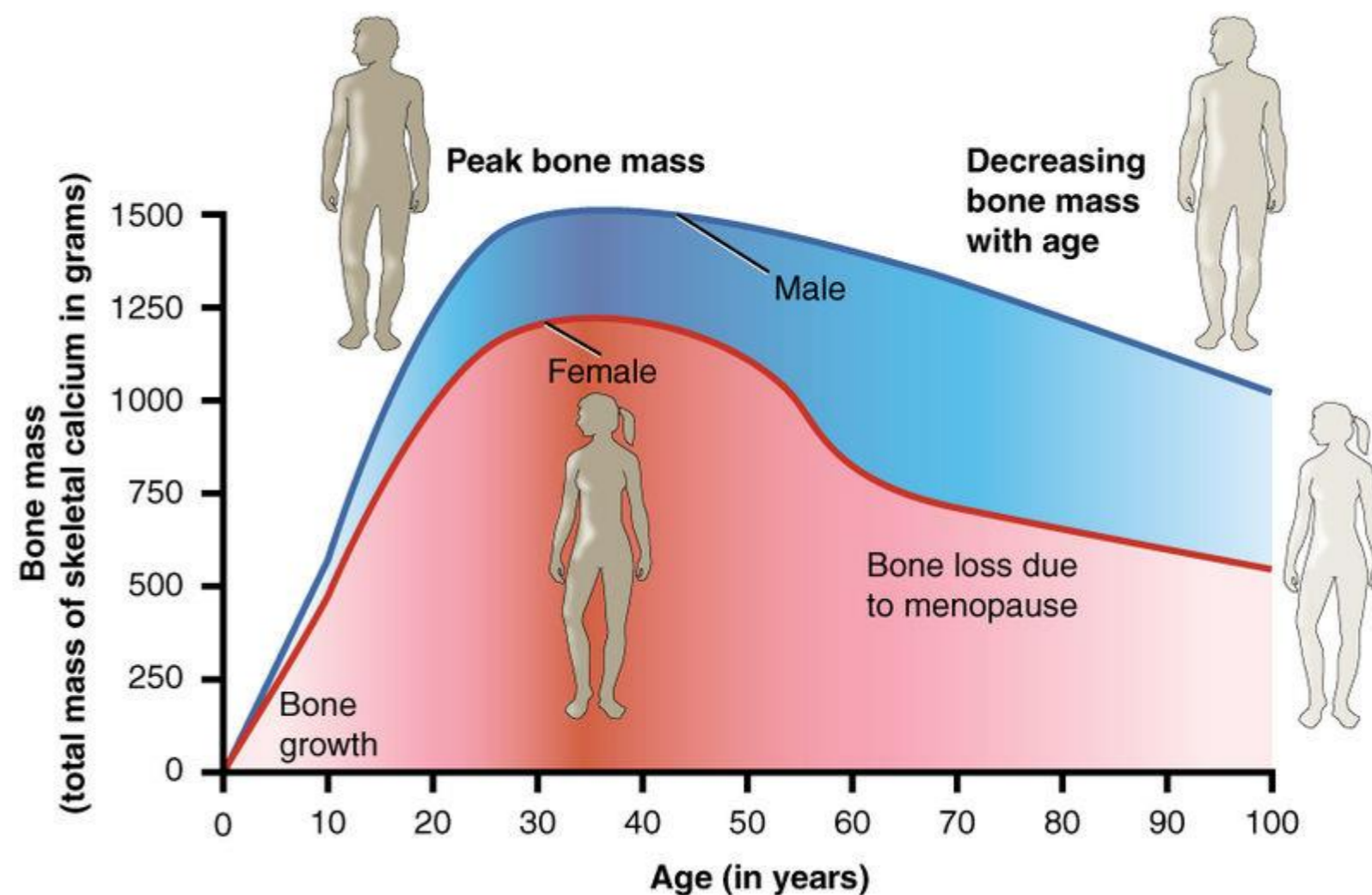
Základní patogenetické mechanismy osteoporózy

Fragilita skeletu může být způsobena

- (a) neschopností produkovat kostru optimální masy a síly během růstu
 - (b) zvýšenou kostní resorbci, která má za následek snížení kostní masy a porušení mikroarchitektury kosti
 - (c) neadekvátní novotvornou odpovědí kosti na zvýšenou resorbci během kostní remodelace.
-
- Kostní remodelace představuje u dospělé kosti hlavní aktivitu. Kostní remodelace neboli BMU (=bone multicellular units).

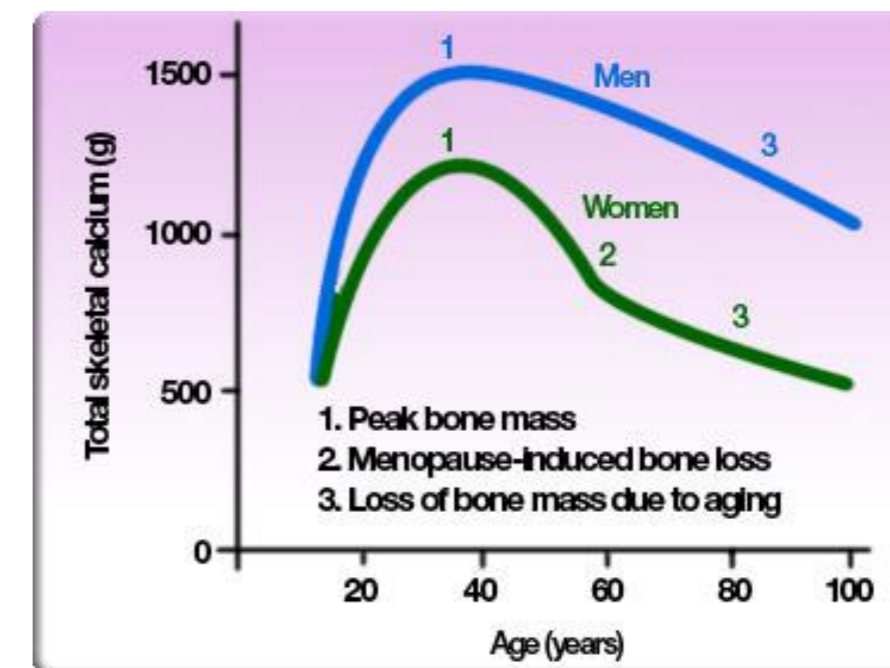
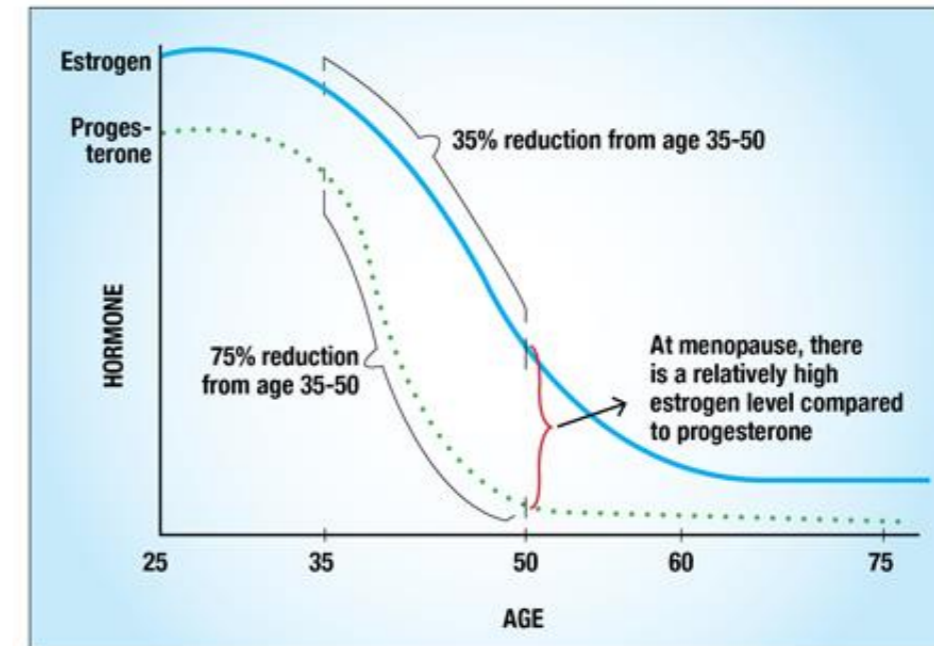
Příčiny osteoporózy

- Nedostatek estrogenů
- Nadbytek glukokortikoidů
- Nedostatek vitamínu K2
- Nedostatek pohybu-imobilizace obecně

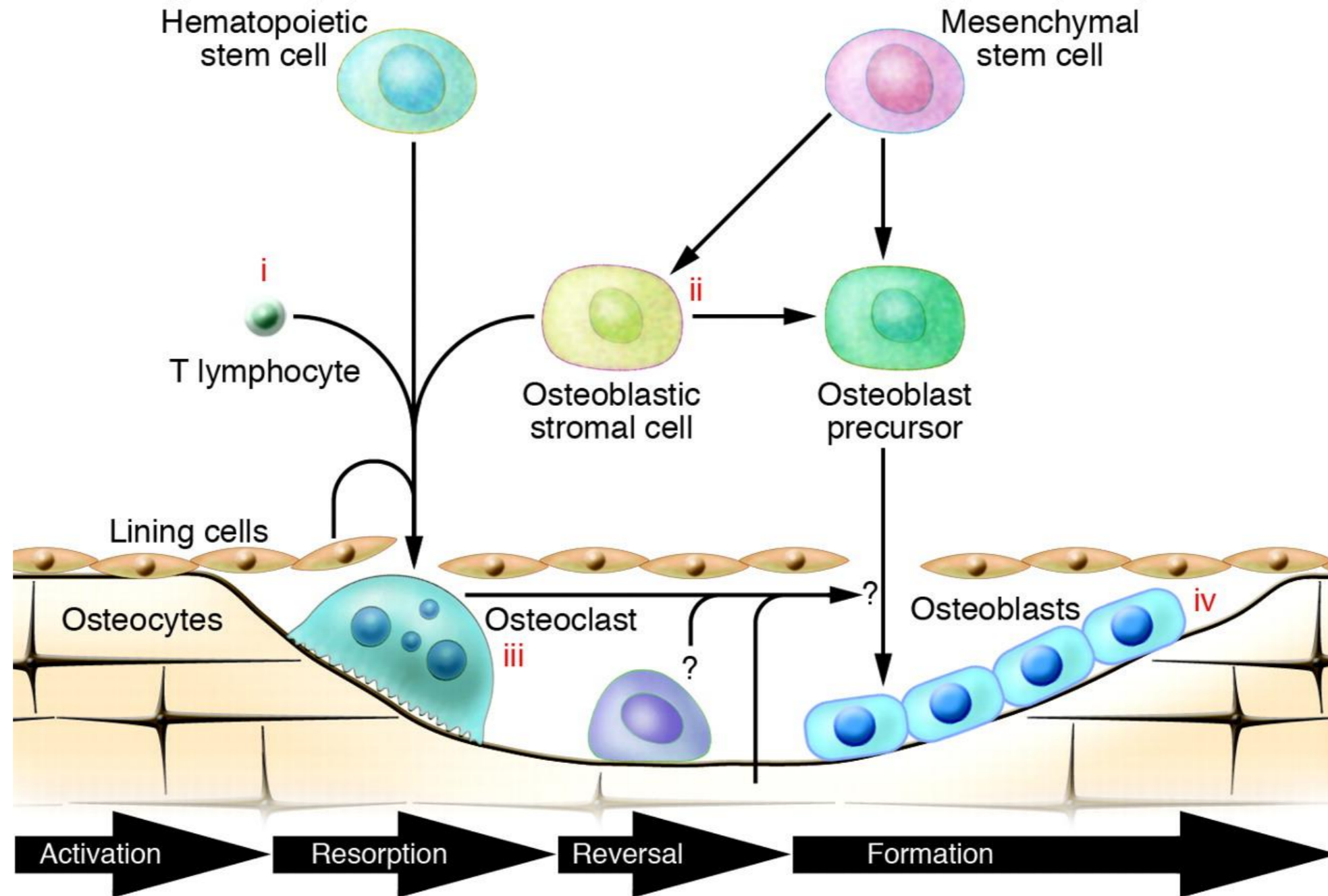


Estrogeny a kost

- Estrogeny jsou kritické pro uzavírání epifyzálních štěrbin v pubertě u dívek i u hochů
- Estrogeny regulují kostní obrat u žen i u mužů
- Hladiny estrogenů udržujících kostní hmotu jsou nižší než hladiny pro udržení funkce klasických cílových orgánů proestrogeny (prsní žláza a děloha). Tato vyšší senzitivita kostry na estrogeny zřejmě souvisí s věkem.
- Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenů než androgenů.
- Během menopauzy dochází v důsledku poklesu estrogenů k akceleraci jak markerů destrukce, tak novotvorby kostí.
- Deficit estrogenů narušuje novotvorbu během kostní remodelace reagující na mechanické zatížení, což vede v letech po menopauze k progresivní ztrátě denzity kostí.
- Léčení estrogeny zvyšuje kostní masu i u 80 letých žen.



Remodelling of bones. Estrogen action places (i)

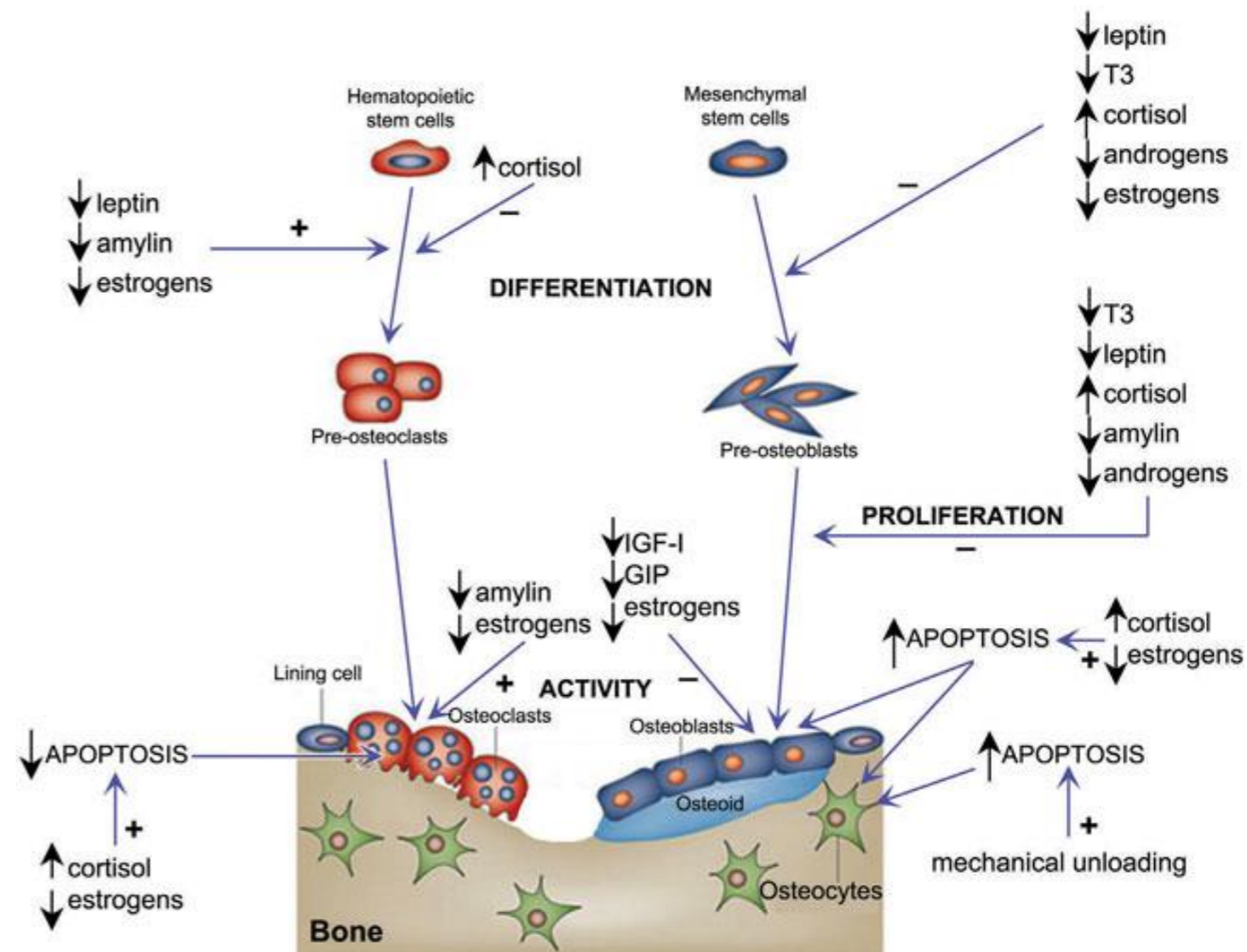


Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325



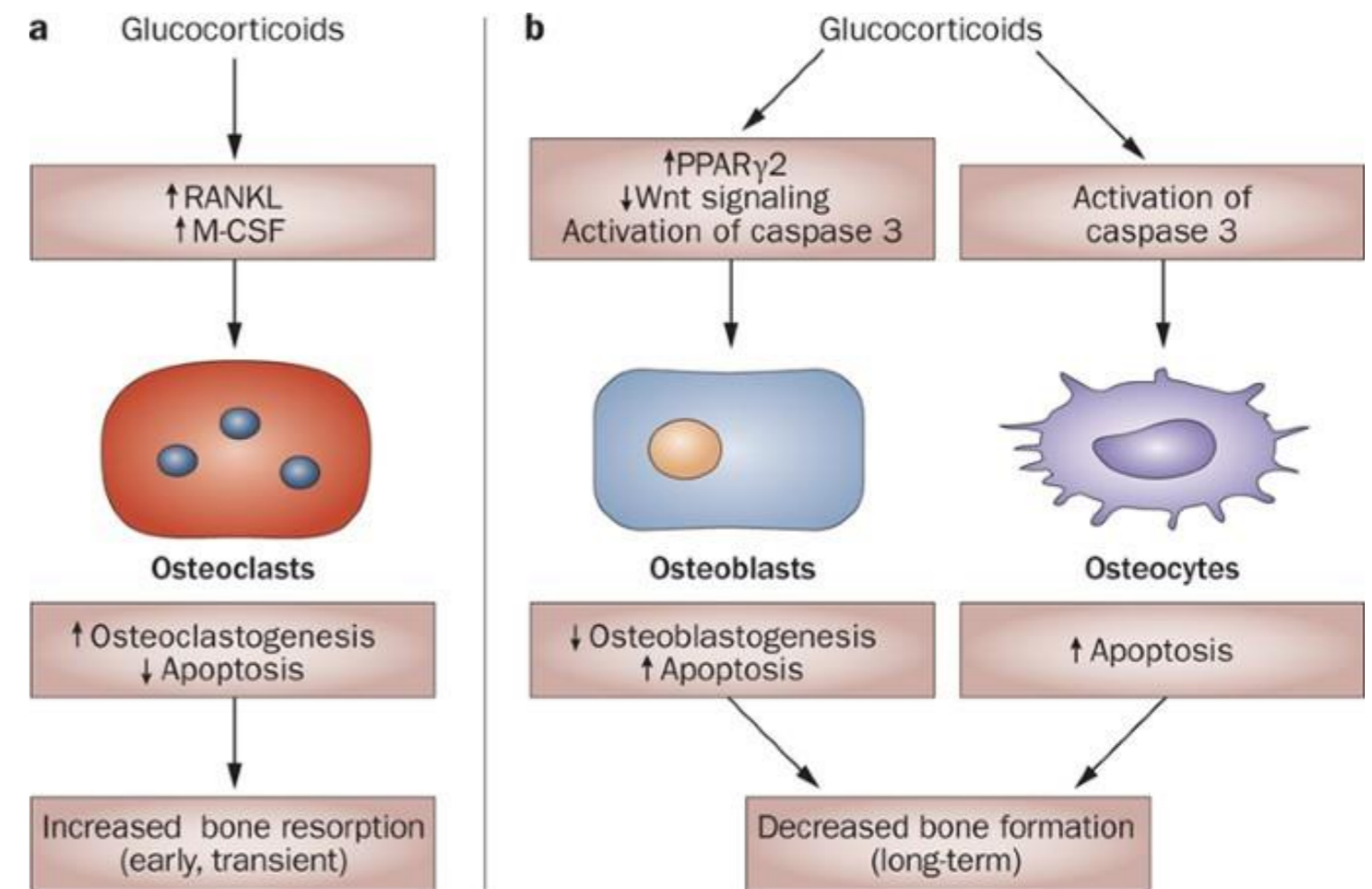
Osteoporóza indukovaná kortikoidy

- Modifikují proliferativní a metabolické aktivity kostních buněk.
- Inhibují osteoblastogenezi
- Redukují životní poločas osteoblastů, což vede ke snížené novotvorbě kostí.
- U chronicky vysoké hladině glukokortikoidů (Cushingůvsy, léčba glukokortikoidy) metabolicky použita jako **substrát pro glukoneogenezi!**



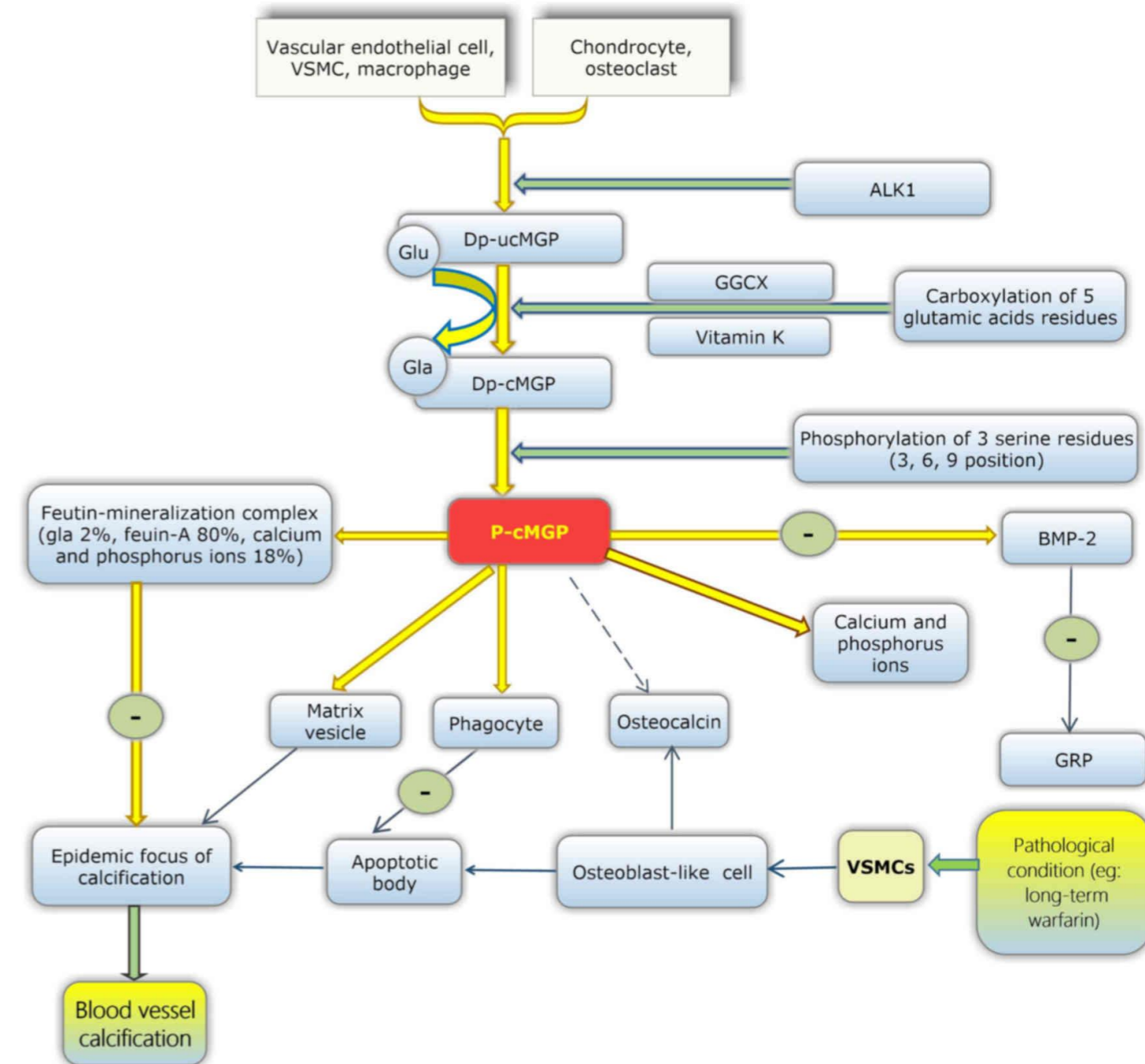
Časté nežádoucí účinky glukokortikoidní terapie - osteoporóza indukovaná glukokortikoidy

- Osteoporóza vyvolaná glukokortikoidy je nejčastějším typem iatrogenní osteoporózy a častou příčinou sekundární osteoporózy.
- Odhaduje se, že 50% pacientů užívajících glukokortikoidy po dobu delší než 6 měsíců se bude vyvíjet sekundární osteoporóza.
- Absolutní riziko osteoporózy vyvolané glukokortikoidy je vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších vzhledem k jejich základnímu riziku zlomenin souvisejícího s věkem, ačkoli relativní riziko zlomenin y související s užíváním glukokortikoidů může být ještě vyšší u pacientů mladších 65 let.



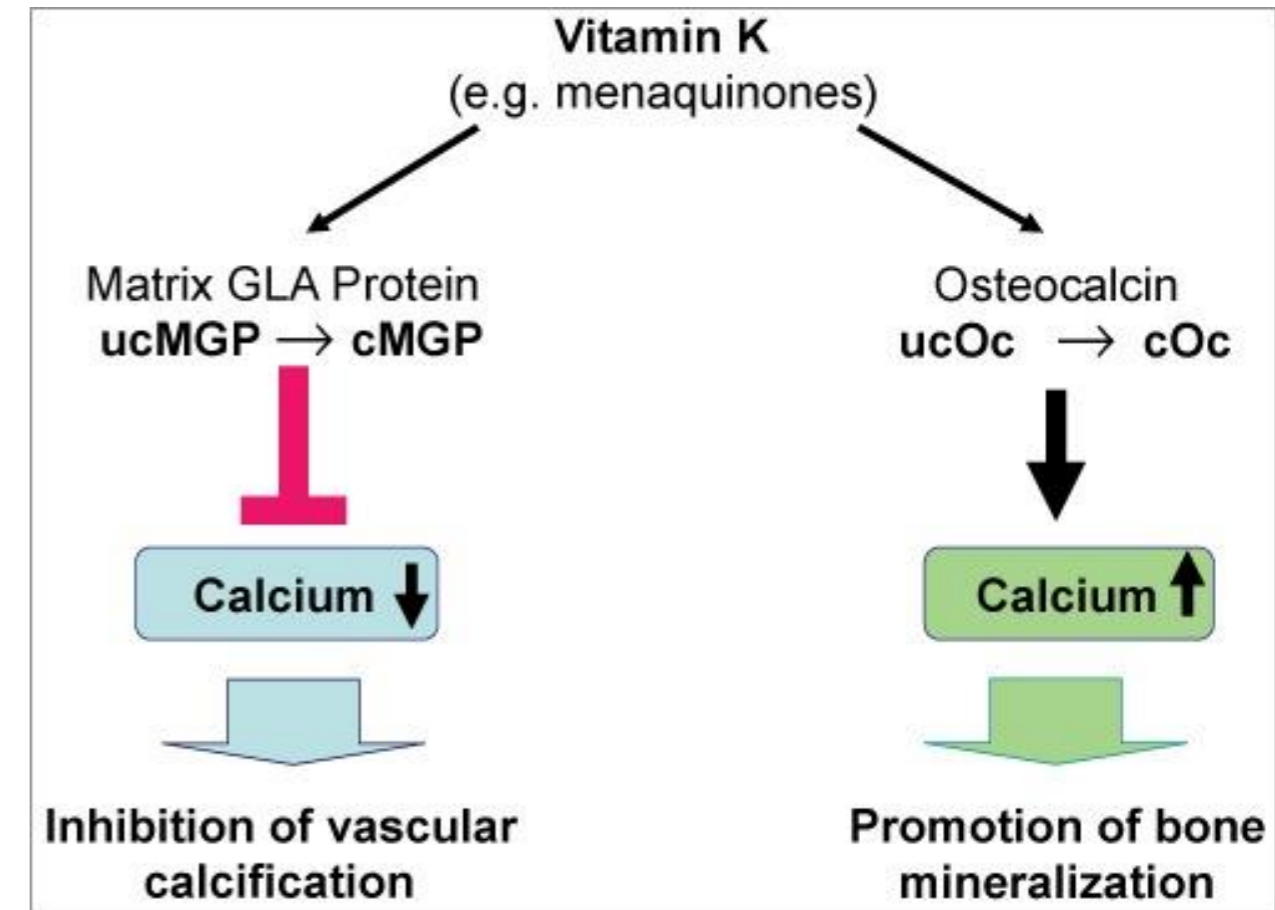
Vitamin K a kosti

- Vitamin K₂ je podstatným kofaktorem pro γ -karboxylázu, enzym, který katalyzuje konverzi specifických reziduí kyseliny glutamové kyseliny na rezidua Gla.
- Vitamin K₂ je potřebný pro γ -karboxylaci proteinů kostní matrix obsahujících Gla, jako je MGP (= matrix Glaprotein) a osteokalcin.
- Nekompletní γ -karboxylace osteokalcinu a MGP vede k při nedostatku vitaminu K osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur. Vitamin K₂ stimuluje syntézu osteoblastických markerů a depozici kosti.
- **Vitamin K₂ snižuje resorpci kosti inhibicí tvorby osteoklastů a jejich resorbční aktivity.**
- **Léčení vitaminem K₂ indukuje apoptózu osteoklastů, ale inhibuje apoptózu osteoblastů, což vede ke zvýšené tvorbě kosti.**
- Vitamin K₂ podporuje expresi osteocalcinu (zvýšuje jeho mRNA), což je možno dále modulovat podáváním $1\alpha,25$ -(OH)₂ vitaminu D₃.

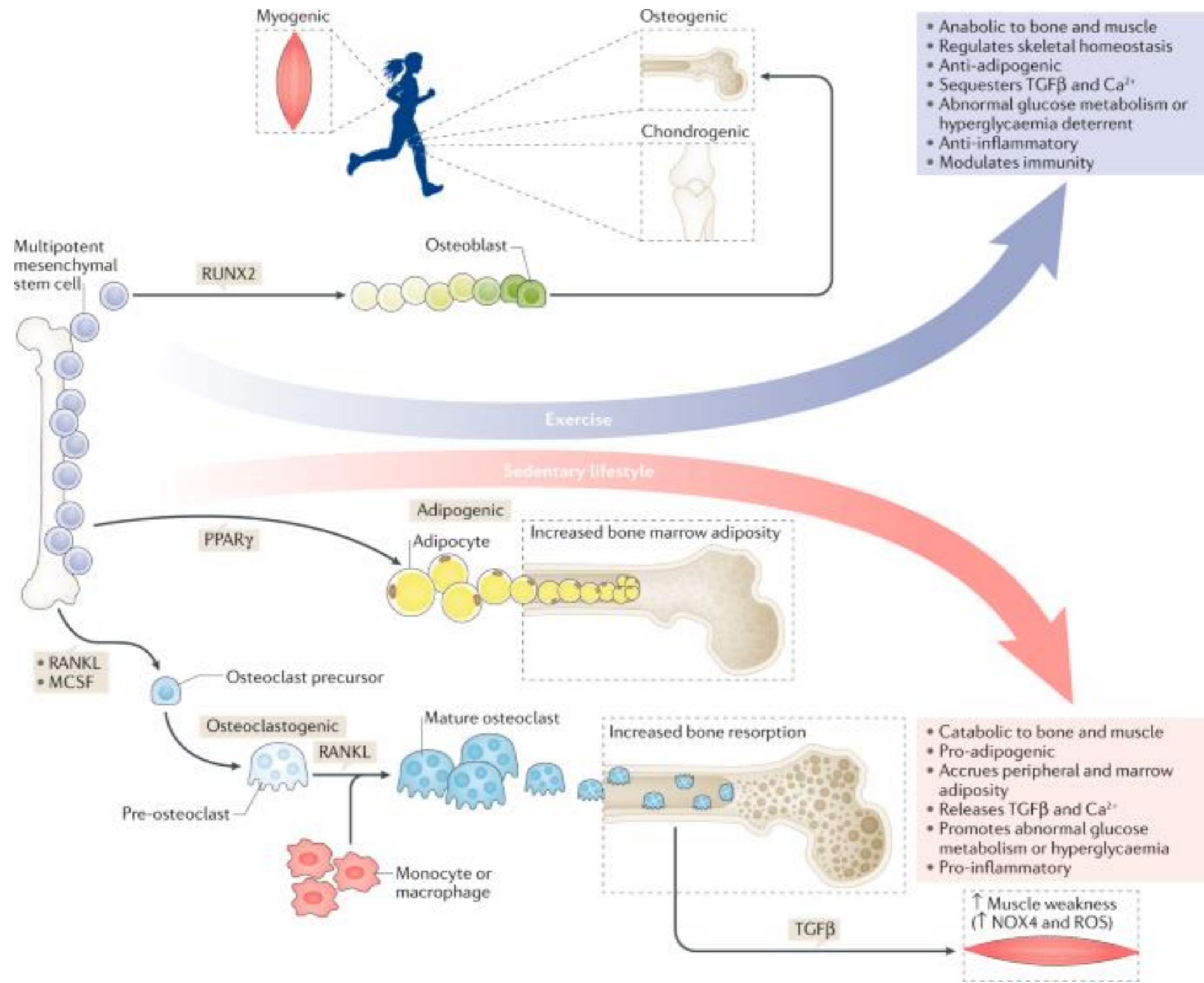


Deficit vitaminu K

- Nedostatek vzniká při poruše resorpce tuků ve střevech, jaterním selhání.
- Poruchy srážlivosti krve –nebezpečí u kojenců, život ohrožující krvácení (hemoragie).
- Řídnutí kostí –osteoporóza –špatná karboxylace osteokalcinu a snížená aktivita osteoblastů.
- Za normálních okolností nedochází k nedostatku, je v potravě hojně zastoupen.



Dermato-endocrinology, 01 Jan 2014, 6(1):e968490



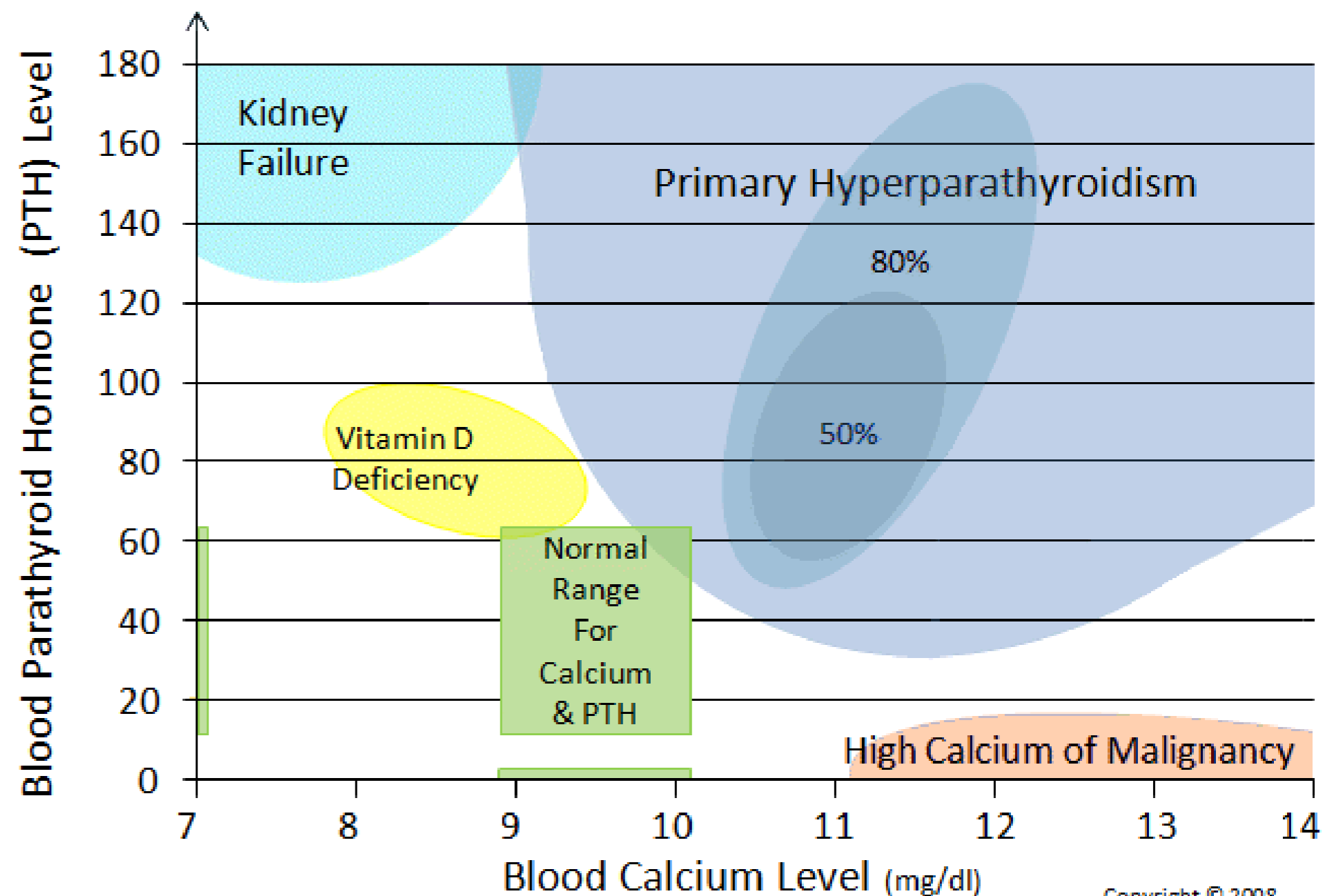
Poruchy kostní remodelace

Metabolické kostní onemocnění:

- Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
- **Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)**
- Křivice/osteomalacie (zpomalená kostní remodelace)
- Pagetova choroba

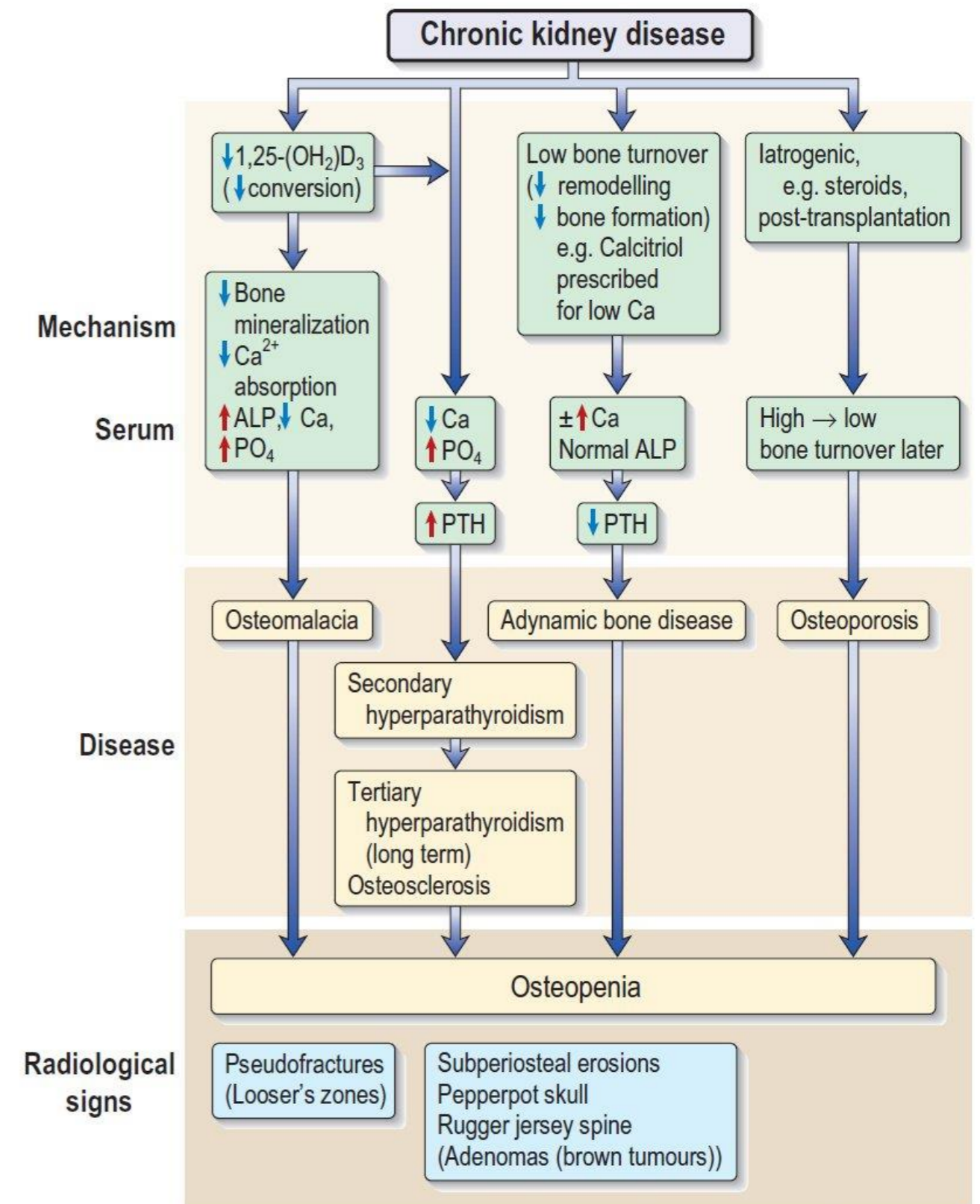
Osteodystrofie

- *Primární hyperparathyreoidismus* je následkem onemocnění příštítných tělísek, nejčastěji adenomu.
- Příznaky: chronická hypekalcémie, nefrokalcinóza, **osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.



Osteodystrofie

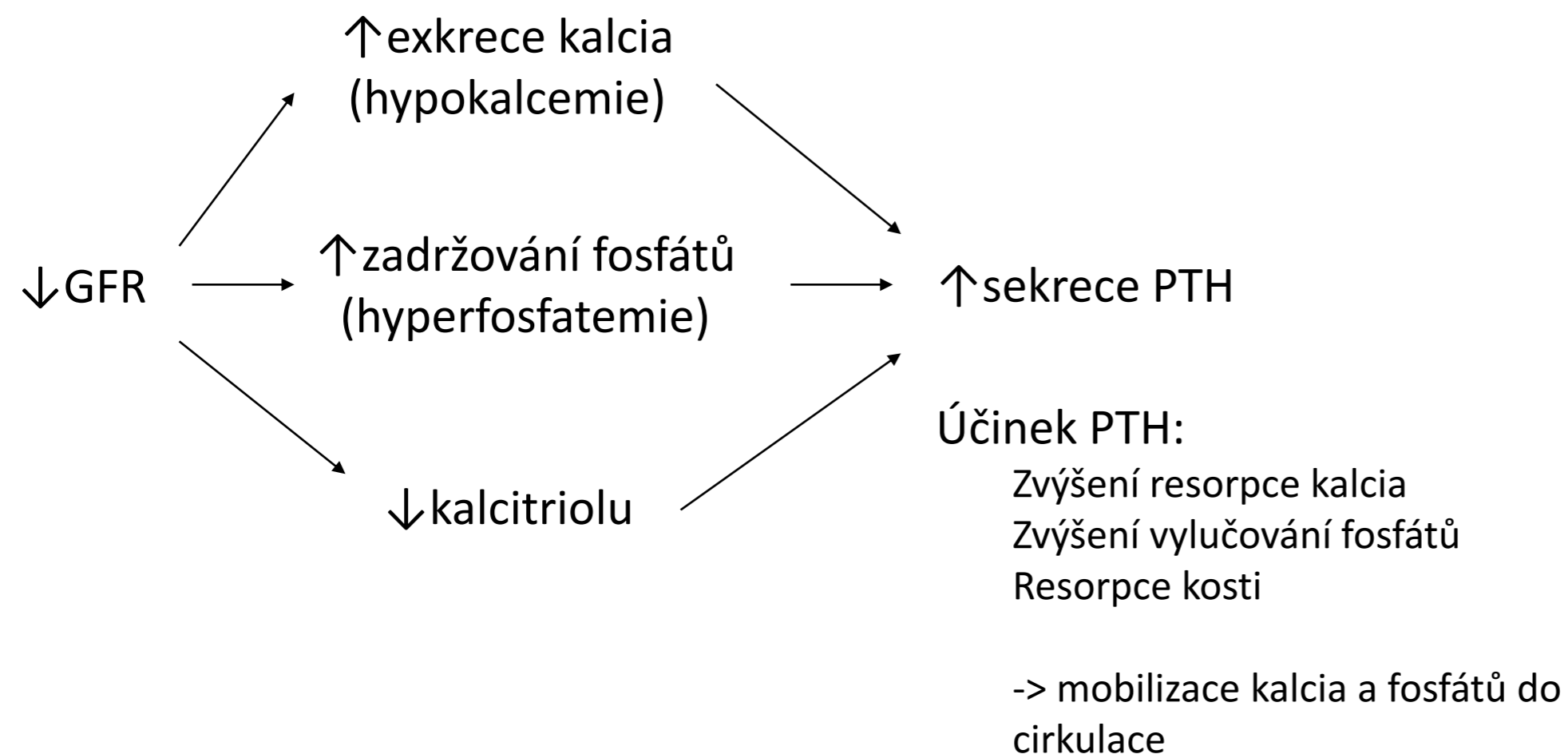
- *Sekundární hyperparathyroidismus*—obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium-**renální osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.
- Jiné příčiny-obvykle nutriční: deficit kalcia a fosfátů ve stravě, nadbytek fosfátů ve stravě.



Renal osteodystrophy: Pathogenesis and radiological features of renal bone disease. ALP, alkaline phosphatase.

Renální osteodystrofie

- Metabolické kostní onemocnění jako komplikace chronického onemocnění ledvin
- V progresivní stadii klesá glomerulární filtrace (GFR) -> exkrece kalcia a zadržování fosfátů



Poruchy kostní remodelace

Metabolické kostní onemocnění:

- Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
- Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)
- Křivice/osteomalacie (zpomalená kostní remodelace)
- Pagetova choroba

Osteomalacie a křivice

- Klasicky, nedostatek vitamínu D, nezbytný pro vstřebávání vápníku, byl hlavní příčinou křivice u dítěte a osteomalacie u dospělých
- což vede k inhibici nebo zpoždění v mineralizace růstové chrupavky nebo nově vytvořeného kostního kolagenu.



Deficit vitamínu D

- U dětí křivice-deformace dlouhých kostí v důsledků zvýšené měkkosti kostí.
- U dospělých osteomalácie.
- *Genetické defekty ve VDR (syndromy hereditární resistance na vitamin D).*
- *Vážná onemocnění jater a ledvin.*
- *Nedostatečná expozice slunečnímu záření.*

Křivice z deficitu vitamínu D

- Nedostatek vitamínu D ve stravě
- Nedostatečné vstřebávání vitamínu D v GIT
- Nedostatečná tvorba vitamínu D v kůži

Deficit vitaminu D

- Sunscreeny (SPF více než 8) efektivně blokují syntézu vitaminu D v kůži. Obvykle vyrovnáno kvalitní výživou.
- **Toxicita vitaminu D:** ani excesivní expozice slunci nevede k nadměrné produkci vitaminu D. Je však možno se předávkovat suplementací.
 - nevolnost, zvracení, malátnost
 - nadměrné vstřebávání kalcia, vysoké hladiny v cirkulaci

Příčiny křivice/osteomalácie

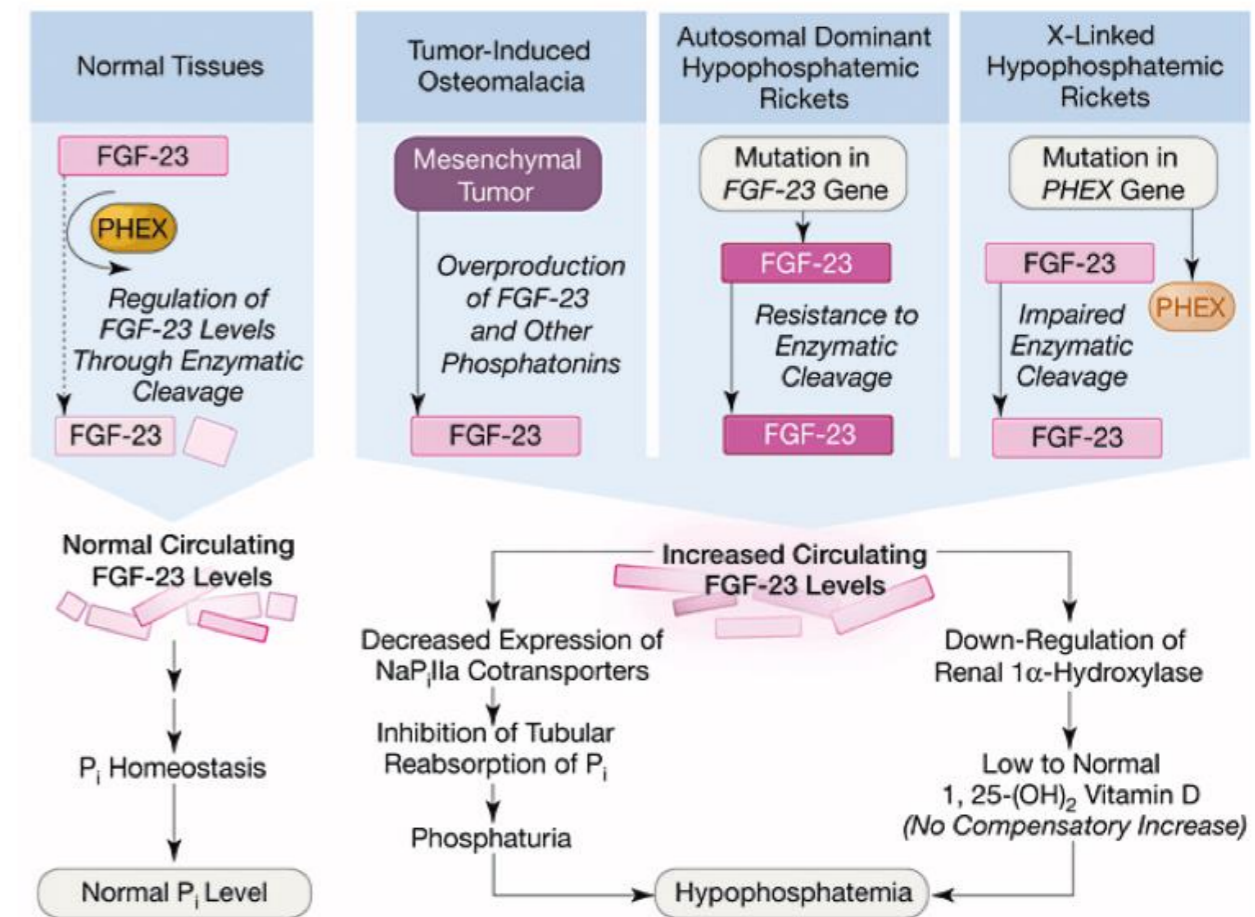
- Nedostatek vápníku a/nebo fosfátů
- Malabsorpce vápníku a/nebo fosfátů v GIT
 - Celiakie, Crohnova choroba
 - Látky bránící vstřebávání (př. vazba na vlákninu)
- Zvýšené ztráty vápníku a/nebo fosfátů v ledvinách
- Porucha procesu mineralizace

Osteomalacie a křivice - fosfáty

- Důsledek nízké hladiny fosfátu v séru a normálního vápníku v séru.
- Dvě takové podmínky jsou x-vázané hypofosfátové křivice / osteomalacie a onkogenní osteomalacie.
- Pokud jsou přítomny, příznaky křivice a osteomalacie v nízkých stavech fosfátů v séru jsou k nerozeznání od klasických hypokalcemických stavů.

Křivice ze ztráty fosfátů

- Familiární hypofosfatemická křivice
 - Ztráty fosfátů močí
 - Vitamín D rezistentní rachitis – neodpovídají na léčbu vitamínem D
 - X-vázaná hypofosfatemická křivice – mutace v PHEX vede k hromadění FGF23
 - AD hypofosfatemická křivice – mutace v genu pro FGF23
 - AR hypofosfatemická křivice – mutace v genu pro DMP1 (nukleární protein zubní a kostní tkáně) – postižení mineralizace osteoidu, hromadění FGF23
 - Tubulopatie s hyperfosfaturií
- Získané stavy
 - Diuretika
 - Hyperparathyreoza
 - PTHrP



Jan de Beur, S. M. JAMA 2005;294:1260-1267. With Permission.

Onkogenní osteomalacie

- Onkogenní osteomalacie je paraneoplastický syndrom, při kterém nádor kostí nebo měkkých tkání nebo nádorová léze indukuje hypofosfatémii (humorální faktory narušující fosfátový metabolismus) a nízké hladiny vitamínu D, které se při resekci léze navrátí do normálu.
- Fosfotonin – inhibuje reabsorbce fosfátů v proximálních ledvinných tubulech
- FGF-23

Poruchy kostní remodelace

Metabolické kostní onemocnění:

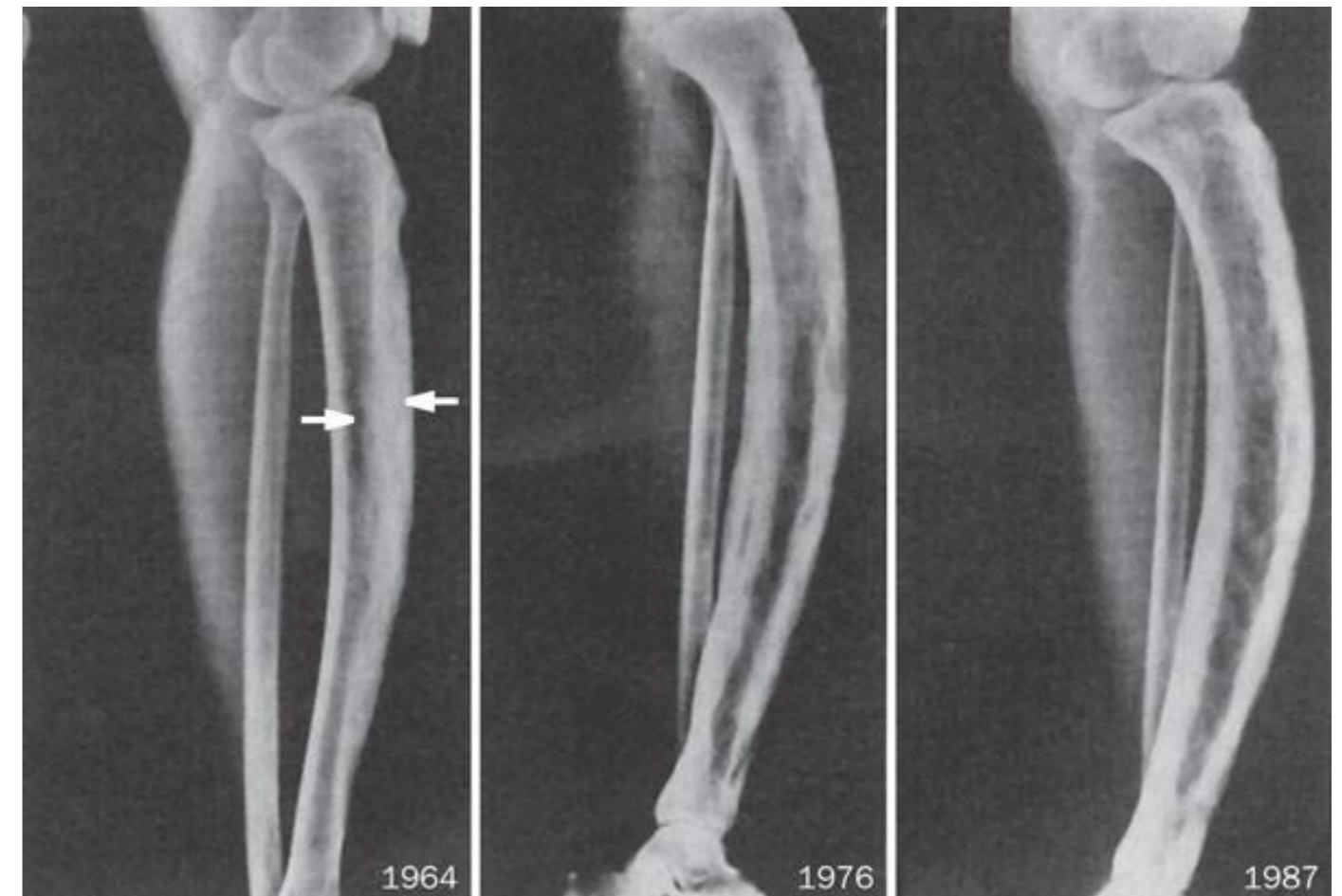
- Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
- Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)
- Křivice/osteomalacie (zpomalená kostní remodelace)
- **Pagetova choroba**

Pagetova choroba

- abnormální kostní remodelace
 - aktivní souhra mezi nadměrnou resorpcí kostí a abnormální novou tvorbou kostí (tvorba dezorganizované/nepřehodnotné tkáně)
- Patofyziologie způsobuje
 - genetická predispozice
 - pomalá virová infekce (intra-nuclear nucleocapsid-like structure)
 - paramyxovirus
 - respiratory syncytial virus
- Epidemiologie
 - nejvyšší výskyt v páté dekádě života
 - běžné u Kavkazské populace
 - bez vazby na pohlaví
 - umístění
 - monostotické nebo polyostotické
 - mezi běžná místa patří stehenní femur > pelvis > tibie > lebka > páteř
- Symptomy
 - Většina asymptomatická
 - Lebka: deformita s zvětšením, ztráta sluchu, závratě
 - Páteř a pánev: bolest kostí, spinální stenóza, komprese nervů
 - Dlouhé kosti: deformity se zvýšeným rizikem zlomenin

Laboratory findings

- elevated serum ALP
- elevated urinary collagen cross-links
- elevated urinary hydroxyproline (collagen breakdown marker)
- increased urinary N-telopeptide, alpha-C-telopeptide, and deoxypyridinoline
- normal calcium levels



Nature Reviews Rheumatology volume 5, pages483–489(2009)

Zánět kostí (osteomyelitida)

- původ:
 - hematogenní
 - přímé šíření z okolí (abscesy, otevřené fraktury)

Průběh:

- zánět kostní dřeně -> šíření na povrch kosti -> odtržení periostu (okostice) od kosti -> porucha cévního zásobení kosti -> nekróza kosti = kostní sekvestr**
- event. protržení periostu -> provalení hnisu na povrch (píštěle)
- špatný průnik ATB, často přechod do chronicity -> sekundární amyloidóza
- šíření
 - zánět sousedního kloubu
 - porucha růstové chrupavky (malé děti) -> poruchy růstu
- TBC osteomyelitis
 - nejčastěji obratle



Klouby

Kloubní onemocnění

- nevratné zničení chrupavky, šlachy a kosti, které tvoří synoviální klouby
- revmatoidní artritidy (RA) a osteoartrózou (OA)
- zatímco chrupavka se skládá z proteoglykanů a kolagenu typu II, šlachy a kosti se skládají především z kolagenu typu I



Záněty kloubů

(1) infekční – příčina:

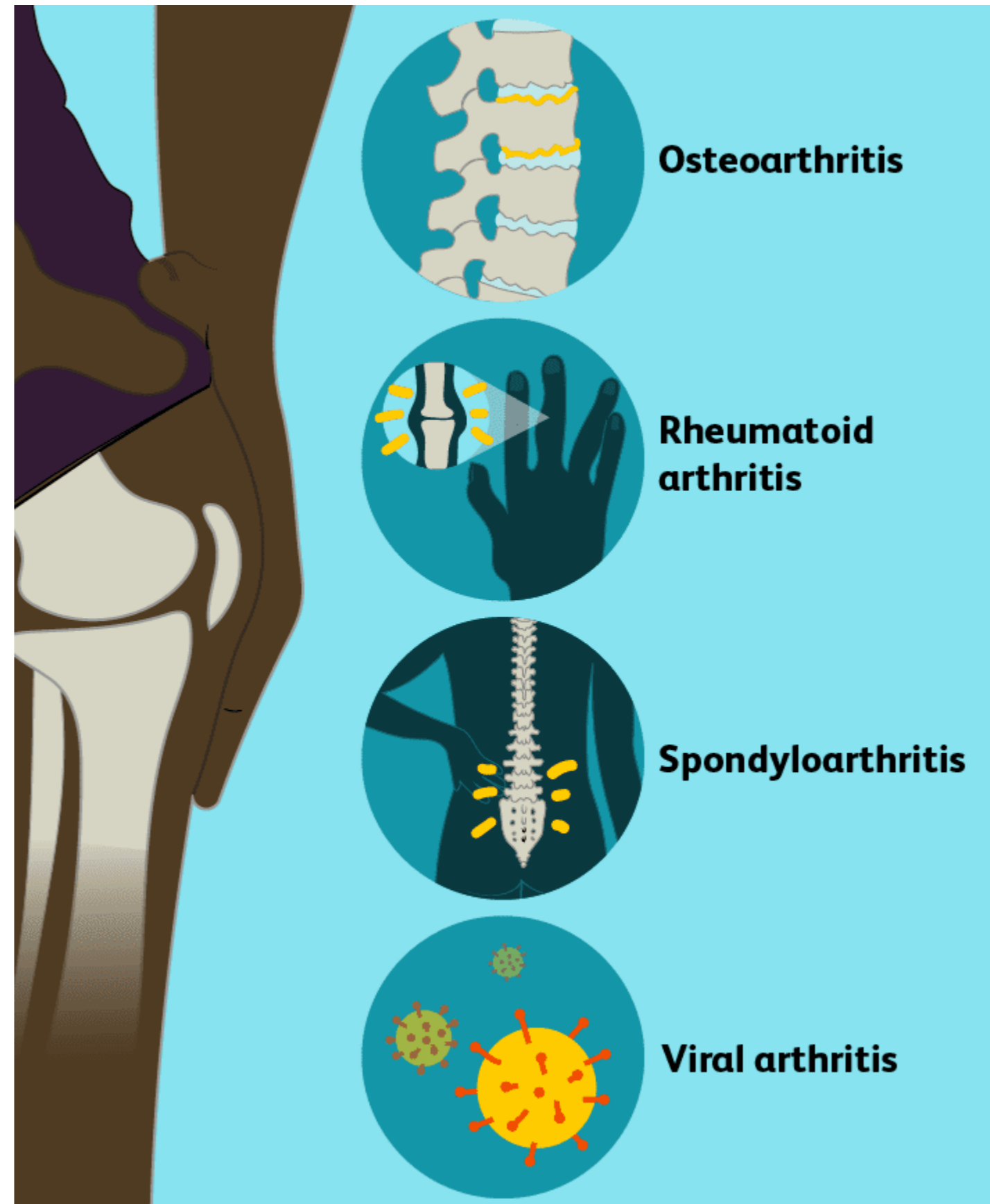
- trauma a následná infekce kloubu
 - Staphylococcus aureus
- v souvislosti s osteomyelitidou v okolí
- hematogenní rozsev při systémovém onemocnění
 - kapavka, TBC

(2) sterilní – příčina:

- degenerativní
 - z přetížení a mikrotraumatizace kloubu
- parainfekční
 - virová onemocnění, borelióza, bakteriální (revmatická horečka)
- metabolická
 - krystalické artropatie (dna, chondroklacinóza)
 - jiné (amyloidóza)
- autoimunní
 - systémové nemoci pojiva (SLE, RA, ...)
 - spondylitidy (Bechtěrev, Reiterův syndrom)
 - doprovodné (psoriáza, Crohn, ...)

průběh a komplikace

- bolest
- serózní výpotek
- hojení granulační tkání => znehybnění (ankyloza) kloubu



Metabolické záněty kloubů

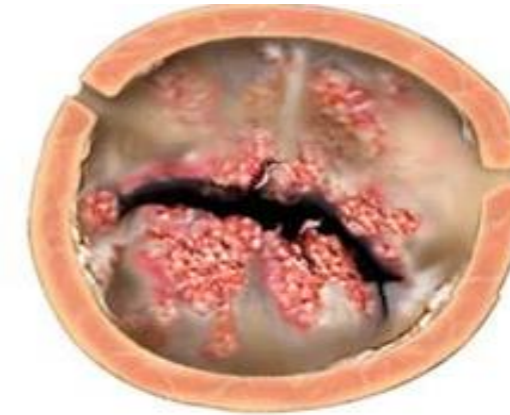
- arthritis uratica (dna)
 - ukládání solí kyseliny močové v kloubu a jeho okolí
 - (uloženiny kyseliny = dnavé tofy)
 - prudké bolesti postiženého kloubu (bazální kloub palce nohy, ale i jiné klouby)
 - příčina:
 - primární: metabolická porucha (genetická predispozice + strava)
 - sekundární: cytostatická léčba (vznik kyseliny močové z rozpadlých nádorových buněk), poruchy ledvin...
- podrobněji viz Poruchy metabolismu nukleotidů (puriny)



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Parainfekční záněty kloubů

- **febris rheumatica** (revmatická horečka)
 - je celkové zánětlivé autoimunitní onemocnění postihující pojivovou tk., různých orgánů hlavně kloubů, srdce, cév a nervového syst.
 - nejzávažnější je postižení srdce - příčina vzniku chlopenních vad
 - klinicky nejnápadnější je postižení kloubů **arthritis rheumatica** (kloubní revmatismus)
 - klasická ataka RH se projevuje, jako prudká, stěhující se polyartritida s příznaky horečnatého onemocnění
 - může postihnout také ledviny, periferní cévy, mozek
- vzniká po nedoléčené streptokokové angíně nebo spále (beta – hemolytický streptokok ze skupiny A)
- u přecitlivělých jedinců vznikají autoprotilátky proti vlastním tkání

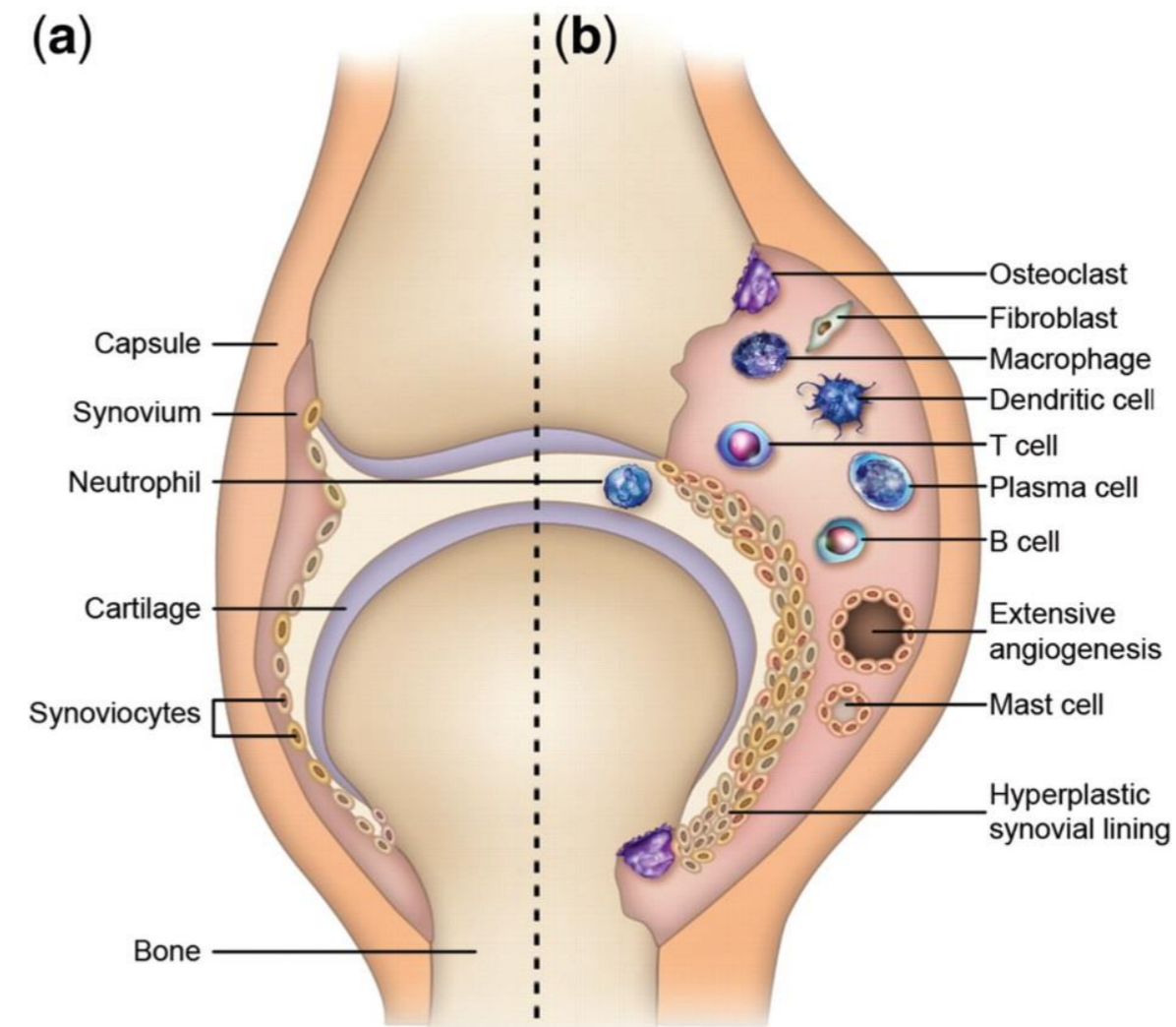


Revmatoidní artritida

- Prevalence revmatoidní artritidy u většiny Kavkazských populací - 1% u dospělých od 18 let a zvyšuje se s věkem
 - ve věku 65 let dosahuje 2% u mužů a 5% u žen
- Incidence vzrůstá s věkem, vrcholí mezi 4. a 6. dekádou
- Jak prevalence, tak incidence jsou u žen 2-3krát vyšší než u mužů
- Monozygotická dvojčata 13,5% vs. dvojčata dizygotická 3,5%

Revmatoidní artritida

- Revmatoidní artritida je autoimunitní onemocnění postihující klouby, šlachy a kosti.
- RF - Protilátka namířená proti Fc části IgG/citrulinové peptidy
- Vede ke vzniku zánětu a poškození/zničení těchto tkání
- Synovitida
- Termín "artritida" se používá k označení klinicky patrného otoku měkké tkáně nebo tekutiny.



Klinická prezentace RA



Časná RA



Intermediární RA



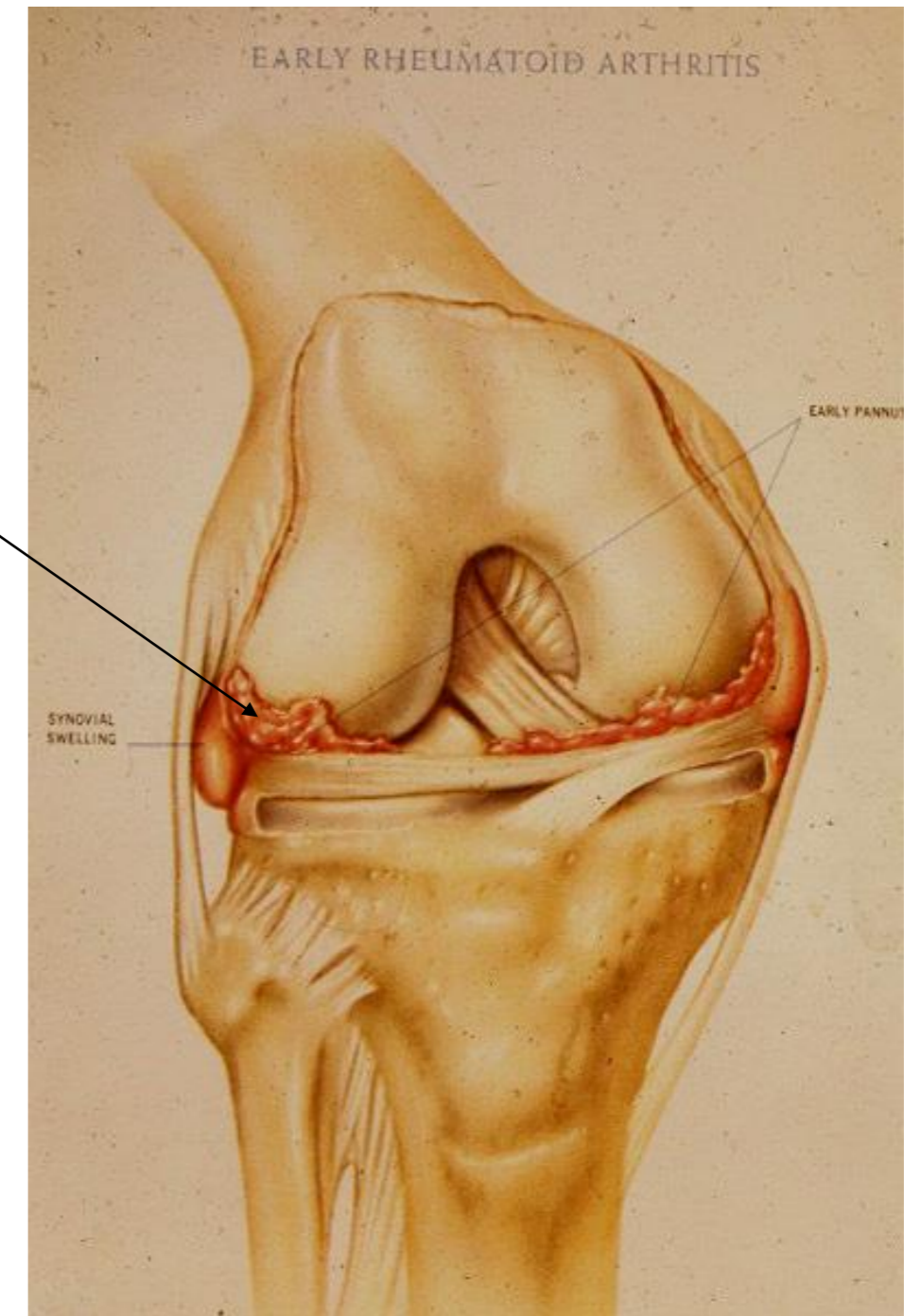
← Závažná RA



Latinis KM, et al. *The Washington Manual™ Rheumatology Subspecialty Consult*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

RA progrese

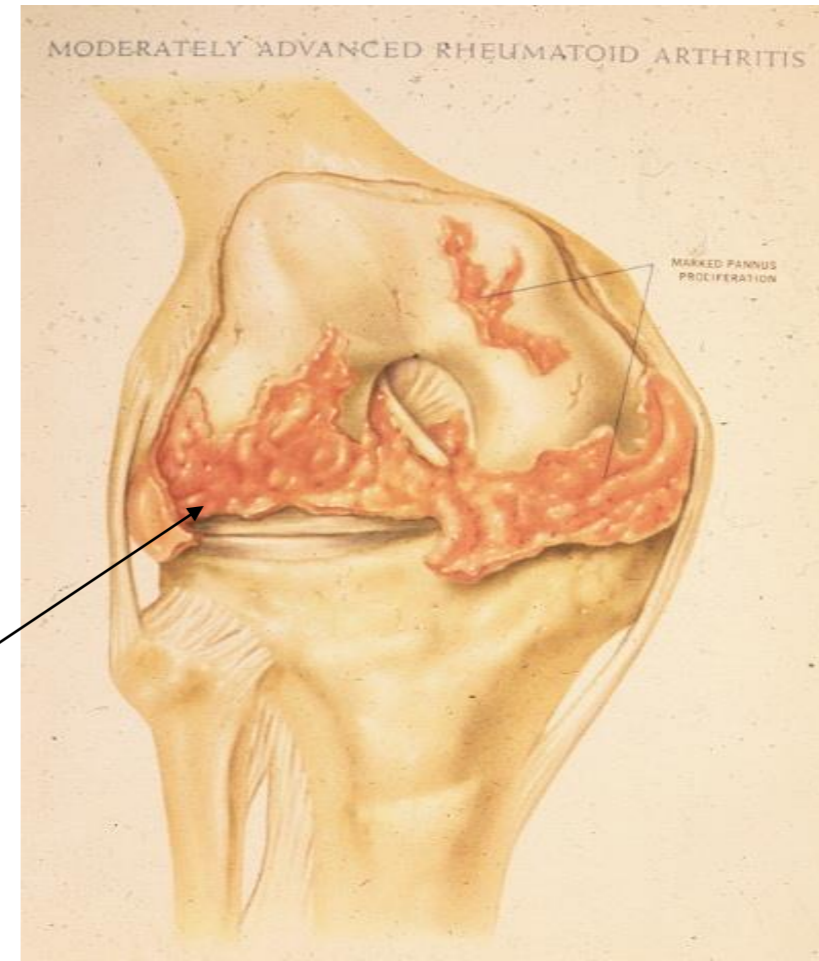
- **Časný Panus**
 - Granulace, zánět na synoviální membráně, napadá kloub, změkčuje a ničí chrupavku



RA progrese

Pokročilý panus

Kloubní chrupavka mizí, kost pod chrupavkou je zničená

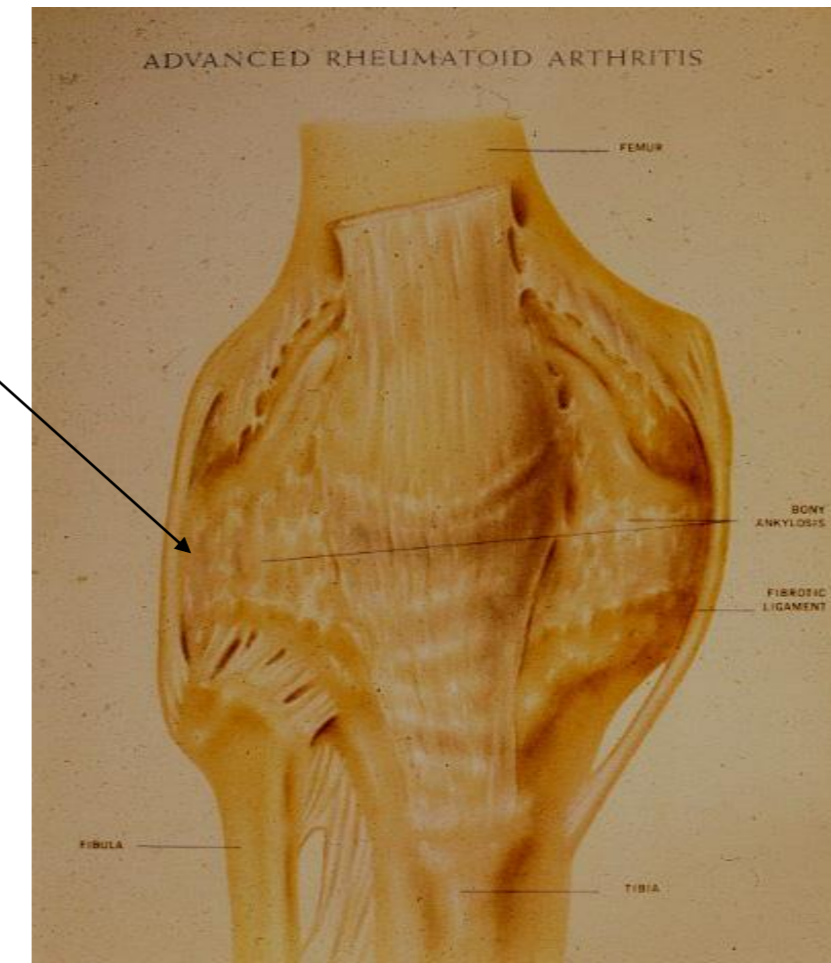


Fibrózní ankylóza

Fibrózní pojivo nahrazuje panus

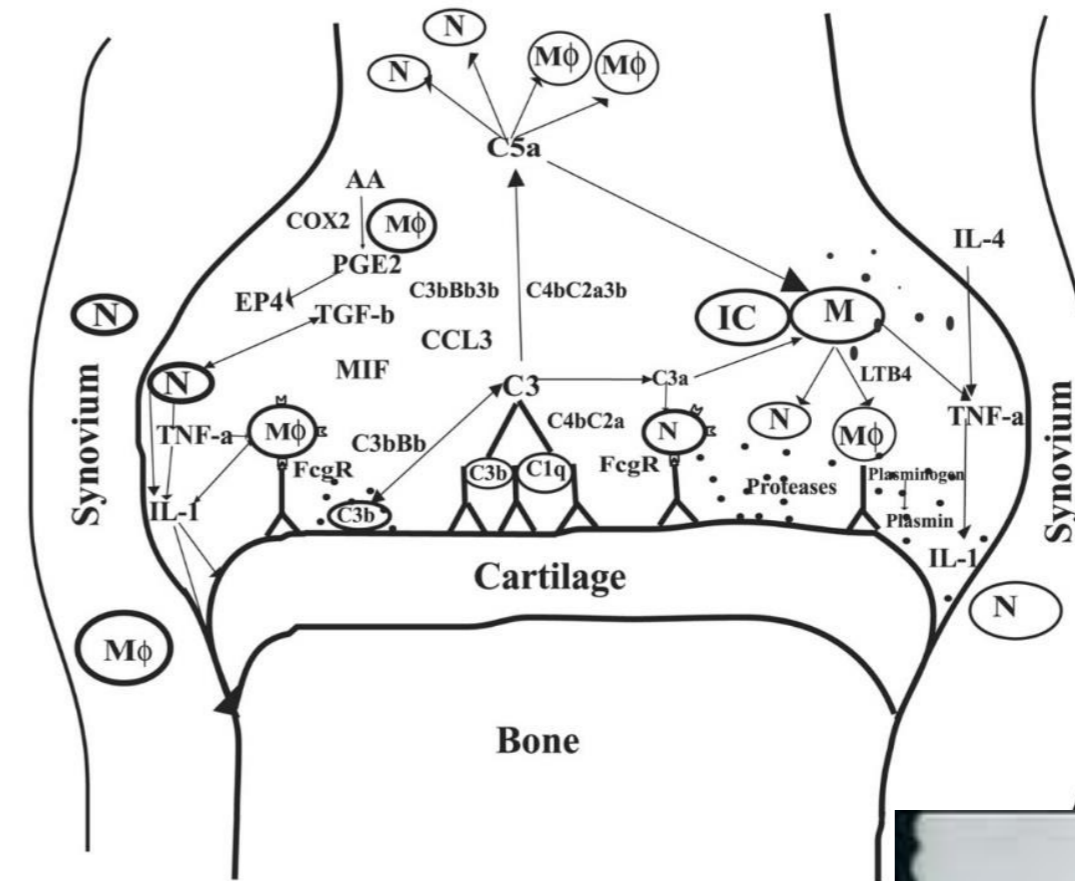
Kostní ankylóza

Možná kalcifikace tkání a kloubů



Klouby u SLE (Systémový lupus erythematoses)

- Téměř všichni pacienti se SLE trpí bolestí nebo zánětem kloubů.
- Jakýkoli kloub může být ovlivněn, ale nejčastějšími místy jsou ruce, zápěstí a kolena.
- Obvykle jsou postiženy stejné klouby po obou stranách těla.
- Měkké tkáně kolem kloubů jsou často oteklé, ale v kloubu obvykle není nadbytečná tekutina.
- Mnoho pacientů s SLE popisuje bolest a slabost svalů.



Psoriatická artritida

- Příčinou bolesti a otoku v některých kloubech a kožních symptomů v některých oblastech těla.
- Příznaky jsou:
 - Asi 95% pacientů s psoriatickou artritidou má otoky v kloubech mimo páteř
 - Bolest a otok v jednom nebo více kloubech
 - Otok prstů rukou/prstů nohou, se "salámovým" vzhledem.
 - Erozivní změny na kloubech.



Degenerativní onemocnění kloubů

Osteoartróza (Osteoarthritis)

- Je charakterizována progresivní ztrátou chrupavky a reaktivními změnami na okraji kloubu a v subchondrální kosti
- Onemocnění obvykle začíná ve 4. dekádě
- Prevalence se s věkem zvyšuje a onemocnění se u osob ve věku 65 let a starších stává „univerzální“
- Primárně postihuje klouby nesoucí váhu, jako jsou kolena, kyčle a lumbosakrální páteř

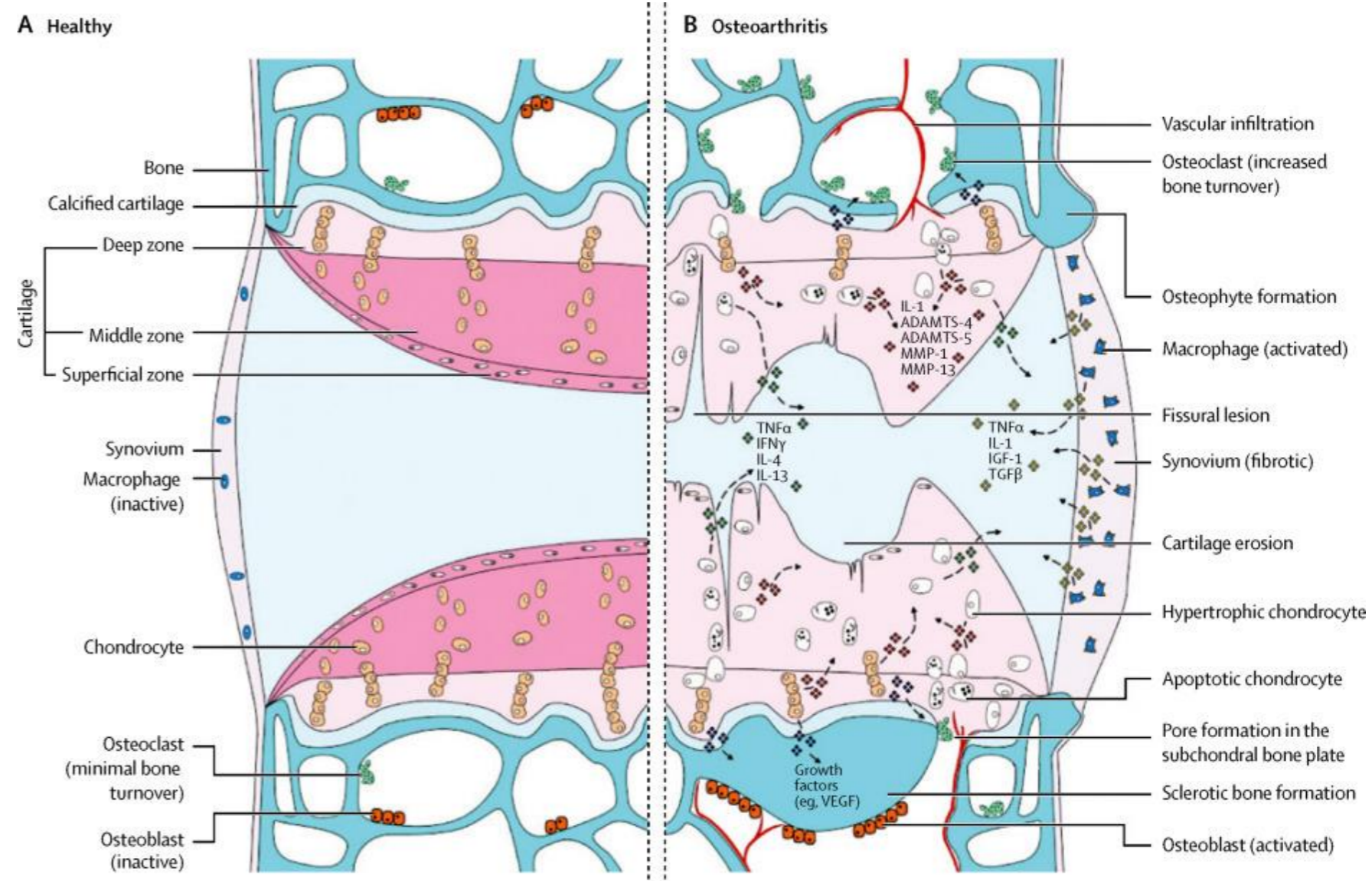


Rizikové faktory pro osteoartrózu

- Biomechanika kloubu je diktována anatomickými a funkčními faktory
 - Anatomické faktory zahrnují morfologii kloubů
 - S ohledem na funkční faktory, špatná funkce kvadricepsu
 - Sport
- Věk
 - snížení regenerační kapacity a akumulace rizikových faktorů
- Zranění
- Obezita
 - zatížení nosných kloubů,
 - zvýšená citlivost kloubů prostřednictvím zánětlivých adipokinů
- Genetika

Patogeneze

- Osteoartróza - kdysi onemocnění čistě mechanické degradace chrupavky,
- ale nyní je známo, že se jedná o komplexní stav ovlivňující celý kloub, ve kterém hraje roli aktivace proteáz matrix

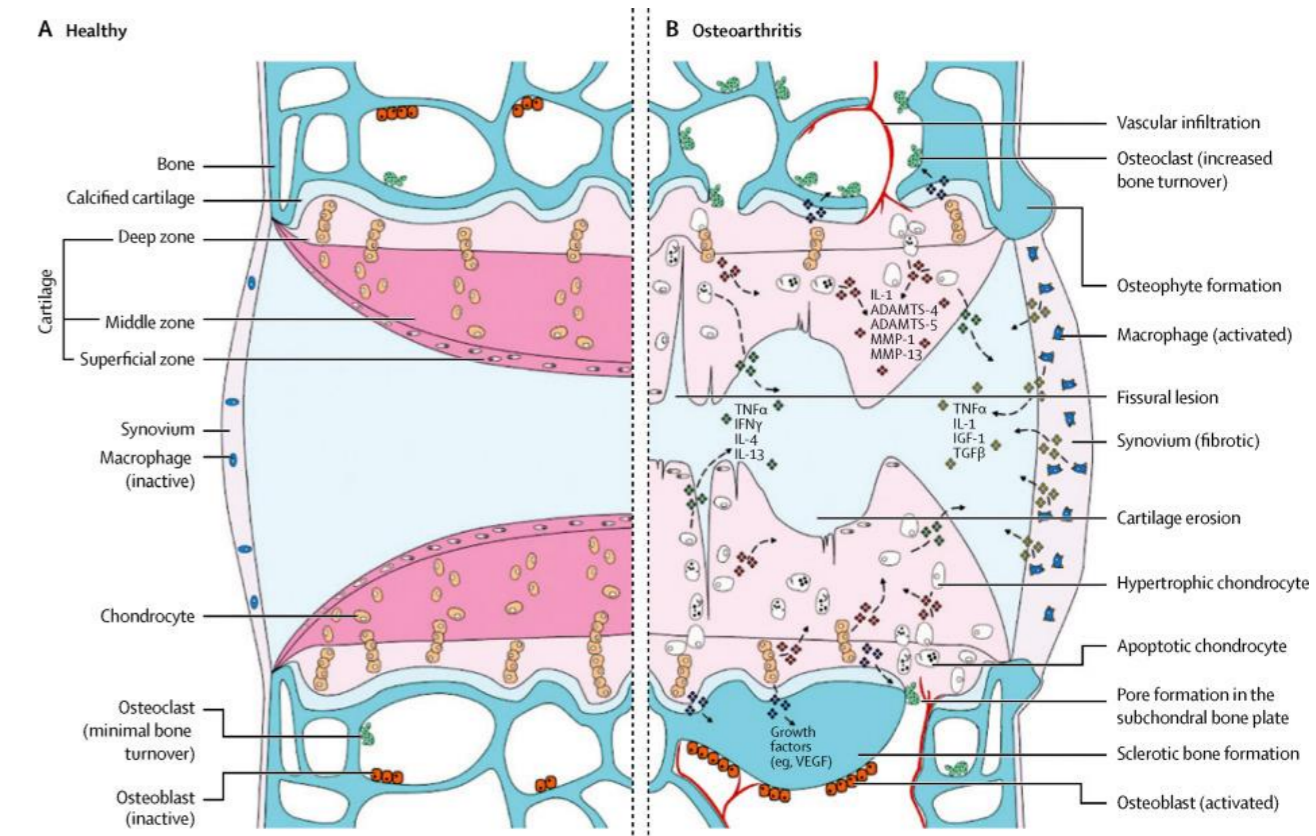


THE LANCET, VOLUME 386, ISSUE 9991, P376-387, JULY 25, 2015

Chrupavka, subchondrální kosti a synovium pravděpodobně všechny hrají klíčovou roli v patogenezi onemocnění a může být přítomna také souvislost se systémovým zánětem.

Synovium

- Synovitis je běžným rysem osteoartrózy, a to i u časného onemocnění. V progresi osteoartrózy je pozorována proliferace synoviocytů a tkáňová hypertrofie se zvýšenou vaskularitou.
- Synoviocyty syntetizují lubrikanty, jako je kyselina hyaluronová a lubricin.
 - Ty přispívají k optimální funkci kloubů, ale vykazují sníženou lubrikační kapacitu u osteoartrózy.
- Synoviocyty, stejně jako chondrocyty a osteoblasty, také uvolňují v případě aktivace zánětlivé mediátory a degradační enzymy.



THE LANCET, VOLUME 386, ISSUE 9991, P376-387, JULY 25, 2015

Chrupavka

- Hlavní strukturní protein - kolagen typu II, který poskytuje síť pro stabilizaci pomocí kolagenu jiných typů a nekolagenních proteinů a poskytuje chrupavce pevnost v tahu.
- Agrekan a další proteoglykany jsou ukotveny v této síti a čerpají vodu do chrupavky, což poskytuje tlakovou odolnost.
- Architektura chrupavky a biochemické složení jsou přísně regulovány chondrocyty v reakci na změny
 - produkují proteiny zánětlivé odpovědi, jako jsou cytokiny, včetně interleukinu 1 β , interleukinu 6 a tumour necrosis factor (TNF) α , a enzymy degradující matrix, včetně metaloproteináz a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs (ADAMTS).

Subchondrální kost

- Subchondrální kortikální kost tvoří rozhraní mezi kalcifikovanou chrupavkou a trabekulární kostí.
- U osteoartrózy - výrazné změny od normálu jsou vidět ve struktuře a složení kortikální i trabekulární kosti.
- Znamky enchondrální osifikace s vaskulární penetrací jsou u osteoartrózy obnoven. Tento proces je doprovázen tvorbou osteofytů a subchondrálních cyst.

Degenerativní onemocnění kloubů - OA

- U časně fázi onemocnění dochází k bolesti po namáhání kloubu a s úlevou po odpočinku
- S progresí nemoci dochází k bolesti u minimálního pohybu nebo dokonce v klidu
- Noční bolesti jsou obvykle spojovány se závažným onemocněním

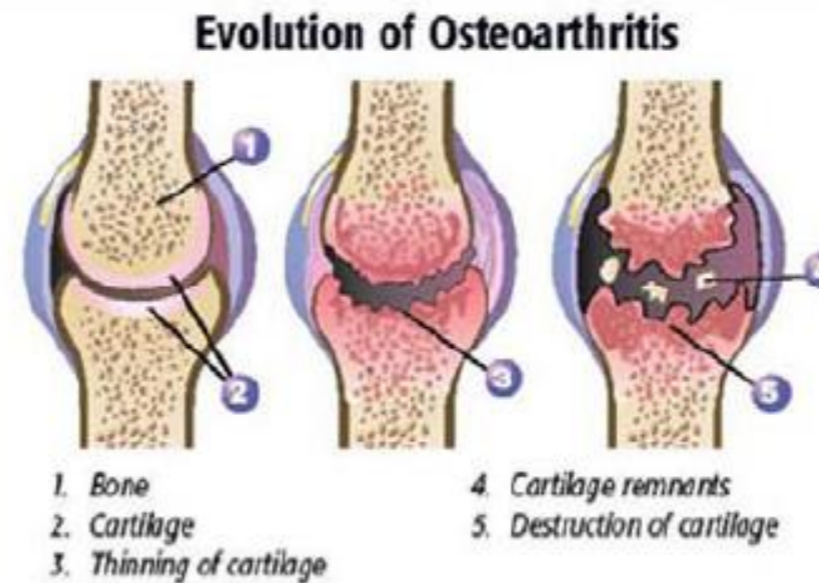
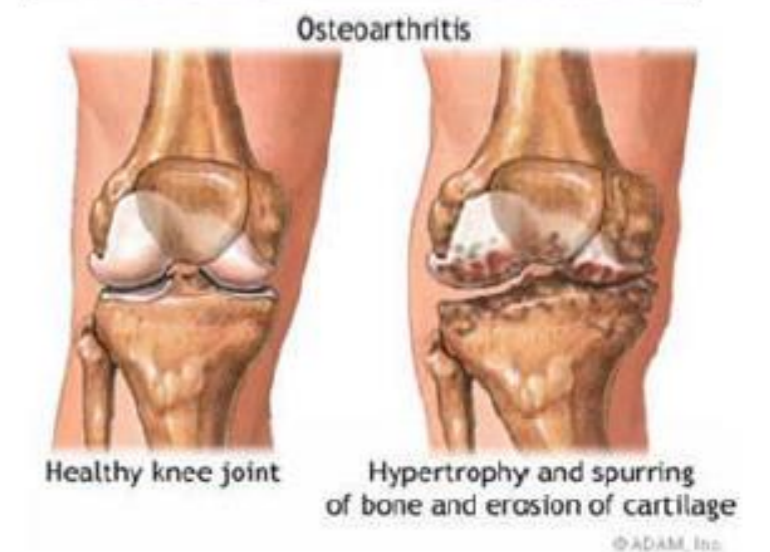


Image of the knee joint with arthritis clearly present

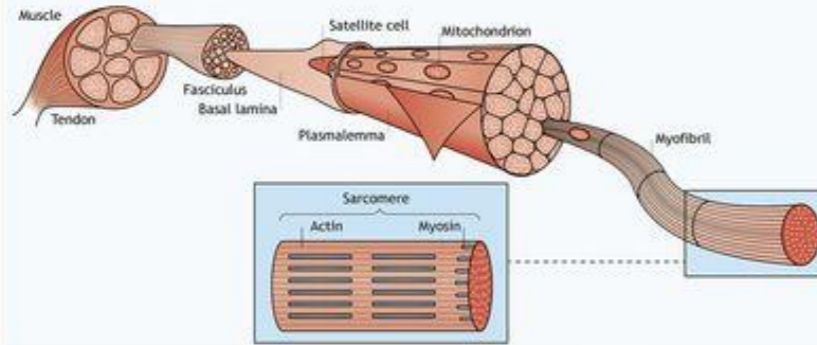


Svaly

Familial	Acquired
<p>Pre-junctional (peripheral neuropathies):</p> <ul style="list-style-type: none">• Charcot-Marie-Tooth• Fredrich's ataxia• Spinal muscular atrophy	<p>Pre-junctional:</p> <ul style="list-style-type: none">• Motor neurone disease• Multiple sclerosis• Guillain-Barré syndrome• Peripheral neuropathies e.g. diabetes mellitus
<p>Junctional:</p> <ul style="list-style-type: none">• Congenital myasthenia gravis	<p>Junctional:</p> <ul style="list-style-type: none">• Myasthenia gravis• Eaton-Lambert syndrome
<p>Post-junctional:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dystrophies:<ul style="list-style-type: none">• Duchenne• Becker's• Myotonias:<ul style="list-style-type: none">• Myotonic dystrophy• Myotonia congenital• Hyper, hypokalaemic periodic paralysis• Congenital myopathies• Metabolic/ mitochondrial disorders• Malignant hyperthermia susceptibility	<p>Post-junctional:</p> <ul style="list-style-type: none">• Inflammatory myopathies• Critical illness polyneuropathy and myopathy

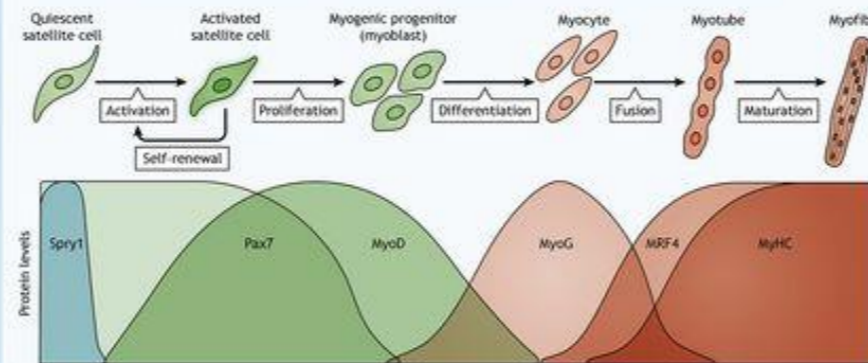
Structure of skeletal muscle

Skeletal muscle fibres are multinucleated cells that are specialized to perform muscle contraction. Growth and repair of muscle fibres occurs by fusion of precursor cells derived from satellite cells. These, in normal uninjured muscle, lie in a dormant state between the plasmalemma of the muscle fibre and the overlying basement membrane, but are rapidly activated by injury of the host fibre and, to some extent, nearby fibres. Acutely injured muscle is efficiently repaired by this process but fails progressively in the context of the repeated chronic injury that characterizes muscular dystrophies such as Duchenne muscular dystrophy.



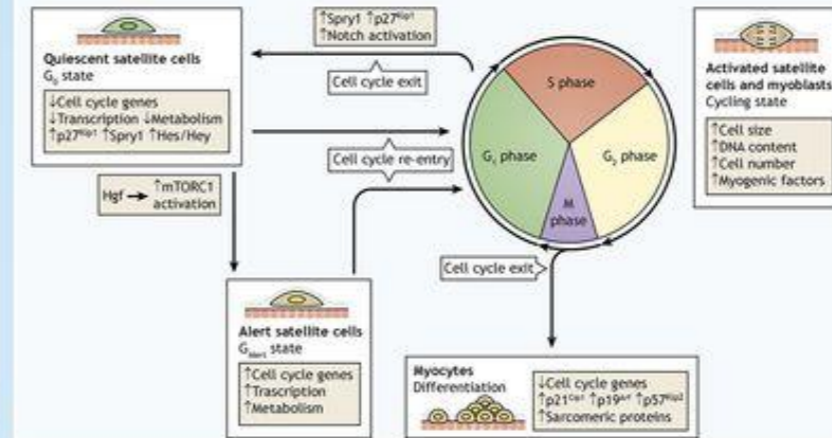
Satellite cell differentiation

The expression of key myogenic regulators drives the activation and differentiation of satellite cells that fuse to form myotubes and muscle fibres. Satellite cells may become activated either during normal muscle growth or in response to injury. Activated satellite cells can return to quiescence as a source of future myogenic cells (self-renewal). Alternatively, they may proliferate and differentiate, ultimately giving rise to myofibres, within which the contractile elements of skeletal muscle are expressed.



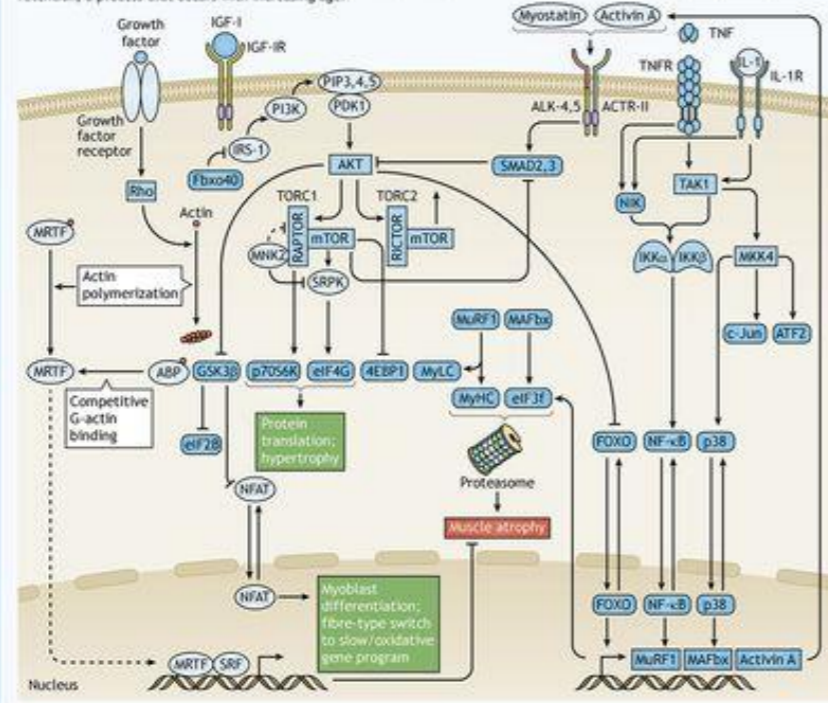
Activation of satellite cells

Activation and differentiation of satellite cells occurs through regulation of their cell cycle. In resting adult muscles, satellite cells are not actively dividing (dormant or G₀ state). However, mitogenic signals released upon muscle injury can cause quiescent satellite cells to re-enter the cell cycle and start to divide.



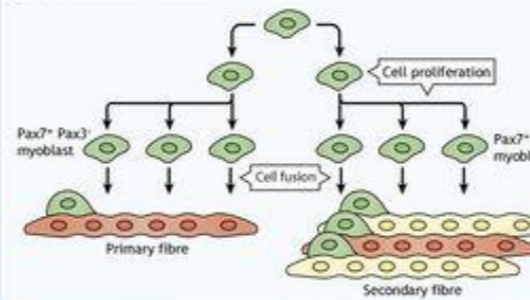
Molecular regulation of muscle size: hypertrophy and atrophy

A variety of environmental factors contribute to increases (hypertrophy) or decreases (atrophy) in muscle size. Hypertrophy is supported by mechanical exercise and nutrition (particularly through the intake of amino acids, which induce the mTOR pathway). Conversely, atrophy is the consequence of a lack of exercise, inadequate nutrition or a loss of hormonal signals promoting muscle retention, a process that occurs with increasing age.

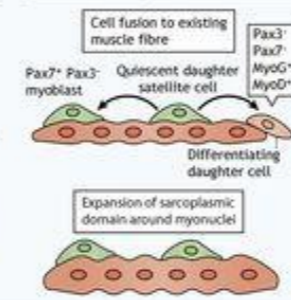


Embryonic muscle formation and postnatal muscle growth

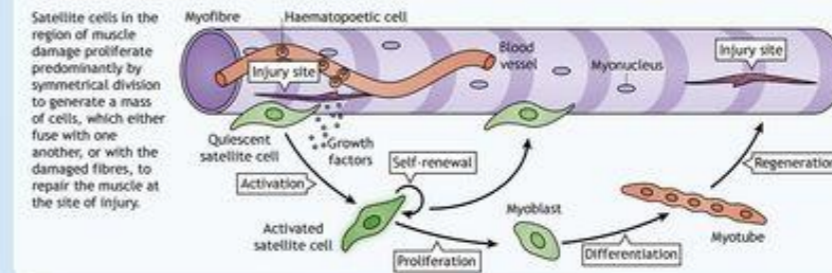
Embryonic muscle formation



Postnatal muscle growth

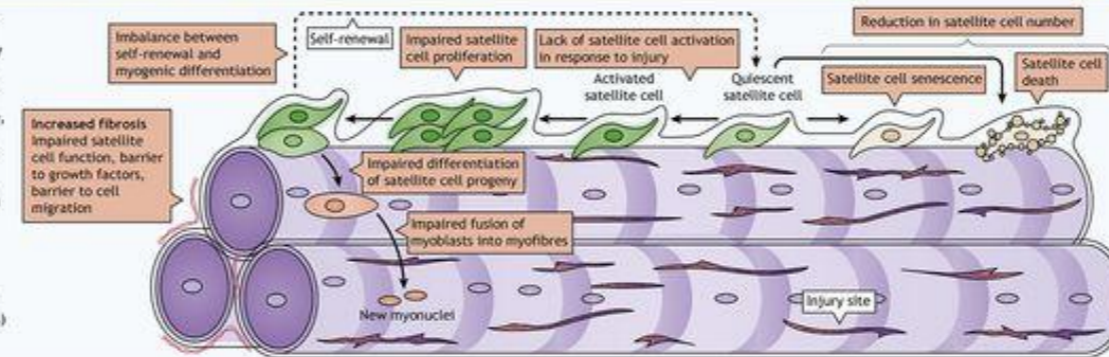


Muscle regeneration



Cellular phenotypes of impaired regeneration in dystrophic muscle

Muscle regeneration fails in a dystrophic environment due to a variety of potential cellular defects. Current research focuses on (i) improving the regenerative response, especially to counteract the long-term failure that occurs in dystrophic muscle, and (ii) for neuromuscular diseases in which there is myofibre necrosis, such as DMD, using the regenerative process to introduce therapeutic agents (e.g. wild-type copies of genes mutated in patients) into the muscle.



Problems and the future

Muscle regeneration is effective following acute injury, but is inadequate in some muscular dystrophies.

Better models to study muscular dystrophies are required. Although the mdx mouse is a useful model for many purposes, it does not adequately reproduce the limited muscle regeneration or extensive fibrosis that occur in DMD patients.

The multifactorial influences on skeletal muscle regeneration *in vivo* portray the complexity of the system; this should be borne in mind when designing experiments and analysing data.

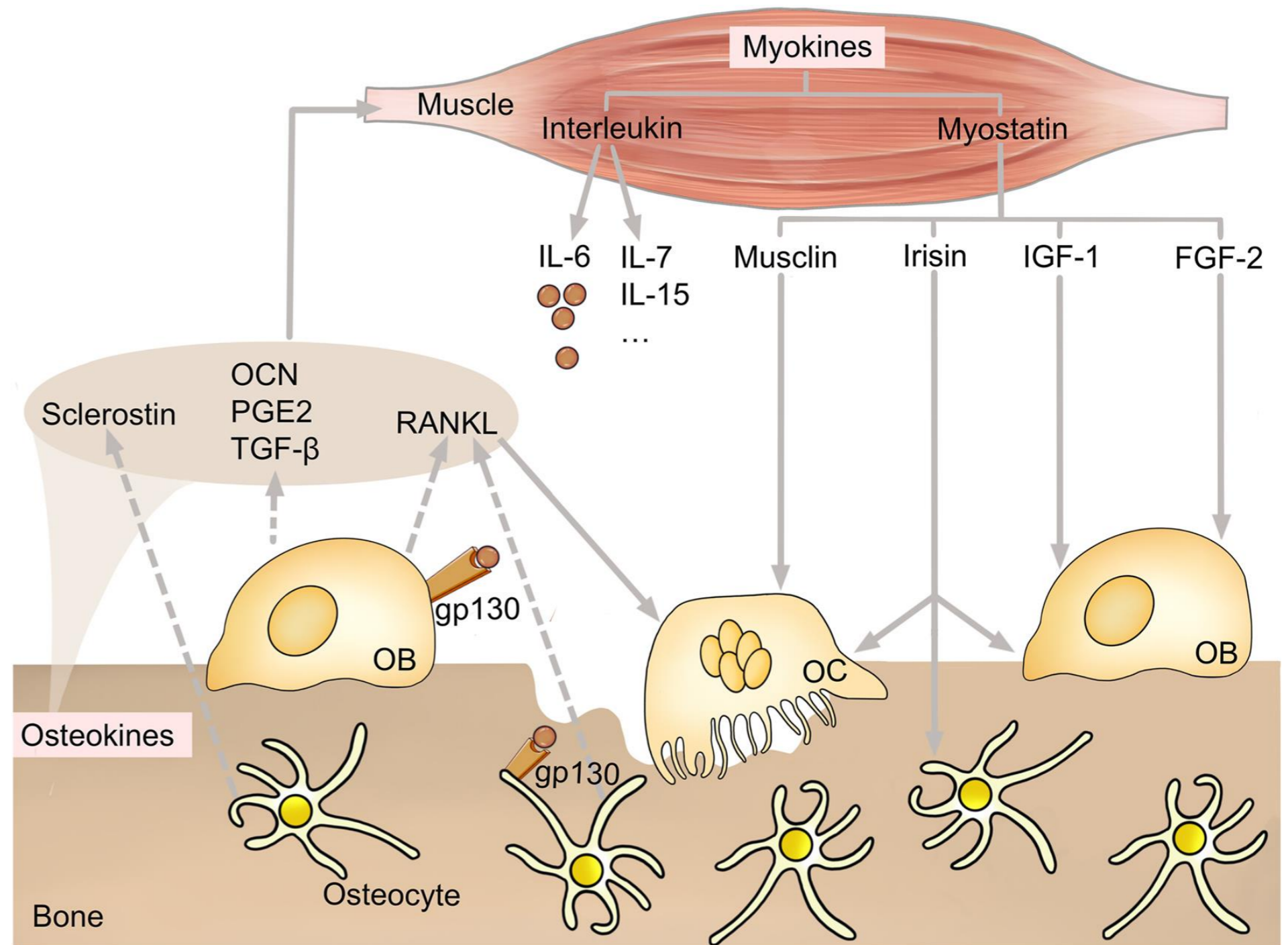
Abbreviations: 4EBP1, Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1; ARP, Actin-binding protein; ACTR-II, Actin receptor type II; AKT, Serine/threonine-protein kinase; ALK-4,5, Activin receptor-like kinase 4,5; ATF2, Activating transcription factor 2; DMD, Duchenne muscular dystrophy; c-Jun, Proto-oncogene c-Jun; eIF3M, Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit F; eIF4G, Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma; Fbxo40, F-box only protein 40; FOXO, Forkhead box protein O; GSK3β, Glycogen synthase kinase-3β; Hes, Hes family and enhancer of split; Hey, Hey family and enhancer of split-related protein; Hgf, Hepatocyte growth factor; IGF-1, Insulin-like growth factor 1; IGF-IR, IGF-1 receptor; IKKα, Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit α; IKKβ, Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit β; IL-1, Interleukin-1; IL-1R, Interleukin-1 receptor; IRS-1, Insulin receptor substrate 1; MAFbx, Muscle atrophy F-box protein; MKK4, Mitogen-activated protein kinase kinase 4; MNK2, MAP kinase-interacting serine/threonine-protein kinase 2; MRTF, Myocardin-related transcription factor; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; MURF1, Muscle-specific RING finger protein 1; MyoD, Myoblast determination protein; MyoG, Myogenic; MyHC, Myosin heavy chain; MyLC, Myosin light chain; NFAT, Nuclear factor of activated T-cells; NF-κB, Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NIK, NF-κB-inducing kinase; p19^{INK4}, Tumor suppressor ARF; p21^{CIP1}, Cyclin-dependent kinase inhibitor p21; p27^{KIP1}, Cyclin-dependent kinase inhibitor p27.

nuclear factor kappa-B kinase subunit β; IL-1, Interleukin-1; IL-1R, Interleukin-1 receptor; IRS-1, Insulin receptor substrate 1; MAFbx, Muscle atrophy F-box protein; MKK4, Mitogen-activated protein kinase kinase 4; MNK2, MAP kinase-interacting serine/threonine-protein kinase 2; MRTF, Myocardin-related transcription factor; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; MURF1, Muscle-specific RING finger protein 1; MyoD, Myoblast determination protein; MyoG, Myogenic; MyHC, Myosin heavy chain; MyLC, Myosin light chain; NFAT, Nuclear factor of activated T-cells; NF-κB, Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NIK, NF-κB-inducing kinase; p19^{INK4}, Tumor suppressor ARF; p21^{CIP1}, Cyclin-dependent kinase inhibitor p21; p27^{KIP1}, Cyclin-dependent kinase inhibitor p27.

p38, Mitogen-activated protein kinases p38; p57^{KIP1}, Cyclin dependent kinase inhibitor p57; p70S6K, p70 ribosomal S6 kinase; Pax3, Paired box 3; Pax7, Paired box 7; PDK1, Phosphoinositide-dependent kinase-1; PI3K, Phosphoinositide 3-kinase; PIP3,4,5, Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate; Raptor, Regulatory-associated protein of TOR; Rictor, Rapamycin-insensitive companion of TOR; SMAD3, SMAD family member 3; Spry1, Sprouty1; SRF, Serum response factor; SRPK, SRP protein kinase; TAK1, Transforming growth factor-beta-activated kinase 1; TNF, Tumor necrosis factor; TNFR, Tumor necrosis factor receptor; TORC1, Target of rapamycin complex 1, 2.

Osteocyty a kosterní sval

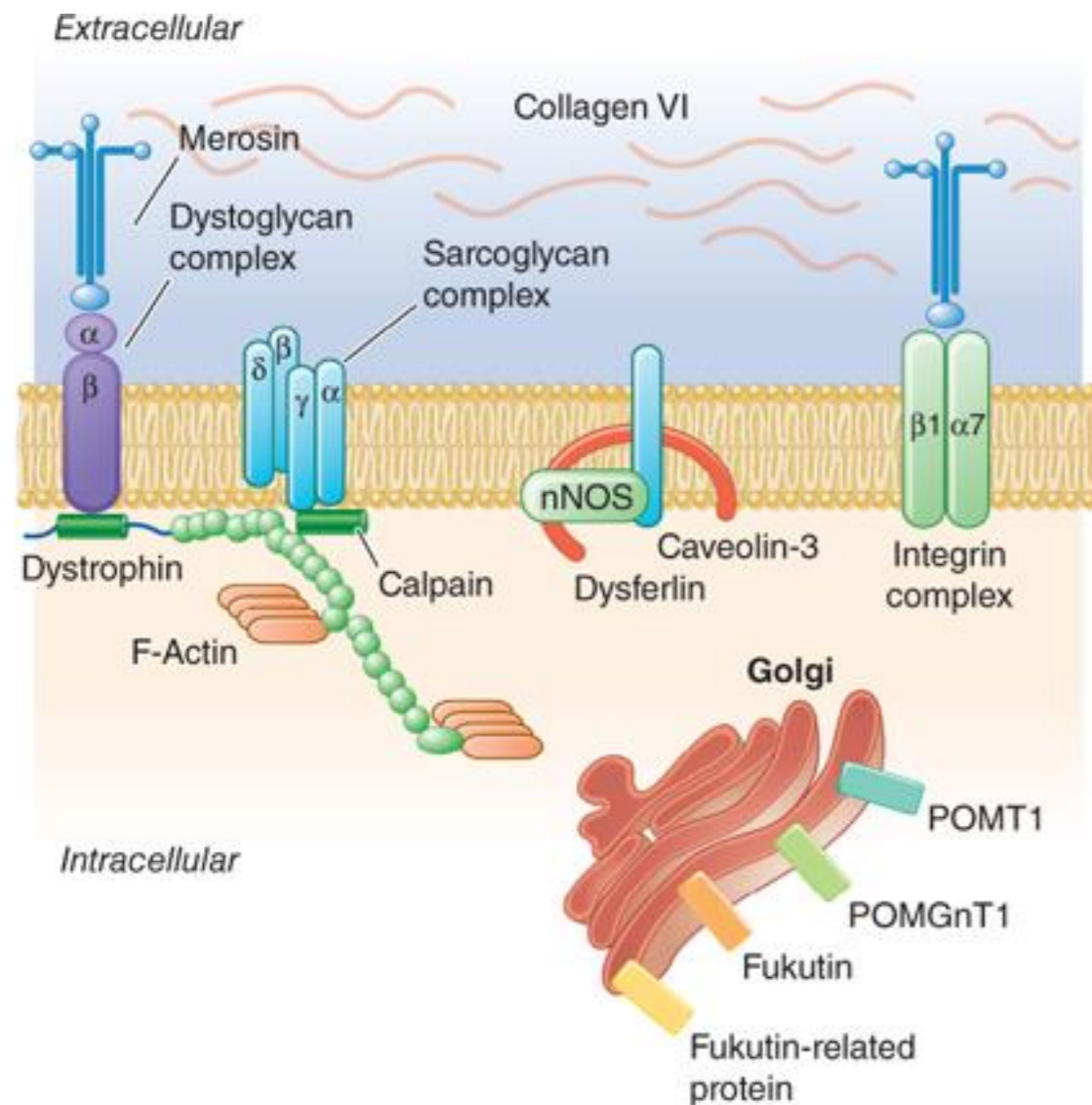
- cross talk mezi kostí a svaly
- osteocyty indukují akceleraci a inhibici myogeneze
- Osteokiny vylučované osteoblasty (OB) a osteocyty (jako je sklerostin, osteokalcin, prostaglandin E2, transformující růstový faktor- β a aktivátor receptoru pro jaderný faktor- κ B ligand) ovlivňují svalový metabolismus
- Myokiny vylučované svalem zahrnují interleukiny a myostatin. IL-6 reguluje OB a osteocyty vazbou na IL-6 receptor gp130. Myostatiny (jako je musclin, irisin, inzulinu podobný růstový faktor-1 a fibroblastový růstový faktor 2) také ovlivňují osteocyty, OB a osteoklasty.



DUCHENNOVA SVALOVÁ DYSTROFIE

- X-linked recesivní porucha, někdy také nazývaná pseudohypertrofická svalová dystrofie
- výskyt ~1 na 5200 živých mužů
- ve věku 5–6 let je svalová slabost zřejmá svalovým testováním
- svalová biopsie ukazuje svalová vlákna různé velikosti, stejně jako malé skupiny nekrotických a regeneračních vláken
- pojivová tkáň a tuk nahrazují ztracená svalová vlákna -> až úplné omezení pohybu kolem 12. roku života
- nebezpečí dilatační kardiomyopatie
- způsobené mutací genu, který kóduje dystrofin

Dystrophin



- a 427-kDa protein localized to the inner surface of the sarcolemma of the muscle fiber
- dystrophin gene is >2000 kb in size and thus is one of the largest identified human genes
- localized to the short arm of the X chromosome at Xp21.
- the most common gene mutation is a deletion
- the size varies but does not correlate with disease severity

BECKER MUSCULAR DYSTROPHY

- méně závažná forma recesivní svalové dystrofie spojená s chromozomem X je výsledkem alelických defektů stejného genu zodpovědného za Duchennovu dystrofii
- Genetické testování odhalilo delece nebo duplikace genu dystrofinu u 65% pacientů s Beckerovou dystrofií
- u ~95% pacientů s Beckerovou dystrofií nejde o změnu čtecího rámce DNA. Tyto mutace "in-frame" umožňují produkci některých dystrofinů
- Beckerova svalová dystrofie je ~10krát méně častá než u Duchennovy
- proximální svaly, zejména dolních končetin
- jak nemoc progreduje, slabost je výraznější
- mentální retardace se může objevit i u Beckerova dystrofie, ale není tak častá jako u Duchennovy

Proteiny spojené se svalovou dystrofií

- emerin a lamin A/C jsou složky vnitřní jaderné membrány. V sarkomeře je zastoupeno několik proteinů spojených s dystrofií, včetně titinu, nebulinu, kalpainu, telethoninu, aktininu a myotilinu

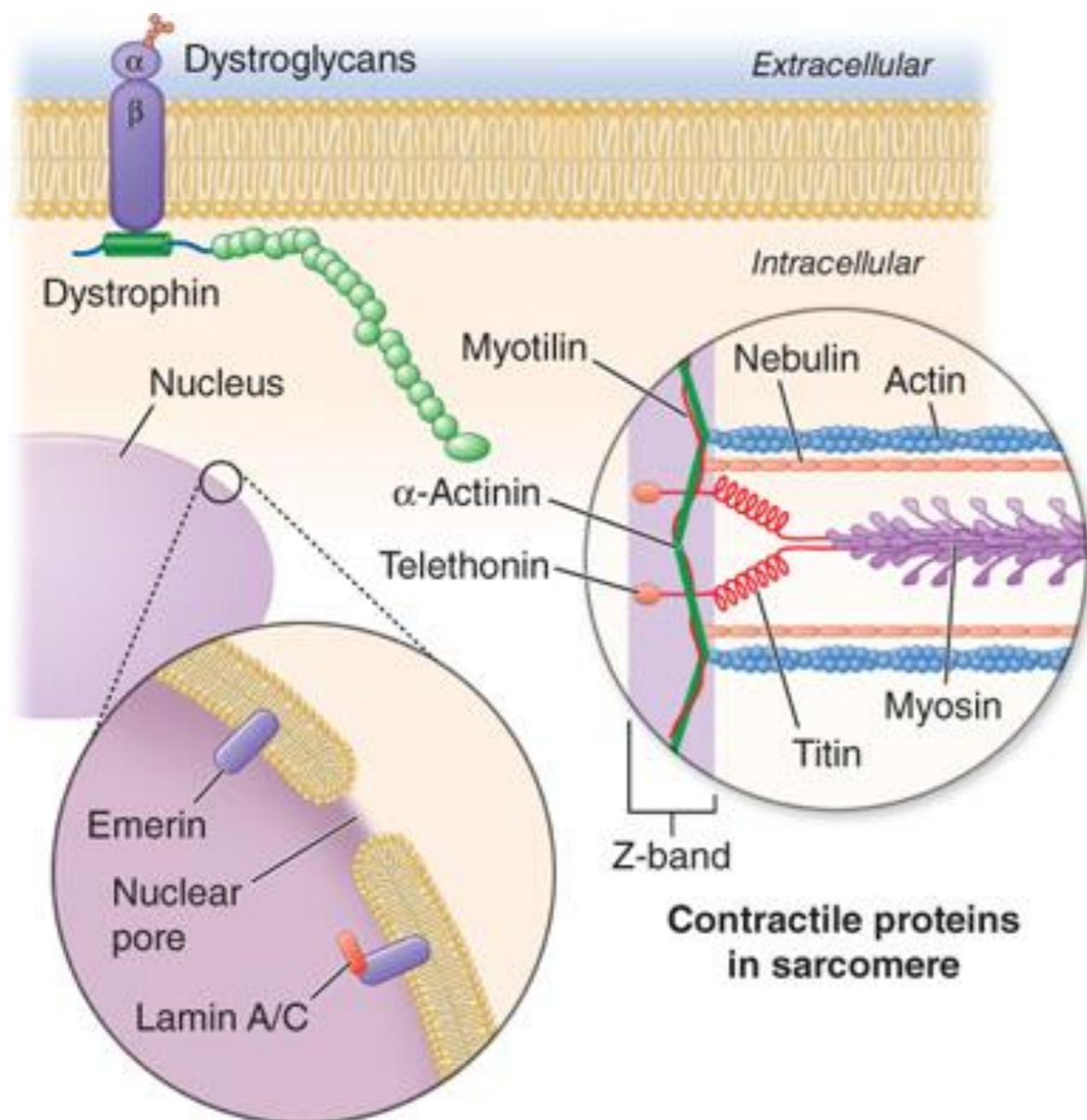


Table 2. Defects caused by the different muscular dystrophies

Muscular dystrophy	Gene	Protein	Where protein is expressed in skeletal muscle	Cellular phenotype of disease	Therapeutic targets
Duchenne and Becker muscular dystrophy (DMD and BMD)	<i>DMD</i>	Dystrophin	Myofibre sarcolemma; satellite cells	Myofibre degeneration; satellite cell exhaustion; impaired satellite cell self-renewal	Dystrophin restoration by gene therapy (Aguti et al., 2018) or exon skipping (Cirak et al., 2011) in animal models and clinical trials
Laminin alpha-2 deficiency (MDC1A)	<i>LAMA2</i>	Laminin alpha-2	Extracellular matrix	Myofibre degeneration; impaired regeneration	Expression of linker proteins (mini-agrin) in mice (Reinhard et al., 2017); anti-apoptotic agents (Meinen et al., 2011) in mice
Collagen VI-deficient congenital muscular dystrophy (CMD)	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Collagen VI	Extracellular matrix	Myofibre degeneration; defective autophagy; impaired satellite cell self-renewal	Reactivation of autophagy in clinical trial (Castagnaro et al., 2016); anti-apoptotic agents in mice (Palma et al., 2009)
Dystroglycanopathy	<i>POMT1</i> <i>POMT2</i> <i>FKTN</i> <i>FKRP</i> <i>LARGE</i> <i>POMGNT1</i> <i>ISPD</i>	Protein-O-mannosyl-transferase 1; protein-O-mannosyl-transferase 2; fukutin; fukutin-related protein; like-acetylglucosaminyltransferase; O-linked mannose beta-1,2-N-acetyl-glucosaminyl-transferase; isoprenoid synthase domain-containing protein	Myofibre sarcolemma	Impaired satellite cell proliferation	Restore glycosylation in mice (Cataldi et al., 2018); <i>FKRP</i> gene therapy in mice (Vannoy et al., 2018)
<i>SEPN1</i> (also known as <i>SELENON</i>)-related myopathy	<i>SEPN1</i>	Selenoprotein N	Endoplasmic reticulum	Reduced satellite cell number; impaired muscle regeneration	Antioxidants <i>in vitro</i> (Arbogast et al., 2009)
<i>LMNA</i> -related CMD (L-CMD)	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	Nuclear envelope	Skeletal muscle atrophy; impaired satellite cell differentiation	Trans-splicing gene therapy to reduce mutated transcript, <i>in vitro</i> and mouse model (Azibani et al., 2019)
Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD)	<i>EMD</i>	Emerin	Nuclear envelope	Impaired satellite cell proliferation	mTOR inhibitors (reviewed in Chiarini et al., 2019)
Sarcoglycanopathy LGMD2D LGMD2E LGMD2C LGMD2F	<i>SGCA</i> <i>SGCB</i> <i>SGCG</i> <i>SGCD</i>	Alpha-sarcoglycan; beta-sarcoglycan; gamma-sarcoglycan; delta-sarcoglycan	Myofibre sarcolemma	Reduced satellite cell number	Gene therapy to restore beta-sarcoglycan in mice (Pozsgai et al., 2017); endoplasmic reticulum quality control <i>in vitro</i> (Scheili et al., 2012)
Calpainopathy LGMD2A	<i>CAPN3</i>	Calpain 3	Myofibrils; differentiating myoblasts	Impaired satellite cell proliferation and differentiation	Genome editing <i>in vitro</i> (Selvaraj et al., 2019)
Dysferlinopathy LGMD2B	<i>DYSF</i>	Dysferlin	Myofibre sarcolemma	Impaired satellite cell differentiation	Exon skipping in mouse model (Malcher et al., 2018); membrane stabilization in mouse model (Sreetama et al., 2018)
Facioscapulo-humeral muscular dystrophy	<i>DUX4</i>	Double homeobox 4	Nucleus: hypomethylation of the D4Z4 region of chromosome 4	Myoblast apoptosis	Silencing <i>DUX4</i> by gene therapy to deliver targeted microRNA in mouse model (Wallace et al., 2018); scapulothoracic arthrodesis (Eren et al., 2019)
Myotonic dystrophy Type 1 Type 2	<i>DMPK</i> <i>CNBP</i>	Dystrophin myotonia protein kinase; CCHC-type zinc finger nucleic acid-binding protein	Nucleus: expansion of CTG in untranslated region	Reduced satellite cell number; impaired satellite cell proliferation; myoblast senescence	<i>DMPK</i> mRNA knockdown <i>in vitro</i> (Seow et al., 2012; reviewed in Overby et al., 2018); Mexiletine (Nguyen and Campbell, 2016); adding muscleblind-like protein 1 (reviewed in Konieczny et al., 2017)
Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD)	<i>PABPN1</i>	Poly(A)-binding protein nuclear 1	Nucleus	Impaired satellite cell proliferation and differentiation; increased number of satellite cells in affected muscles	Myoblast transplantation clinical trial (Perié et al., 2014); modulation of endoplasmic reticulum stress in a mouse model (Malerba et al., 2019); knockdown of protein <i>in vitro</i> (Abu-Baker et al., 2019)
Carey-Fineman-Ziter syndrome	<i>MYMK1</i> <i>TMEM8C</i>	Myomaker	Cell membrane; Golgi apparatus	Defect in myoblast fusion	None as yet
Early-onset myopathy, areflexia, respiratory distress and dysphagia (EMARDD)	<i>MEGF10</i>	Multiple epidermal growth factor-like domains protein 10	Cell membrane	Dysregulation of myogenesis; impaired satellite cell proliferation, self-renewal and quiescence	Selective serotonin reuptake inhibitors <i>in vitro</i> and in <i>Drosophila</i> and zebrafish models (Saha et al., 2019)
POGLUT1 muscular dystrophy	<i>POGLUT1</i>	Protein O-glucosyl-transferase 1	Endoplasmic reticulum	Reduced satellite cell number	None as yet
X-linked myotubular myopathy	<i>MTM1</i>	Myotubularin	Cytoplasm	Reduced satellite cell number	Gene therapy to deliver short hairpin RNA to knock down dynamin 2 in a mouse model (Tasfaout et al., 2018)
PAX7-related myopathy	<i>PAX7</i>	Paired box 7	Satellite cell nucleus	Satellite cell exhaustion	None as yet

Table 2. Defects caused by the different muscular dystrophies

Muscular dystrophy	Gene	Protein	Where protein is expressed in skeletal muscle	Cellular phenotype of disease	Therapeutic targets
Duchenne and Becker muscular dystrophy (DMD and BMD)	<i>DMD</i>	Dystrophin	Myofibre sarcolemma; satellite cells	Myofibre degeneration; satellite cell exhaustion; impaired satellite cell self-renewal	Dystrophin restoration by gene therapy (Aguti et al., 2018) or exon skipping (Cirak et al., 2011) in animal models and clinical trials
Laminin alpha-2 deficiency (MDC1A)	<i>LAMA2</i>	Laminin alpha-2	Extracellular matrix	Myofibre degeneration; impaired regeneration	Expression of linker proteins (mini-agrin) in mice (Reinhard et al., 2017); anti-apoptotic agents (Meinen et al., 2011) in mice
Collagen VI-deficient congenital muscular dystrophy (CMD)	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Collagen VI	Extracellular matrix	Myofibre degeneration; defective autophagy; impaired satellite cell self-renewal	Reactivation of autophagy in clinical trial (Castagnaro et al., 2016); anti-apoptotic agents in mice (Palma et al., 2009)
Dystroglycanopathy	<i>POMT1</i> <i>POMT2</i> <i>FKTN</i> <i>FKRP</i> <i>LARGE</i> <i>POMGNT1</i> <i>ISPD</i>	Protein-O-mannosyl-transferase 1; protein-O-mannosyl-transferase 2; fukutin; fukutin-related protein; like-acetylglucosaminyltransferase; O-linked mannose beta-1,2-N-acetyl-glucosaminyl-transferase; isoprenoid synthase domain-containing protein	Myofibre sarcolemma	Impaired satellite cell proliferation	Restore glycosylation in mice (Cataldi et al., 2018); <i>FKRP</i> gene therapy in mice (Vannoy et al., 2018)

Děkuji za pozornost

