

AUTOIMUNITNÍ REAKCE

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

Autoreaktivita

některá ze složek imunitního systému reaguje
na struktury organismu vlastní

*tato reakce nemusí být patologická
nebo může být součástí homeostázy*

Autoreaktivita

autoimunitní reakce vede k poškození tkání

celkově postihují autoimunitní choroby asi 3% populace (častěji ženy)

humorální i buněčné autoimunitní reakce

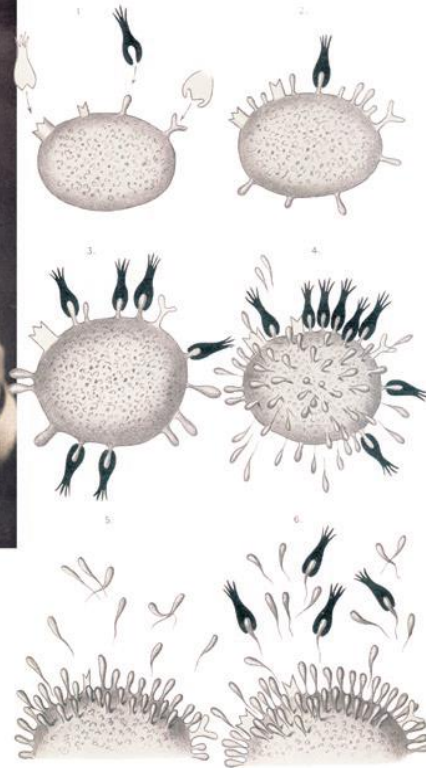
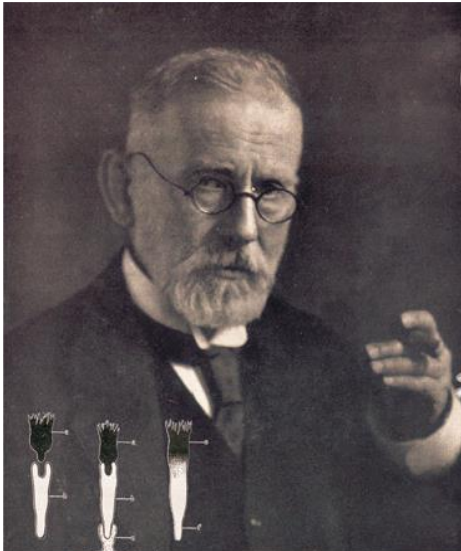
humorální autoimunitní reakce

tvorba autoprotilátek (většinou IgG)

buněčné autoimunitní reakce

Tc a Th1-lymfocyty

Paradigmata autoimmunity



Paul Ehrlich
(1854 - 1915)
Nobelova cena 1908

Organismus má zařízení, jimiž brání imunitní reakci proti vlastním elementům a tak tvorbě autotoxinů - jsme oprávněni hovořit o horror autotoxicus.

Paradigmata autoimmunity



Frank Macfarland
Burnet
(1899-1985)
Nobelova cena 1960

*F. M. Burnet:
Immunity as an Aspect of General Biology
(Mechanisms of Antibody Formation, Prague, 1960)*

*...“information” needed to differentiate self from not self is
incorporated in the body...*

Paradigmata autoimunity

horror autotoxicus

k autoimunizaci nedochází
(P. Ehrlich, J. Morgenroth, 1900)

forbidden clones

autoimunitní reakce je důsledkem aktivity abnormálních klonů lymfocytů
(F.M. Burnet, 1969)

gnothi seauton

autoprotiřátky a autoreaktivní lymfocyty T jsou součástí normálního
imunologického repertoáru
(S. Avrameas, 1986)

Imunitní systém

odstraňuje cizí

toleruje vlastní

Imunologická tolerance

*destrukce nebo inaktivace lymfocytů
s BCR nebo TCR, které poznávají a
váží epitopy vlastních antigenů*

Imunologická tolerance

stav, kdy imunitní systém neodpovídá na antigenní podnět

- **NESPECIFICKÁ**
- inaktivace imunitního systému jako celku, který pak neodpovídá na žádný podnět (imunosuprese)
- **SPECIFICKÁ**
- imunitní systém neodpovídá pouze na antigen, který byl použit k navození tolerance, ale normálně reaguje na ostatní antigeny
- *za fyziologické situace je tolerance navozena proti vlastním složkám organismu – ochrana před vznikem autoimunity*

Mechanisms tolerance

CENTRÁLNÍ

- T lymfocyty
 - thymus
 - pozitivní selekce
 - negativní selekce
- B lymfocyty
 - kostní dřeň
 - negativní selekce

PERIFERNÍ

- klonální delece
- klonální anergie
- klonální ignorance
- suprese

Imunologická tolerance

CENTRÁLNÍ TOLERANCE

T lymfocyty

thymus

negativní selekce (klonální delece)

pozitivní selekce

B lymfocyty

kostní dřeň

negativní selekce

Imunologická tolerance

PERIFERNÍ TOLERANCE

periferní T lymfocyty a B lymfocyty

anergie

nepřítomnost kostimulačních signálů

suprese

reaktivita lymfocytů je utlumena regulačními T lymfocyty

ignorance

exprese autoantigenů v podprahovém množství

klonální delece

fyzická eliminace autoreaktivních klonů

Lymfocyty B a T primárně neodlišují vlastní od cizího

thymus

kostní dřeň

lymfocyty namířené proti vlastním antigenům jsou odstraněny při „negativní selekci“ apoptózou



centrální tolerance

lymfocyty namířené proti vlastním antigenům proniknuvší do periferie jsou utlumeny (anergie, suprese)



periferní tolerance

Prolomení tolerance

NEVHODNÉ GENY

- determinující specifickou reaktivitu na autoantigeny i obecnou vnímavost k autoimunitním reakcím

NEVHODNÉ PROSTŘEDÍ

- zevní prostředí
- vnitřní prostředí

**Rozvoj
AUTOIMUNITNÍHO ONEMOCNĚNÍ**

Příčiny vzniku autoimunitních chorob

faktory vnitřní
(genetické)

faktory vnější
(zevního prostředí)

infekce, stres, léky, chemikálie, UV záření

Faktory vnitřní

- **asociace s HLA antigeny**

HLA B27 (Bechtěrevova choroba)

HLA DR2 (Goodpastureův syndrom, SM)

HLA DR3 (Gravesova-Basedowova choroba, SLE, m. gravis)

HLA DR4 (pemphigus, RA)

- **geny kódující cytokiny**

pravděpodobně dojde k dysregulaci poměru Th1/Th2

polymorfismus genů prozánětlivých (TNF) i protizánětlivých (TGF- β , IL-10)

- **geny regulující apoptózu a
aktivační práh buněk**

při poruše procesu apoptózy nedojde k adekvátní regulaci a ukončení imunitní reakce

Faktory vnitřní

- **asociace s imunodeficity**
vyšší incidence autoimunit je sledována u humorálních i buněčných imunodeficiencí (selektivní IgA deficit, CVID, deficeince komplementu, ...)
- **polymorfismy genů kódujících TCR receptor a těžké řetězce imunoglobulinů**
u některých chorob je možné zjistit určitou genetickou vazbu na určité alelické formy těchto genů

Faktory vnější

- **ektopická exprese MHC molekul II. třídy**
prezentace peptidů jinak imunitnímu systému nepřístupných
- **exprese kostimulačních molekul pod vlivem prozánětlivých cytokinů**
stimulace anergických autoreaktivních lymfocytů
- **polyklonální aktivace velkého počtu T lymfocytů**
polyklonální aktivace velkého množství T lymfocytů (včetně autoreaktivních) a B lymfocytů (včetně tvorby autoprotiátok)

Faktory vnější

- **molekulární mimikry**

podobnost některých mikrobiálních antigenů s určitými molekulami organismu vlastními

Streptococcus pyogenes A- protein M - antigeny srdečních chlopní

Coxsackie-virus, cytomegalovirus – glutamát-dekarboxyláza v pankreatu,

Klebsiella – HLA B27 – ankylosující spondylitida

Poliovirus – receptor pro acetylcholin – myasthenia gravis

- **kryptické antigeny**

intracelulární antigeny nebo antigeny z imunologicky privilegovaných míst

- **determinant spreading**

během lokálního zánětu se odhalují nové autoantigeny a vznikají klony lymfocytů reagujících s mnoha různými autoantigeny (**SLE, SM, Crohnova choroba**)

Patogeneze autoimunitních chorob

AUTOPROTIILÁTKY

- opsonizace
- aktivace komplementového systému
- blokace/stimulace receptorů
- fenomén ADCC

- komplexy s autoantigeny mohou vytvářet imunokomplexová onemocnění

Patogeneze autoimunitních chorob

AUTOREAKTIVNÍ T LYMFOCYTY

- uplatňují se Tc i Th lymfocyty
- nespecifické mechanismy (chemotaxe leukocytů do místa zánětu)

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Imunoglobuliny:

Komplement-dependentní lýza (hemolytické choroby)

Cytotoxicita závislá na protilátkách (u orgánově specifických autoimunitních chorob)

Interakce s buněčnými receptory (myasthenia gravis, thyrotoxikóza)

Depozice imunokomplexů (SLE)

Penetrace do živých buněk (?)

Lymfocyty T:

CD4+T lymfocyty polarizované jako Th1, Th17, prostřednictvím cytokinů (revmatoidní artritida, roztroušená skleróza, diabetes I. typu)

CD8+T lymfocyty cytotoxické způsobují přímou cytolýzu

Zánětlivá reakce:

Infiltrace autoimunitních lézí zánětlivými leukocyty (např. u synovitid)

Imunologické privilegium

“výsada” některých tkání nepřipustit
rozvoj imunitní reakce
(na histoinkompatibilní tkáň,
na patogenní agens)

*oko (přední komora, rohovka, čočka, sítnice), mozek, kůra
nadledvin, varlata, vaječníky, prostata, placenta, játra,
subkutánní tuková tkáň, vlasové folikuly, nehtové lůžko,
chrupavka, tumory, lícní torby křečků*

Imunologické privilegium

mechanismy zajišťující imunologické privilegium

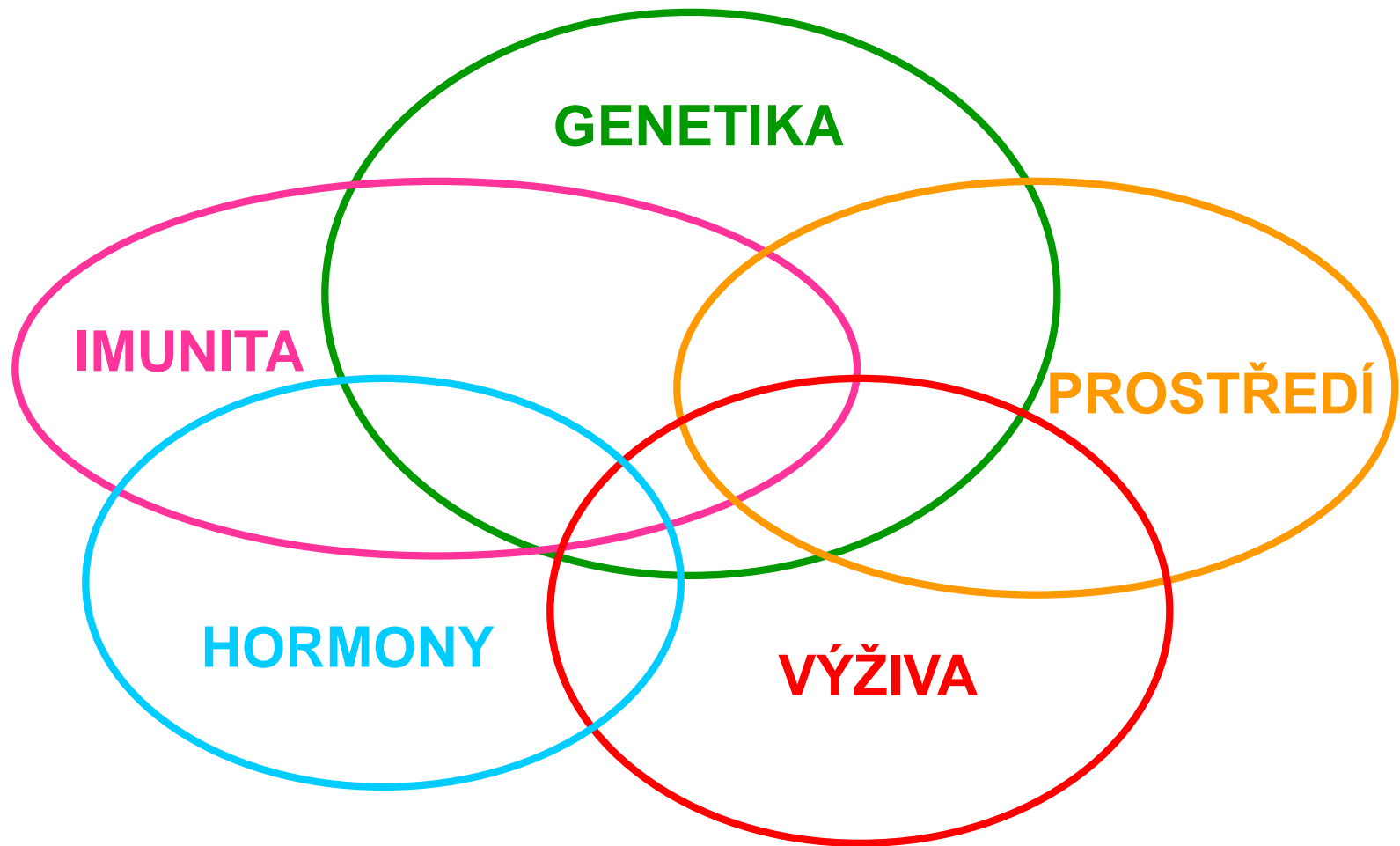
PASIVNÍ MECHANISMY

nedochází ke kontaktu antigenu s imunitním systémem (hematoencephalická, hematotestikulární nebo hematookulární bariéra, chybění lymfatické drenáže privilegovaných míst, sekvestrace antigenu v důsledku specifické lokální architektury nebo avaskularity)

AKTIVNÍ MECHANISMY

imunitní odpověď je tlumena (imunitní deviace) imunomodulačními cytokiny, aberantní prezentací antigenů) expresí FasL na buňkách privilegovaných míst a tkání

Kombinace faktorů podmiňujících rozvoj autoimunitního onemocnění



Autoimunitní onemocnění

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ

ORGÁNOVĚ NESPECIFICKÉ (SYSTÉMOVÉ)

ORGÁNOVĚ LOKALIZOVANÉ
AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

Systemová autoimunitní onemocnění

- **systemový lupus erythematoses (SLE)**
- **revmatoidní artritida (RA)**
- **dermatomyositida/polymyositida**
- **Sjögrenův syndrom**
- **systemová sklerodermie**
- **smíšená choroba pojiva**
- **některé vaskulitidy**
- **sarkoidóza**
- **antifosfolipidový syndrom**

Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění

- ULCERÓZNÍ KOLITIDA
- CROHNOVA CHOROBA
- CELIAKIE
- AUTOMUNITNÍ HEPATIDY
- PRIMÁRNÍ BILIÁRNÍ CIRHÓZA
- PLICNÍ FIBRÓZA (KRYPTOGENNÍ FIBROTIZUJÍCÍ ALVEOLITIDA)

Ulcerózní kolitida

protilátky proti různým cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA) u asi 50-80 % pacientů

- chronické zánětlivé onemocnění gastrointestinálního traktu s tendencí k remisím a relapsům
- postihuje prakticky výhradně tlusté střevo a jen jeho sliznici
- sliznice infiltrována neutrofily, plazmatickými buňkami a eozinofily
- **Klinické příznaky** → průjem, krvácení do stolice, defekace hlenu a bolesti břicha
 - extraintestinální příznaky se vyskytují často v 6–47 %
 - zahrnují projevy kožní (erytema nodosum, pyoderma gangrenosum), ústní (afty), kloubní (arthritis, sakroileitida), oční (episcleritis, uveitis) a jaterní (sklerózuující cholangitis, steatóza jaterní)
- ANCA s perinukleární fluorescencí (pANCA)

Crohnova choroba

protilátky proti *Sacharomyces cerevisiae* (ASCA)

- chronické zánětlivé onemocnění gastrointestinálního traktu s tendencí k remisím a relapsům
- postihuje celý trávicí trakt od úst až ke konečníku, přičemž nejčastěji bývá postižena ileocékální oblast
- transmurální zánět s účastí lymfocytů, plazmatických buněk a eozinofilů a vznikají granulomatózní formace
- **Klinické příznaky** → průjmy a extraintestinální příznaky, jako je episkleritida, iridocyklitida, uveitida a kloubní postižení (ankylozující spondylitida, artritida)
- protilátky proti *Sacharomyces cerevisiae* (ASCA), atypická p-ANCA

Rozdíly mezi ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou

	ULCERÓZNÍ KOLITIDA	CROHNOVA CHOROBA
Postižená oblast	tlusté střevo	mohou být postiženy všechny části gastrointestinálního traktu
Zánět	slizniční	transmurální
Cytokinový profil	Th ₂	Th ₁
ANCA	50–80 %	5–20 %
Genetické faktory	HLA-DR ₂	NOD ₂ , IFN- γ , další lokusy na chromozomu 6 a 14
Konkordance u monozygotních dvojčat	6–14%	45%
Vliv kouření	protektivní	škodlivý

Celiakie

**protilátky proti tkáňové transglutamináze (TTG),
deamidovanému gliadinovému peptidu (DGP) a proti endomysiu
(EMA)**

- chronické zánětlivé onemocnění tenkého střeva způsobené požitím lepku (glutenu) u geneticky predisponovaných jedinců
- hlavním autoantigenem je tkáňová transglutamináza (enzym v endomysiu střevní stěny)
- pronikne-li u celiatiků gliadin přes zvýšeně propustnou epitelovou vrstvu střevní sliznice, stává se vysoce afinitním substrátem pro tkáňovou transglutaminázu → požitý gliadin (obsahuje velké množství glutaminu a prolinu, proto je dobrým substrátem pro TTG) je ve v lamina propria střevní stěny navázán na enzym TTG a dochází k deamidaci → deamidované peptidy gliadinu mají vyšší afinitu k HLA-DQ2 a DQ8 glykoproteinům na APC → dochází k aktivaci CD₄+T lymfocytů, ty spouštějí Th₁ typ zánětlivé odpovědi a dále aktivace Th₂ odpovědi s tvorbou protilátek

Celiakie

protilátky proti tkáňové transglutamináze (TTG), deamidovanému gliadinovému peptidu (DGP) a proti endomysiu (EMA)

- genetická predispozice → HLA DQ2 a HLA DQ8
- **klinické příznaky** →
 - * gastrointestinální příznaky: bolesti břicha, průjem, meteorismus, obstipace nebo recidivující afty
 - * extraintestinální příznaky: anémie, váhový úbytek, stagnace růstu, opožděná puberta, poruchy fertility, únava, osteoporóza, osteopenie, patologické zlomeniny, defekty zubní skloviny, kožní změny, neurologické příznaky (svalová slabost, polyneuropatie, změny nálady, iritabilita, deprese), jaterní dysfunkce
- nejdůležitější pro diagnostiku serologickou **jsou IgA protilátky proti tkáňové transglutamináze** (cave selektivní deficit IgA)

Celiakie

**protilátky proti tkáňové transglutamináze (TTG),
deamidovanému gliadinovému peptidu (DGP) a proti endomysiu
(EMA)**

- **Saharawi (západosaharská oblast) byla u arabských Berberů zjištěna vysoká prevalence celiakie**
- příčinou může být časté pokrevní příbuzenství, jež vede k vysoké frekvenci výskytu HLA-DQ2 haplotypu u arabských Berberů a následná expozice lepkem v potravě u geneticky predisponované populace (v současné době i s rozvojem globalizace a humanitární pomoci).

Autoimunitní hepatitidy

protilátky proti hladkému svalstvu (ASMA)

- chronická hepatitida neznámé etiologie s typickými autoimunitními fenomény
- postihuje převážně ženy mladšího a středního věku, z nichž 60 % má asociované autoimunitní onemocnění (AIHA, diabetes mellitus, tyreoiditida, fibrotizující alveolitida nebo glomerulonefritida)
- rozvíjí se autoimunitní chronický zánět převážně periportální oblasti jater charakterizovaný přítomností autoprotilátek a infiltrátem lymfocyty B a T (CD₄+) lymfocyty, dochází k nekróze hepatocytů v periportální oblasti s postupnou progresí do cirhózy
- **protilátky proti hladkému svalstvu (ASMA) → cílovým antigenem je cytoskeletální protein aktin**

Autoimunitní hepatitidy

protilátky proti hladkému svalstvu (ASMA)

- **Klinické příznaky** → široká škála od mírného asymptomatického průběhu přes těžkou hepatitidu s akutním počátkem a výjimečně i s fulminantním průběhem až po typickou chronickou hepatitidu s tendencí k přechodu do cirhózy
 - febrilie, artralgie, myalgie, perikarditida, pleuritida, někdy vaskulitida
 - v rozvinutém stádiu ikterus, hepatosplenomegalie, pavoučkové névy

Autoimunitní hepatitidy	Typ I	Typ II	Typ III
autoprotiátky	SMA ANA pANCA Actin ASGP receptor	Anti-LKM Anti-LC	Žádné SLA
výskyt	děti i dospělí	děti	dospělí

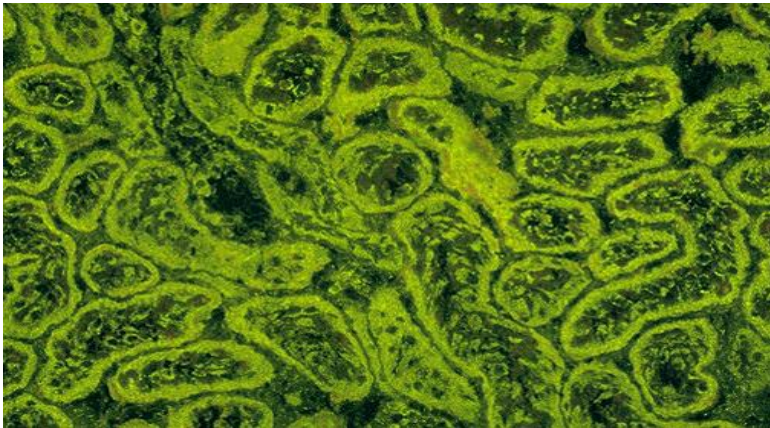
Primární biliární cirhóza

protilátky proti mitochondriím (AMA)

- chronické zánětlivé onemocnění charakterizované obliterací malých intrahepatálních žlučovodů a periportálním zánětem, vedoucím k fibróze a následně cirhóze
- infiltrace cytotoxickými T lymfocyty (CD8+) způsobuje poškození biliárních cest, nepostihuje jaterní parenchym
- biochemicky známky intrahepatální cholestázy
- elevace ALP, ceruloplazminu, lipoproteinů, cholesterolu, zvýšení C₃ složky komplementu, zvýšení cirkulujících imunokomplexů, polyklonální zvýšení IgM
- **Klinické příznaky** → ikterus, hepatomegalie, svědění kůže, artralgie, únava, xantomy, xantelazmata, osteomalacie
- **protilátky proti mitochondriím (AMA) → specifita pro PBC 98%**

Primární biliární cirhóza

protilátky proti mitochondriím (AMA)



neexistují důkazy o tom, že by se
AMA uplatňovaly v patogenezi
onemocnění

vznikají pravděpodobně
sekundárně po poškození tkáně a
jsou známkou přítomnosti
onemocnění

specifita pro PBC 98%

přibližně 95% pacientů s PBC má
cirkulující AMA autoprotiátky
detekovatelné fluorescenčně
nebo metodou ELISA

**dva typy fluorescenčního
obrazu** (nej důležitější známkou
probíhajícího onemocnění je
M2-typ fluorescence)

cílovým antigenem je E2
komponenta mitochondriálního
enzymu pyruvát dehydrogenázy
(PDC-E2)

Autoimunitní endokrinopatie

- **HASHIMOTOVA TYROIDITIDA**
- **GRAVESOVA-BASEDOWA CHOROBA**
- **JUVENILNÍ DIABETES MELLITUS**
- **ADDISONOVA CHOROBA**
- **ATROFICKÁ GASTRITIDA A PERNICIÓZNÍ ANÉMIE**
- **AUTOIMUNITNÍ PORUCHY REPRODUKCE A SYNDROM PŘEDČASNÉHO OVARIÁLNÍHO SELHÁNÍ**
- **AUTOIMUNITNÍ POLYGLANDULÁRNÍ SYNDROMY**

Hashimotovo tyroiditida

protilátky proti thyroideální peroxidáze (anti-TPO) a thyroglobulinu (anti-TG)

- chronický autoimunitně podmíněný zánět štítné žlázy, kdy se v patogenezi účastní zejména T-lymfocyty specificky senzibilizované na antigeny štítné žlázy za nejistého přispění protilátek stimulujících růst štítné žlázy
- rozlišujeme dvě hlavní klinické formy → **forma spojená se strumou a atrofická autoimunitní tyreoiditida**
- **Klinické příznaky** → 75% euthyroidních, 20% hypothyreoidních, 5% hyperthyreoidních pacientů (přibližně 50% pacientů postupně dospěje do hypothyreózy v důsledku destrukce štítné žlázy)
 - struma, relativně často kopřivka, příznaky z hypofunkce štítné žlázy (únava a zpomalené pohyby, deprese a poruchy spánku, suchá kůže, přibírání na váze, špatné snášení chladu nebo tepla)
- **protilátky proti thyroideální peroxidáze (anti-TPO) a proti thyroglobulinu (anti-TG)**

Graves-Basedowa choroba

protilátky proti TSH receptoru

- autoimunitní postižení štítné žlázy, které je doprovázeno její nadměrnou funkcí (hyperthyreóza až thyreotoxikóza)
- štítná žláza je přes TSH receptor nadměrně stimulována autoprotiátkami k tvorbě hormonů štítné žlázy (autoprotiátky proti **receptoru pro TSH se vážou na thyrocyty**)
- **Klinické příznaky** → struma, exophthalmus, příznaky zvýšené funkce štítné žlázy (zrychlení metabolismu, ubývání na váze, zároveň návaly hladu, zrychlený tep, nervozita, podrážděnost, nespavost a únava, pocity horka a nesnášenlivost vyšších teplot, padání vlasů a měknutí nehtů)
- autoprotiátky proti TSH receptoru, autoprotiátky proti tyreoperoxidáze (anti-TPO), autoprotiátky vyvolávající růst štítné žlázy (TGI), autoprotiátky stimulující růst štítné žlázy (TSI) a další

Juvenilní diabetes mellitus

protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-GAD)

- autoimunitně podmíněné poškození pankreatu, kdy dochází k postupné destrukci β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, které produkují inzulin → **absolutní nedostatek inzulinu způsobený inzulitidou** (infiltrace ostrůvku aktivovanými CD4+ a CD8+ T-lymfocyty a makrofágy)
- manifestuje v dětském věku
- **Klinické příznaky** → rozvoje diabetu mellitu (abnormální žízeň a sucho v ústech, časté močení, pomočování, nedostatek energie a extrémní únava, neustálý hlad, náhlý pokles hmotnosti, rozmazané vidění)
- **autoprotiátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD) a tyrozin fosfatáze (IA-2), autoprotiátky proti zinkovému transportéru β -buněk (ZnT8) a inzulinu**
- **autoprotiátky proti buňkám Langerhansovým ostrůvkům (ICA)** → nejsou patogenetickým vypovídají o poškození ostrůvků

Addisonova choroba

protilátky proti ACTH receptoru

- primární adrenální insuficience (**nedostatečná funkce kůry nadledvin** – Addisonova choroba), sekundární adrenální insuficience (destrukce kůry nadledvin tuberkulózou či jinými granulomatózními procesy nebo karcinomem)
 - selhání nadledvin v produkci hormonu kortizolu a případně i aldosteronu
 - primární nedostatečnost nadledvin (porucha nadledvin buď primární nebo sekundární)
 - sekundární nedostatečnost nadledvin (poruchy v hypofýze)
- na patogenezi se podílí zejména buňkami zprostředkovaná imunitní odpověď proti tkáni nadledvin, ale byly detekovány taky cirkulující protilátky proti kortikotropním receptorům
- **Klinické příznaky** → slabost, oschablost svalů, nechutenství, nutkání na zvracení, průjem, nízký krevní tlak, hyperpigmentace, podrážděnost, deprese, hypoglykémie

Perniciózní anémie

protilátky proti parietálním buňkám žaludku (anti-GPC)

- deficiencie vitamínu B₁₂ způsobená chronickou autoimunitní gastritidou (intrinsic factor – vnitřní faktor – glykoprotein produkovaný parietálními buňkami žaludku)
- dochází k atrofii žaludeční sliznice s achlorhydrií
- nejčastější forma megaloblastové anémie
- perniciózní anemie bývá spojena s atrofickou gastritidou, častějším vývojem rakoviny žaludku a takéž kolorektálního karcinomu, případně dalších autoimunitních projevů (hypotyreóza, Addisonova choroba, DM I. typu); proto je doporučováno sledování nemocných i z tohoto pohledu
- **nedostatek vitamínu B₁₂**
 - postižení krvevorbny, postižení GIT (průjmy), neurologické příznaky (parestezie a poruchy hlubokého cití), hyperhomocysteinémie

Autoimunitní polyglandulární syndromy

- spojení aspoň dvou autoimunitních endokrinopatií u jednoho pacienta se označuje jako **autoimunitní polyglandulární syndrom**

ROZEZNÁNY 3 ZÁKLADNÍ TYPY

- **I. typ** → APECED (autoimunitní polyendokrinopatie, kandidiáza a ektodermální dysplazie) způsobený mutací v genech AIRE
- **II. typ** → (selhání nadledvin s postižením štítné žlázy nebo buněk ostrůvků pankreatu)
- **III. typ** → (autoimunitní postižení štítné žlázy společně alespoň s dvěma dalšími autoimunitami (zejména perniciózní anémií, DM I. typu nebo neendokrinními imunologickými onemocněními, jako je slgAD, autoimunitní enteropatie nebo myastenia gravis)

Autoimunitní neurologická onemocnění

- MYASTENIA GRAVIS
- PERIFERNÍ DEMYELINIZAČNÍ NEUROPATIE
- ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Myastenia gravis

protilátky proti acetylcholinovému receptoru (anti-AChR)

- autoimunitní onemocnění charakterizované postsynaptickou poruchou nervosvalového přenosu, při které dochází ke kolísající svalové slabosti a unavitelnosti kosterního svalstva
- vyvoláno přítomností autoprotilátek proti acetylcholinovým receptorům → autoprotilátky se naváží na postsynaptickou membránu a blokují přenos vzruchu
- **klinické příznaky** → dvojité nebo rozostřené vidění, porucha polykání a řeči, oslabení žvýkacích svalů (kousání, žvýkání), postižení mimického svalstva, pocit tlaku a bolesti za krkem, slabost svalstva horních a dolních končetin, námahová a klidová dušnost
- **protilátky proti acetylcholinovému receptoru (anti-AChR)**

Periferní demyelinizační neuropatie

- chronická zánětlivá (inflamatorní) demyelinizační polyneuropatie (CIDP) patří mezi chronické polyneuropatie autoimunitního původu
- **klinické příznaky** → chronicky plynule schodovitě progredující nebo recidivující symetrická proximální a distální svalová slabost a senzitivní dysfunkce na všech končetinách, rozvíjející se minimálně 2 měsíce; hlavové nervy mohou být postiženy, a nevýbavné či snížené šlachové reflexy na všech končetinách

Akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (syndrom Guillain-Barré)

autoprotilátky proti membráně gangliosidů

- akutní zánětlivá demyelinizační periferní neuropatie, která začíná často 1-3 týdny po infekci (Campylobacter jejuni), někdy po chirurgickém zákroku a jindy idiopaticky
- nervový systém infiltrován lymfocyty a makrofágy, kdy dochází k destrukci myelinu
- **klinické příznaky** → rychle progredující slabost a parestézie, bolesti DK a zad, následně svalová slabost až paréza od DK a během dnů možný vzestup i s postižením dýchacího svalstva a hlavových nervů, poté asi 2 týdny klidová fáze, následně postupné zlepšování (většinou během 2 měsíců, ale i déle)
- **autoprotilátky proti membráně gangliosidů** (zkříženě reagují s lipopolysacharidy Campylobacter jejuni)

Roztroušená skleróza

reaktivita T-lymfocytů proti myelinovému bazickému proteinu

- chronické autoimunitní onemocnění, při kterém lidský imunitní systém napadá centrální nervovou soustavu (mozek a míchu), čímž způsobuje demyelinizaci (rozpad myelinových pochev)
- způsobené abnormální reaktivitou T lymfocytů proti myelinovému bazickému proteinu
- postižení bílé hmoty v různých oblastech CNS
- **autoprotilátky proti neuronům a oligodendrocytům:** proteiny a komplexní molekuly myelinu – myelinový bazický protein (MBP), myelinový oligodendrocytární glykoprotein (MOG), glykoprotein asociovaný s myelinem (MAG), proteolipidový protein (PLP), sulfatidy, gangliosidy, Nogo-A a jeho receptor, galaktocerebrosid
- **likvor-** zvýšená syntéza imunoglobulinů intrathékálně-**oligoklonální IgG v likvoru**, rozdíl v poměru CD4+ lymfocytů v mozkomíšním moku a periferní krvi

Autoimunitní cytopenie

- **AUTOIMUNITNÍ HEMOLYTICKÁ ANÉMIE**
- **AUTOIMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE**
- **AUTOIMUNITNÍ NEUTROPENIE**

AI hemolytická anémie (AIHA)

autoprotiátky proti membránovým erytrocytárním antigenům

AI trombocytopenie

autoprotiátky proti trombocytárním antigenům (GPIIb/IIIa)

AI neutropenie

autoprotiátky proti membránovým antigenům neutrofilů

MECHANISMY BUNĚČNÉ DESTRUKCE U CYTOPENIÍ

- protiátky se navážou na povrchový antigen buněk a následuje fagocytóza nejčastěji ve slezině
- komplementem zprostředkovaná lýza (buď bez nebo s vazbou na přítomnost navázaných protilátek)
- rozpustné imunokomplexy se vážou na CR₁ (C₃b) receptory a následuje fagocytóza
- rozpustné imunokomplexy se vážou přes Fc receptory, následuje fagocytóza

Autoimunitní kožní onemocnění

- PEMPHIGUS
- PSORIÁZA

Pemphigus

autoprotilátky proti desmogleinu

- skupina vzácných puchýřnatých autoimunitních onemocnění kůže a sliznice (buňky epitelu nedrží u sebe v důsledku napadení mezibuněčných spojů autoimunitními protilátkami)
 - **pemphigus vulgaris (protilátky proti desmogleinu 3)**
 - **pemphigus foliaceus (protilátky proti desmogleinu 1)**
 - **paraneoplastický pemphigus** (komplikace nádorových onemocnění, zvláště při určitých typech lymfomů)
- **klinické příznaky** → tvoří se puchýře vyplněné tekutinou a uvolněnými epiteliálními buňkami, které bolí a snadno praskají
- **autoprotilátky proti proteinu desmogleinu** (je součástí buněčného spoje desmozomu, který drží buňky epitelu pohromadě (dochází k tzv. akantolýze)

Psoriáza

- je jedním z nejčastějších kožních neinfekčních onemocnění postihující především kůži, avšak kromě pokožky může postihovat též nehty a klouby (psoriatická artritida)
- T-lymfocyty migrují do bazálních vrstev kůže, kde spouštějí uvolňování zánětlivých látek (cytokinů), což podporuje vznik chronického zánětu v kůži, na jehož podkladě dochází k nadměrné tvorbě nových kožních buněk a jejich olupování
- zvažuje se celá řada prozánětlivých spouštěčů (včetně traumatu, bakteriálních infekcí, buněčného stresu a různých léků)

Autoimunitní oční onemocnění

- **UVEITIS**

Uveitida

zejména buněčně zprostředkovaná imunita

- Jedná se o záněty uveálního traktu (vnitřní část oka zahrnující cévnatku, duhovku a řasnaté tělísko), které jsou poměrně časté a jsou klasifikované na přední, zadní a difuzní
 - Přední → iritida, cyklitida
 - Zadní → choroiditida
- **akutní přední uveitida** → často ve spojení s některými systémovými onemocněními (sarkoidóza, seronegativní spondylartropatie), nicméně asi polovina je idiopatických
- **zadní uveitida (choroiditida)**
 - akutní chorioretinitida → choroby pojiva (zejména Behcetovy choroby) a SLE
 - chronická chorioretinitida → u chronických infekcí, sarkoidózy

ONEMOCNĚNÍ	PROTILÁTKY
Ulcerózní kolitida	Proti různým cytoplazmatickým antigenům (ANCA)
Crohnova choroba	Proti mannanům kvasinky <i>Sacharomyces Cerevisie</i> (ASCA)
Celiakie	Antigeny endomysia (tTG)
Autoimunitní hepatitida (typ I, II, III)	I ANA a SLA II LKM-1 III jaterní antigeny
Primární biliární cirhóza	AMA (M2)
Primární sklerozující cholangitida	ANCA
Inzulindependentní DM	ICA protilátka proti Langerhansovým ostrůvkům GAD protilátka proti dekarboxyláze kyseliny glutamové IA2 protilátka proti tyrosinofosfatáze IAA protilátky proti inzulinu
Hashimotova thyreotidita	Prottilátky proti thyreoglobulinu Prottilátka proti mikrosómům thyreocytů
Grawes-Basedowova choroba	Prottilátky proti receptoru pro TSH
Adisonova choroba	Prottilátky proti antigenům kůry nadledvin
Atrofická gastritida a perniciózní anémie	Prottilátky proti žaludeční H ⁺ K ⁺ ATPáze a vnitřního faktoruzodpovědného za transport vitamínu B12
Myasthenia gravis	Prottilátky proti acetylcholinovému receptoru
Periferní demyelinizační neuropatie	Prottilátky proti gangliosidům
Roztroušená skleróza	
Hemolytická anémie trombocytopénie Neutropenie	Prottilátky proti membránovým erytrocytárním antigenům Prottilátky proti trombocytárním antigenům Prottilátky proti membránovým antigenům neutrofilů
Pemphigus	Prottilátky proti basální vrstvě apidermis

Protizánětlivá léčba:

nesteroidní a steroidní protizánětlivé léky

Celková imunosuprese:

glukokortikoidy, cytostatika, intravenózní gamaglobuliny, antilymfocytární séra

Selektivní imunoterapie:

monoklonální protilátky nebo blokující antagonisté

proti synapsi T-buněk (např. u roztroušené sklerózy)

proti cytokinům (např. TNF α u revmatoidní arthritidy)

proti receptorům pro cytokiny (TNF α -R u RA)

proti receptorům pro chemokiny (CCR5,CXCR3)

CTLA 4 (CD 152)

útlum aktivovaných lymfocytů T (u psoriázy)

regulační cytokiny

IFN β pravděpodobně inhibují IL-12 (u roztroušené sklerózy)

IL-10 a IL-4 mění polarizaci TH1 k TH2 (experimentální modely)

navození tolerance

Antigen-specifická desensibilizace mukozní cestou (RS,RA, uveitida)

Transplantace kmenových buněk

Genová terapie (diabetes I. typu)