

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Zuzana Heřmánková

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Souvislost rozvoje autoimunity s primární imunodeficiencí

Zuzana Heřmánková

Bakalářská práce

2021

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2020/2021

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE** (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	<b>Zuzana Heřmánková</b>
Osobní číslo:	<b>C18222</b>
Studijní program:	<b>B3912 Speciální chemicko-biologické obory</b>
Studijní obor:	<b>Zdravotní laborant</b>
Téma práce:	<b>Souvislost rozvoje autoimunity s primární imunodeficiencí</b>
Zadávající katedra:	<b>Katedra biologických a biochemických věd</b>

### Zásady pro vypracování

V dostupné odborné literatuře mladší 10 let se seznámte s patologiemi autoimunit a primárních imunodeficiencí. V poslední době se objevují důkazy o defektech genů zodpovědných za autoimunitní procesy, které se následně uplatní při rozvoji imunodeficitů, konkrétně u revmatoidní artritidy. Zpracujte rešerši na tyto souvislosti. Zařadte kapitoly o významných faktorech a mechanismech autoimunit a imunodeficitů, hledejte souvislosti.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Marcela Slováková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem „**Souvislost rozvoje autoimunity s primární imunodeficiencí**“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Dále beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 14.7. 2021

Zuzana Heřmánková v. r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Touto cestou bych chtěla poděkovat vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Marcele Slovákové, Ph.D. za cenné rady a připomínky, které mi poskytla při zpracování daného tématu. Poděkování patří i mým nejbližším, kteří mne po celou dobu studia podporovali.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce je zaměřena na poruchy imunitního systému, konkrétně na autoimunitu a primární imunodeficiencie, a popisuje tak fyziologické a patologické mechanismy imunitního systému. Práce se snaží hledat souvislosti rozvoje autoimunitního onemocnění s následným rozvojem primárních imunodeficitů. Za tyto souvislosti jsou zodpovědné geny, které jsou v práci blíže specifikovány v souvislosti s revmatoidní artritidou.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Autoimunita, primární imunodeficiencie, revmatoidní artritida, autoimunitní onemocnění, imunitní systém



## **TITLE**

Relationship between the development of autoimmunity and primary immunodeficiency

## **ANNOTATION**

The bachelor thesis is focused on disorders of the immune system, specifically on autoimmunity and primary immunodeficiency, and describes the physiological and pathological mechanisms of the immune system. The thesis tries to find connections between the development of autoimmune disease and the subsequent development of primary immunodeficiencies. For these connections are responsible genes, which are specified in more detail in the context of rheumatoid arthritis.

## **KEYWORDS**

Autoimmunity, primary immunodeficiency, rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, immune system

# OBSAH

Úvod.....	16
1 Fyziologická úloha imunitního systému .....	18
1.1 Složky nespecifických imunitních mechanismů .....	18
Fagocytyující buňky .....	19
NK-buňky .....	19
NK-T buňky .....	19
1.2 Specifické složky imunity .....	20
1.2.1 Humorální složka .....	20
1.2.2 Buněčná složka .....	22
2 Poruchy imunitního systému .....	24
2.1 Autoimunita a autoimunitní onemocnění .....	25
2.1.1 Výskyt a prevalence .....	26
2.1.2 Faktory vzniku autoimunitních onemocnění .....	27
2.1.3 Rozdělení autoimunitních onemocnění .....	29
2.2 Imunodeficience .....	30
2.3 Vztahy mezi autoimunitními onemocněními a primárními imunodeficiencemi .....	33
2.4 Vyšetřovací metody u autoimunitních onemocnění a primárních imunodeficiencí ..	37
3 Revmatoidní artritida .....	39
3.1 Výskyt a prevalence revmatoidní artritidy .....	39
3.2 Příčiny vzniku revmatoidní artritidy .....	39
3.2.1 Vnější vlivy .....	40
3.2.2 Genetické predispozice .....	40
3.3 Mechanismy vzniku revmatoidní artritidy .....	41
3.4 Příznaky revmatoidní artritidy .....	42
3.5 Diagnostika revmatoidní artritidy .....	42
3.6 Léčba revmatoidní artritidy .....	44

4	ZÁVĚR .....	46
5	Použitá literatura .....	47

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: <i>Schematicky znázorněná struktura imunoglobulinu, konkrétně IgG</i> .....	21
Obrázek 2: <i>Prevalence nově diagnostikovaných autoimunitních stavů ve vybraných zemích od roku 2019</i> [Elflein J., 2019]. .....	27
Obrázek 3: <i>Imunologické mechanismy spojené s autoimunitou u pacientů s PID</i> [Amaya-Uribe L. a spol., 2019]. .....	35

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

Ag	antigen
Ab	protilátka
AIHA	autoimunitní hemolytická anémie
AIRE	autoimunitní regulátor, autoimmune regulator
ANA protilátky	antinukleární protilátky
anti-CCP	protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům
APC	antigen prezentující buňky
APECED	autoimunitní polyglandulární syndrom 1. typu
APRIL	ligand indukující proliferaci, a proliferation-inducing ligand
BAFF	faktor aktivující B-lymfocyty, B-cell activating factor
BCR	B-buněčný receptor, B-cell receptor
BTK	Brutonova tyrosinkináza
CD	1. diferenciační antigen, cluster of differentiation
CEREDIH	francouzské národní registrační centrum
CID	kombinovaná imunodeficience
CVID	běžná variabilní imunodeficience
CRP	C-reaktivní protein
DAMP	s poškozením asociované molekulární vzory
DMARD	chorobu modifikující léky
ENA protilátky	protilátky proti extrahovaným nukleárním antigenům
ESID	Evropská společnost pro imunodeficience
Fab-fragment	fragment vázající antigen, fragment antigen-binding
Fc-fragment	krystalovatelná oblast fragmentu, fragment crystallizable region

FOXP3	forkhead box P3
$\gamma\delta$ T-lymfocyt	gama delta T-lymfocyt
H řetězec	těžký řetězec, heavy chain
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnost, human Immunodeficiency Virus
IFN	interferon
Ig	imunoglobulin
IL	interleukin
IL-2RA	Interleukin-2 receptor alfa řetězce, též CD25
IPEX	imunitní polyendokrinopatie a enteropatie vázaná na X chromosom
iNK-T buňky	invariantní NK-T buňky, NK T-lymfocyty I. typu
JAK3	Janus kináza 3
JIA	juvenilní idiopatická artritida
L řetězec	lehký řetězec, light chain
MHC	hlavní histokompatibilitní komplex, major histocompatibility complex
NK buňky	přirození zabíječi, natural killers
NK-T buňky	natural killer T cell
PAD	enzym peptidylarginin deamináza
PAMP	molekulární vzory spojené s patogeny
PTPRC	protein tyrosin fosfatáza, typ receptoru C
RA	revmatoidní artritida
RAG	rekombinaci aktivující gen
RANKL	Ligand pro receptor aktivující jaderný faktor $\kappa$ B
RF	revmatoidní faktor
ROS	reaktivní forma kyslíku

SCID	těžká kombinovaná imunodeficiencie
SLE	systemový lupus erythematoses
T3	hormon trijodtyronin
T4	hormon tyroxin
Tc-lymfocyt	cytotoxický T-lymfocyt
TCR	T-buněčný receptor, T-cell receptor
Th-lymfocyt	pomocný T-lymfocyt
TNF	tumor nekrotizující faktor
Tr1	regulační T-lymfocyty typu 1
Treg-lymfocyt	regulační T-lymfocyt
TSH	tyreotropin stimulující hormon
Ts-lymfocyt	supresorový T-lymfocyt
TYK2	tyrosin kináza
XLA	X-vázaná agamaglobulinémie
ZAP70	70-kD $\xi$ -asociovaný protein

# ÚVOD

Fyziologická funkčnost imunitního systému je společně s nervovou a endokrinní soustavou nezbytnou vlastností fungování organismu. Imunitní systém zajišťuje obranyschopnost organismu vyvoláním imunitní odpovědi, eliminuje patogenní struktury a zároveň udržuje autotoleranci vůči svým buňkám. Na imunitní odpovědi se podílí přirozené a adaptivní mechanismy, které jsou zprostředkované imunitními buňkami. Mezi ně se řadí fagocyty, komplementový systém, interferony, NK-buňky, B- a T-lymfocyty. Konkrétní rozdělení a funkce jednotlivých složek imunity je popsána v první kapitole.

Patologický mechanismus autotolerance se nazývá autoimunita, definovaný jako ztráta autotolerance vůči svým buňkám a cílená reakce na své buňky a tkáně. V současnosti je rozvoj autoimunitních onemocnění rozšířený téměř v celé populaci lidstva a každým rokem počty případů autoimunitních onemocnění narůstají. Přesná příčina není známa, ale velký vliv na rozvoj onemocnění mají především genetické predispozice, mutace konkrétních genů, déletrvajícím chronickým stresem nebo celkově nesprávnou životosprávou. V práci jsou blíže popsány další faktory vzniku autoimunitních onemocnění, mechanismy vzniku či rozdělení autoimunitních onemocnění podle rozsahu poškození organismu.

Kromě poruchy autotolerance je v práci studován patologický stav, který je způsoben nedostatečnou funkcí imunitního systému a zvýšenou náchylností k infekcím. Tímto stavem je myšlena imunodeficience, která se dělí na primární imunodeficience a na sekundární deficienci. Primární imunodeficience je vzácný vrozený stav organismu, který je děděn převážně autozomálně recesivní formou. Nejčastěji jde o deficienci protilátkové. Sekundární imunodeficience získá jedinec v průběhu života a příčinou vzniku mohou být různé vnější či vnitřní vlivy, které negativně působí na imunitní systém. Mezi ně lze zařadit špatnou životosprávu, léčiva, transplantace, chemoterapie nebo nadměrný stres.

Cílem této práce je zaměřením se na souvislosti obou poruch imunity, konkrétně na mechanismy a faktory vzniku autoimunitních onemocnění a primárních imunodeficiencí. Přestože poruchy vypadají na první pohled protikladně, často se objevují u téhož jedince. V nedávných studiích bylo zjištěno, že některé mutace genů, které se vyskytují u pacientů s autoimunitním onemocněním, lze nalézt také u pacientů s primární deficiencí. Tyto studie jsou více probírány v kapitole o souvislostech autoimunitního onemocnění a primární imunodeficience.



V poslední kapitole je blíže specifikována konkrétní autoimunitní choroba, kterou je revmatoidní artritida. Řadí se mezi systémová autoimunitní onemocnění a projevuje se především chronickým zánětem synoviální tkáně až destrukcí kostí. Kapitola pojednává o prevalenci, výskytu, příčinách a projevech revmatoidní artritidy. Závěrečné podkapitoly jsou věnovány diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy.

# 1 FYZIOLOGICKÁ ÚLOHA IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Imunitní systém je jedním ze základních homeostatických mechanismů organismu. Homeostáza, neboli stálost vnitřního prostředí, je nezbytná pro přežití jedince při měnících se vnitřních či vnějších podmínkách [1, 2].

Další důležitou vlastností imunitního systému je schopnost rozpoznávat nebezpečné podněty od neškodných či tělu vlastních a vhodně na podněty reagovat. Zároveň systém toleruje buňky neškodné a tělu vlastní. Systém rozpoznává patogenní či nepatogenní částice pomocí antigenů (Ag), které má buňka na svém povrchu. Antigenem se rozumí molekula, která je schopna vyvolat obrannou reakci organismu. Jsou to například glykoproteiny, lipoproteiny, nukleové kyseliny či polysacharidy. Část molekuly Ag, která je identifikována imunitními receptory se označuje jako epitop [1, 4].

Mezi škodliviny vnitřního původu patří odumřelé, nádorově změněné či jinak poškozené a zmutované buňky nebo tkáně vlastního organismu a také autoantigeny. Za zevní, tělu nebezpečné podněty, lze považovat různé patogeny. Především patogenní mikroorganismy, viry, bakterie či plísňe. Částice, které tělo vyhodnotí jako patogenní a tělu nevlastní, jsou následně zničeny a odstraněny pryč z organismu [1, 2].

Neméně důležitou funkcí imunitního systému je udržení integrity (celistvosti) a identity (jedinečnosti) daného organismu [1].

Mechanismy imunitního systému lze v souvislosti s imunitní odpovědí rozdělit na přirozené, neboli nespecifické, a adaptivní, neboli specifické. Oba tyto systémy jsou tvořeny látkovými (humorálními) a buněčnými složkami [1].

V následujících podkapitolách bude stručně představena jejich úloha pro správné pochopení poruch v imunitním systému.

## 1.1 Složky nespecifických imunitních mechanismů

Vrozené (též neadaptivní, nespecifické) mechanismy jsou evolučně starší než specifické mechanismy imunity a nevyznačují se imunologickou pamětí. Jsou přítomny v těle jedince již ve fázi zygoty, jelikož jsou tyto mechanismy zapsány v DNA organismu. Zmíněný systém reaguje na škodlivé podněty poměrně rychle a to v řádu minut až hodin. Nespecifická imunita nastupuje v boji proti infekci jako první a chrání tak naše tělo před škodlivinami bez nutnosti

předchozího setkání se s antigenem tím, že buňky a molekuly nespecifické imunity vyhledávají společné rysy (funkční, strukturní) se škodlivými látkami a vhodně na ně reagují [1, 3, 23].

Mimo tyto složky se k nespecifické obraně organismu řadí také mechanismy, které se starají o udržení homeostázy a zabraňují průniku infekce pomocí celistvé, neporušené kůže a sliznic, řasinek v dýchacím ústrojí, mastných kyselin na povrchu kůže, dále pomocí enzymů obsažených v potu, slzách či slinách nebo pomocí kyselého pH v žaludku. Uvedené mechanismy tvoří pouze zanedbatelné množství účinků, které tělo přirozeně vytváří k udržení integrity a imunity organismu [4, 23].

Mezi humorální složky rozpoznávající cizorodé komponenty se řadí tzv. solubilní struktury jež jsou proteiny akutní fáze, komplementový systém, interferony či například lektiny [1, 3, 4].

K buněčným složkám se řadí fagocytující buňky, žírné buňky (mastocyty, heparinocyty) a přirozeně zabíječské (NK) buňky [4,5].

### **Fagocytující buňky**

Tyto buňky mají funkci fagocytózy - tedy pohlcování a následného usmrcení buněk. Tento mechanismus patří mezi jednodušší a starší způsob zbavování se škodlivých látek z těla. K fagocytujícím buňkám se řadí makrofágy, buňky mezenchymálního původu (kupříkladu mikroglie), dendritické buňky, monocyty či granulocyty (konkrétně neutrofilů a eozinofilů) [1, 5].

### **NK-buňky**

NK-buňky jsou cytotoxické buňky, které se řadí do vývojové větve lymfocytů, konkrétně do třetí subpopulace. Vzhledově jsou to velké granulární lymfocyty, které jsou schopné zabít nádorové či virem napadené buňky. Po dozrání v kostní dřeni se nachází v periferní krvi v množství 5-10% z celkového počtu lymfocytů v těle jedince. NK-buňky jsou stimulovány aktivačními a inhibičními receptory [6, 8].

NK-buňky nemají význam pouze v nespecifické imunitě, ale též v adaptivní imunitě a to regulační - poskytují signály, které mají vliv na T-lymfocyty a dendritické buňky. Poruchou funkčnosti NK-buněk může dojít k rozvoji autoimunitních onemocnění [6,12, 18].

### **NK-T buňky**

Podobné vlastnosti mají také tzv. NK-T buňky, které též vychází ze subpopulace lymfocytů a hrají roli jak v adaptivní, tak i v neadaptivní imunitě. Na rozdíl od NK-buněk

u NK-T buněk dojde ke stimulaci až po navázání glykolipidového antigenu na specifický T-buněčný receptor (TCR). Stejně jako NK-buňky se nachází především v periferní krvi (0,01-1% z celkového počtu T-lymfocytů) a to jako CD3+CD56+ lymfocyty. Pouze pokud začne docházet k malignímu nárůstu, mohou reagovat podobně jako T-lymfocyty, prostřednictvím antigenně specifických receptorů nebo jako NK-buňky, nespecifickými mechanismy. Dalším společným rysem je schopnost lýzy terčových buněk či regulace imunitní odpovědi díky produkci velkého množství cytokinů a chemokinů [6, 7, 8].

V návaznosti na NK-buňky jsou NK-T buňky také do určité míry zodpovědné za ovlivnění rozvoje autoimunitních chorob. Z výzkumů vyplývá, že u mnoha autoimunitních chorob, jako jsou například revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses (SLE) či psoriáza, se změnil počet invariantních NK-T (iNK-T) buněk, v porovnání se zdravým jedincem. To může mít pozitivní dopad na budoucí terapeutické léčby autoimunitních onemocnění [7, 8, 9].

## **1.2 Specifické složky imunity**

Specifická imunita, též adaptivní nebo získaná, je charakteristická svou pamětí po setkání se buněk specifické imunity s antigenem. Je evolučně mladší, zato velice specificky cílená na konkrétní cizorodé látky a jejich struktury. Pokud se organismus později setká s tímto antigenem znovu, účinek obrany bude díky imunologické paměti silnější a rychlejší [1, 2, 3].

Adaptivní mechanismus imunity se aktivuje v pozdější fázi infekce (dny až týdny) po vniknutí antigenu do organismu, kdy se aktivují konkrétní humorální či buněčné mechanismy [1, 2].

K humorální imunitě patří B-lymfocyty a jejich produkty, protilátky a do buněčné složky se řadí T-lymfocyty [1,12].

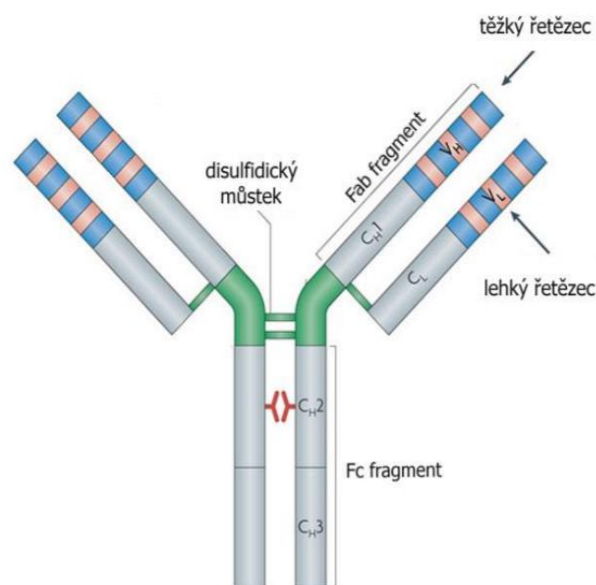
### **1.2.1 Humorální složka**

Jak už bylo výše zmíněno, humorální složka je tvořena především B-lymfocyty a hlavně imunoglobuliny (protilátkami). B-lymfocyty se tvoří v kostní dřeni a na konci svého vývojového stádia diferencují na plazmatické buňky, které po setkání s antigenem produkují protilátky proti příslušnému antigenu, který vyvolal infekci. B-lymfocyty opouštějí po dozrání kostní dřeň a putují nejčastěji do lymfatických tkání, kde přechájejí do doby než se setkají se

svým antigenem a tím se aktivují. V důsledku buněčných mutací, přeskupování různých genů či jiných patogenit může dojít k tvorbě autoreaktivních B-lymfocytů. Tyto lymfocyty produkují autoreaktivní protilátky a většina autoreaktivních B-lymfocytů je eliminována již v kostní dřeni před dozráním. K přežití a zabránění delece autoreaktivních B-lymfocytů dopomáhají cytokiny z rodiny faktorů nekrotizujících nádory, konkrétně BAFF (faktor aktivující B-lymfocyty). Tento faktor je produkován především hematopoetickými buňkami a hraje zásadní roli při aktivaci, diferenciaci a přežití B-lymfocytů. Nadměrná exprese BAFF byla detekována u pacientů se systémovým lupus erythematoses a je spojena s patogenezí onemocnění [1, 3, 9].

B-lymfocyty rozeznávají antigen pomocí antigenně specifického receptoru (BCR) na svém povrchu. Tento receptor je složen z vlastního povrchového imunoglobulinu, jehož funkcí je rozpoznání Ag, a ze signalizačních molekul [1, 2, 9].

Imunoglobuliny (Ig) jsou glykoproteiny, jejichž základní strukturou jsou dva těžké (H) a dva lehké (L) řetězce tvořící molekulu. Strukturou připomínají písmeno ypsilon. Pro lepší představu toto schéma představuje obr. 1. H řetězce jsou spolu spojeny disulfidickými můstky v tak zvané pantové oblasti a ke každému jednomu H řetězci je připojen disulfidickou vazbou vždy jeden L řetězec. Podle druhu H řetězce jsou molekuly Ig rozděleny na 5 druhů, které se liší vlastnostmi, funkcí či velikostí. Tyto druhy určují izotypy imunoglobulinů a to – IgA, IgE, IgG, IgM a IgD [4]. Celé obě části lehkých řetězců a část těžkých řetězců se nazývá Fab fragment, na který se vážou antigeny. Zbylá část těžkých řetězců se označuje jako Fc fragment, kterým se molekula váže na povrch receptorů leukocytů [4, 10].



**Obrázek 1:** Schematicky znázorněná struktura imunoglobulinu, konkrétně IgG

Imunoglobuliny a receptory TCR jsou zodpovědné za rozpoznání velkého množství různých antigenů. Mohou to být Ag cizorodých virů, bakterií, parazitů či Ag vlastních poškozených buněk. Pro správné fungování imunitního systému existuje mechanismus, který náhodně vybírá a spojuje segmenty genů, které poté kódují specifické proteiny. Tento proces genetické rekombinace, též nazýván jako V(D)J rekombinace, poté dává vzniknout velkému množství rozlišných molekul receptorů T-lymfocytů a imunoglobulinů. Množství genů kódujících variabilní oblasti každého z řetězců je seskupeno do tří segmentů. Lokus kódující H řetězec obsahuje geny ve V (variable) segmentu, v D (diversity) segmentu a v J (joining) segmentu. U lehkých řetězců jsou též geny pro V a J segmenty, ovšem geny v D segmentu zcela chybí. Proteiny, důležité pro správné fungování rekombinací, se nazývají RAG 1 a RAG 2 (rekombinaci aktivující geny). Jejich funkcí je především oddělování, rekombinace a opětovné spojení genů VDJ. Tyto mechanismy probíhají v T- a B-lymfocytech během jejich dozrávání. Mutace v RAG 1 a RAG 2 nebo úplné utlumení funkce má za následek rozvoj imunodeficiencí či autoimunitních onemocnění. Konkrétním příkladem je nemoc nazývaná Omennův syndrom. Tato choroba je způsobena právě mutacemi RAG 1 a RAG 2 [1, 4, 10].

Určité množství B-lymfocytů se dále nediferencuje na plazmatické buňky, množí se a stávají se z nich tak zvané paměťové buňky, které cirkulují v těle či v lymfatických tkáních. V této podobě žijí poměrně dlouhou dobu a to v neaktivní formě. V případě, že by se opět setkaly s antigenem, se dokáží rychle aktivovat a produkovat velké množství protilátek. Jedná se zde o tzv. sekundární odpověď organismu [1, 4].

Vlivem imunopatologických mechanismů může dojít k tvorbě protilátek, které jsou namířené proti vlastním tkáním a orgánům. Konkrétně proti antigenům jako jsou proteiny, nukleové kyseliny, fosfolipidy, glykofosfolipidy atd. Tyto protilátky jsou nazývány autoprottilátky a mohou způsobovat zánět či poškození imunitní funkce organismu a vyvolat tak autoimunitní onemocnění. Autoprottilátky slouží jako marker autoimunitních onemocnění. U podezření na revmatoidní artritidu je důležité vyšetřit autoprottilátky jako je revmatoidní faktor (RF) a především protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům (anti-CCP protilátky) [6, 11].

### **1.2.2 Buněčná složka**

Mezi složky buněčné imunity lze zařadit T-lymfocyty, které se nacházejí ve většině případů v lymfatickém oběhu. Pokud se T-lymfocyty setkají s antigenem, dojde k proliferaci

a následné diferenciaci T-lymfocytů na buňku efektorovou. T-lymfocyty se rozdělují na různé typy. Základním typem jsou Th-lymfocyty, neboli pomocné T-lymfocyty, které napomáhají regulovat imunitní odpověď. Uvolňují cytokiny, jež následně aktivují ostatní imunitní buňky k vyvolání imunitní odpovědi. Tyto lymfocyty mají na svém povrchu membránový znak CD4. Dalším typem jsou Tc-lymfocyty, cytotoxické, které dokážou rozpoznávat napadené buňky (nejčastěji virem) a dokáží je eliminovat. Oba tyto typy jsou schopné vytvořit paměťové buňky, které si organismus uchová pro případné další setkání s antigenem [2, 3, 12].

Další, méně známé a vzácné, jsou například  $\gamma\delta$  T-lymfocyty či Treg-lymfocyty (někdy též Ts-lymfocyty, supresorové). Poškození Treg-lymfocytů má za následek rozvoj především jaterních autoimunitních onemocnění jako je například autoimunitní hepatitida či primární biliární cholangitida [12].

Mimo jiné se T-lymfocyty starají o regulaci vývoje B-lymfocytů v plazmatické buňky, které produkují protilátky [12, 13].

Pokud v organismu dojde k narušení autotolerance vlastních tkání, následuje aktivace a klonální expanze autoreaktivních T-lymfocytů. T-lymfocyty, u kterých nedošlo k eliminaci v thymu, jsou aktivovány pomocí dendritických buněk, které umožňují rozpoznat míru vnitřního poškození (DAMP) nebo vnějšího nebezpečí (PAMP). Tyto signály jsou dále zpracovány jako antigenní peptidy a jsou prezentovány autoreaktivním T-lymfocytům, které se mohou dále množit [12, 13].

## 2 PORUCHY IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Tato kapitola bude pojednávat o vzniku chorob způsobených imunopatologickými reakcemi organismu, které vedou k rozvoji autoimunitních onemocnění (AO) a k poruchám tzv. imunodeficitům. Především primární imunodeficiencie (PID) se rozvíjí na podkladu genetických predispozic. V nedávných studiích se uvádí, že autoimunitní choroby a primární imunodeficiencie spolu úzce souvisí [13].

Zmíněné souvislosti budou ukázány na příkladu autoimunitního onemocnění revmatoidní artritidy, které je věnována třetí kapitola.

Jak už bylo zmíněno v předchozí kapitole, jednou z hlavních úloh imunitního systému je rozlišení a tolerance vlastních buněk od patogenů. Může se ovšem stát, že imunitní systém vlivem určitých okolností začne poškozovat své vlastní buňky a tím i své vlastní funkce. Tato reakce může být zapříčiněna důsledkem obranné reakce vůči patogenům, které mohou být pro tělo příliš agresivní nebo působí na organismus nepřiměřeně dlouhou dobu. Dále může být organismus poškozen vlivem neadekvátní obranné imunitní reakce proti tělu neškodným běžným vnějším vlivům. Tato reakce patří do tzv. imunopatologické reakce I. typu neboli do reakcí atopických, běžně nazývaných též jako alergie. Při těchto reakcích tělo nepřiměřeně reaguje na tak zvané alergeny, mezi které patří roztoče, léky, pyly, určité složky potravy a mnoho dalších [10, 14, 16].

Mezi další porušení organismu patří poškození v důsledku reakce na autoantigeny. Imunitní systém reaguje na antigeny těla vlastní, které nejsou určené k eliminaci v důsledku určitých změn buněk (nádorově změněné, apoptotické, staré) a poškozují tak své vlastní tkáně. Tento jev se nazývá autoimunitní reakce, která způsobuje autoimunitní onemocnění, o kterých se bude pojednávat níže [10, 14].

Imunopatologické reakce jsou ovlivněny jak genetickými predispozicemi a individuální imunitní reaktivitou, tak také různými vnějšími vlivy, které lze do určité míry ovlivnit. Patří mezi ně stres, špatná životospráva, životní prostředí, časté užívání antibiotik či jiných léčiv, které mohou ovlivnit patologické reakce organismu [10, 15].

Stejně jako fyziologický stav imunity, se tyto patologické reakce dělí na složku humorální a buněčnou. Dále jsou klasifikovány do čtyř typů podle Coombse a Gella na I. typ, nazývaný časnou přecitlivělostí nebo též atopickou reakcí, II. typ neboli cytotoxická reakce, III. typ je spojen s tvorbou imunokomplexů a IV. typem je pozdní přecitlivělost, též nazývána jako



reakce oddálené přecitlivělosti. První tři typy se řadí mezi poruchy humorální složky a čtvrtý typ patří k poruše buněčné složky. Podstatou humorálně zprostředkované reakce je tvorba autoprotilátek, především typu IgG, které mohou tvořit imunokomplexy a ukládat je do tkání (II. a III. typ). Na tomto principu vzniká například autoimunitní onemocnění lupus erythematosus nebo též Gravesova choroba. Buněčný typ reakce je založen především na vyvolání zánětu autoreaktivními, cytotoxickými nebo pomocnými T-lymfocyty a jejich cytotoxickými produkty, popřípadě jinými mechanismy. K těmto mechanismům se řadí vznik především diabetes mellitus I. typu, roztroušená skleróza či Crohnova choroba. O něco složitější je však určení typu reakce u revmatoidní artritidy. Není dostatečně zřejmé, zda onemocnění vzniklo primárně tvorbou autoprotilátek nebo spíše působením autoreaktivních T-lymfocytů [10, 12, 16].

## **2.1 Autoimunita a autoimunitní onemocnění**

Autoimunita je definována jako stav organismu, který ztrácí schopnost autotolerance vůči svým buňkám a cíleně reaguje na své vlastní antigeny. Na tomto procesu se mohou podílet téměř všechny složky imunitního systému a to protilátky, proteiny komplementového systému, fagocyty či cytotoxické, zánětlivé (Th1, Th17) nebo regulační T-lymfocyty [5, 12, 14].

Tělo dokáže udržovat autotoleranci díky procesům, které lze rozdělit na centrální a periferní. Mezi centrální procesy patří mechanismy probíhající v thymu (procesy s T-lymfocyty) nebo v kostní dřeni (procesy s B-lymfocyty). Do periferní tolerance spadají především regulační T-lymfocyty a procesy se dějí v tkáních či lymfatických uzlinách [5, 14].

Centrální tolerance, která se uskutečňuje v thymu, se dělí na pozitivní a negativní selekci. Pozitivní selekce spočívá v zachování T-lymfocytů, které díky T buněčným receptorům dokáží rozpoznat tělu vlastní MHC molekuly s nízkou afinitou, prezentující své peptidy. Toto se děje v době vývoje T-lymfocytů z jejich prekurzorů a T-lymfocyty, které toto nesplňují jsou poté eliminovány. Jako negativní selekce (též klonální delecce) se udává proces odstraňování či inaktivace těch lymfocytů, které rozpoznají komplexy MHC-vlastní peptid s přílišnou afinitou. Výsledkem klonální delecce je poté dozrání T-lymfocytů v CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> buňky a úhyn autoreaktivních lymfocytů apoptózou. Centrální tolerance v kostní dřeni se řadí mezi negativní selekci a principem je eliminace B-lymfocytů, které rozpoznají rozpustné či membránové molekuly nacházející se v kostní dřeni [10, 14].

Nedílnou součástí tolerance vlastních buněk je též periferní tolerance, která se zaměřuje na buňky, které již opustily primární lymfatické orgány. Periferní tolerance je založena na několika procesech (klonální delece, anergie, ignorace aj.), které zajišťují eliminaci autoreaktivních T- nebo B-lymfocytů, které unikly přes centrální selekci, a které nejčastěji způsobují vznik autoimunitních chorob. Na regulaci se mimo jiné podílejí také Treg-lymfocyty, které jsou důležité pro funkční udržování periferní tolerance. Za zmínku stojí konkrétně regulační T-lymfocyty typu 1 (Tr1), které se v posledních letech dostaly do povědomí vědců, kteří je řadí mezi novou podskupinu CD4+ T-lymfocytů. Z výzkumů vyplývá, že Tr1 působí spíše na specifických místech v těle, jsou tak i antigenně specifické. Spouštěčem fungování mechanismů je antigen-specifická stimulace TCR, kdy poté dochází k aktivaci interleukinu-10 (IL-10), který potlačuje autoreakce T-lymfocytů. Zjistilo se, že by mohly být nápomocny především v prevenci a léčbě autoimunitních onemocnění. Dále se též budou moci využívat například u transplantací či při léčbě zánětlivých chronických nemocí [14, 18].

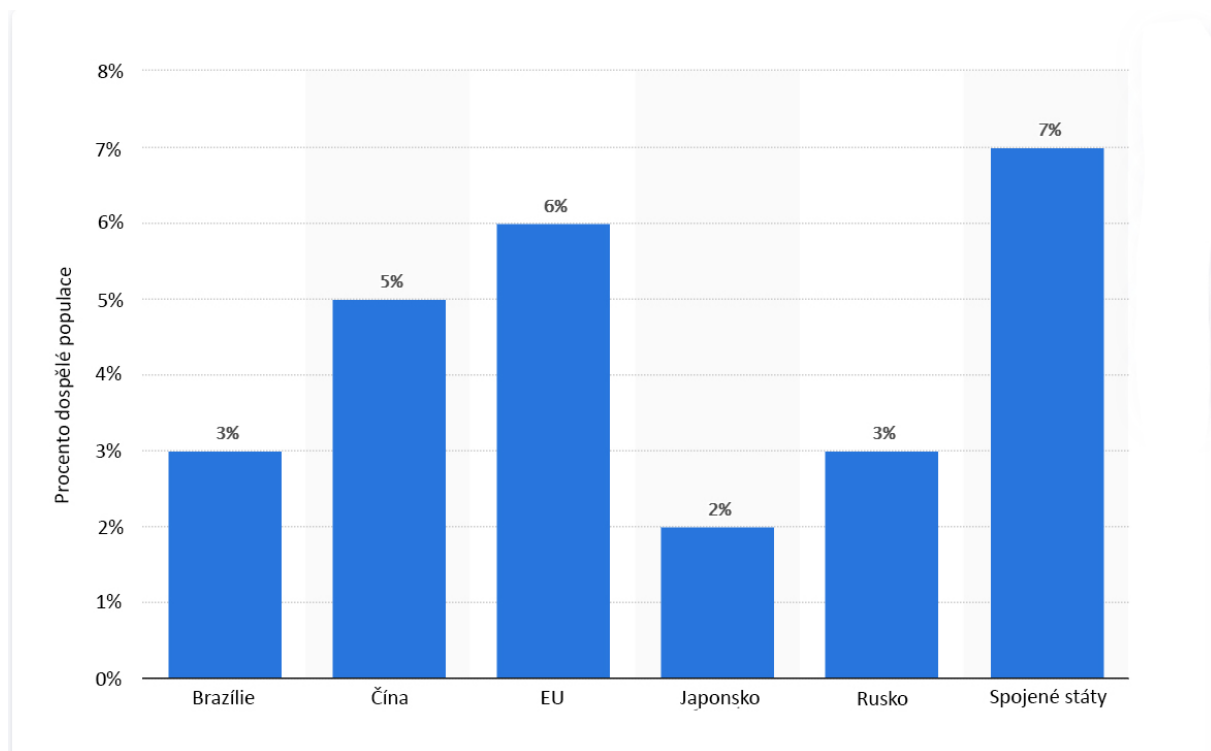
Jak již bylo zmíněno výše, autoimunitní onemocnění vznikají v důsledku poškození jednoho či více typů tkání vlastními buňkami poté, co organismus ztrácí fyziologickou funkci autotolerance vůči svým buňkám. Na vznik autoimunitních onemocnění mají vliv různé faktory, které budou dále zmíněny.

### **2.1.1 Výskyt a prevalence**

Autoimunitní choroby jsou označovány jako novodobá pandemie, protože se tato onemocnění rozšířila do všech koutů světa a počet diagnostikovaných pacientů se stále zvyšuje. V této době lze rozlišovat více než 80 druhů autoimunitních onemocnění, která více postihují ženy než muže a to zhruba o rekordních 85 %. Zdroje uvádějí, že důvodem vyššího procenta výskytu nemocí u žen, by mohly hrát roli mimo jiné endokrinní změny v průběhu života žen a to změny v pubertě přes těhotenství až po menopauzu [17, 32].

Mezi nejrozšířenější AO se řadí především onemocnění štítné žlázy a diabetes I. typu [18].

Níže v grafu na obr. 2 je znázorněno procentuální zastoupení diagnostiky AO u dospělých jedinců ve vybraných státech za rok 2019. Největší procento nově diagnostikovaných pacientů s autoimunitním onemocněním se nachází ve Spojených státech amerických, kde bylo zjištěno sedmiprocentní zastoupení těchto nemocí [20].



**Obrázek 2:** Prevalence nově diagnostikovaných autoimunitních stavů ve vybraných zemích od roku 2019 [Elflein J., 2019].

### 2.1.2 Faktory vzniku autoimunitních onemocnění

Stejně jako každé onemocnění, i autoimunitní choroby mají určité příčiny toho, proč se u daného jedince rozšířila autoimunita a případně poté projev jednoho či více autoimunitních chorob. Před samotným rozvojem onemocnění se vyskytují prvotní signály a příznaky, u kterých nemusí být zcela zřejmé, že se jedná o počátek rozvoje autoimunity. Jedná se především o častou únavu, bolesti kloubů a svalů nebo horečky bez zjevné příčiny. Díky těmto signálům je možné uvažovat o budoucím rozvoji AO a do určité míry omezit faktory, které by mohly zvyšovat riziko propuknutí nemoci. Faktorů, které mohou ovlivnit rozvoj AO, je velké množství [18, 19]. Pro větší přehled jsou zde rozděleny na faktory vnější a vnitřní.

Významnou úlohu na rozvoji AO mají vnitřní, neboli genetické predispozice každého jedince. Existují některá AO, která jsou přímo způsobena defektem určitého genu. Mezi ně jde zařadit kupříkladu autoimunitní polyglandulární syndrom 1. typu (APECED), způsobena mutacemi v autoimunitním regulátoru (AIRE) nebo syndrom IPEX, jehož rozvoj je zapříčiněn mutací proteinu scurfínu (též FOXP3) [19, 21].

Mnohem významnější je komplex MHC, kde dochází k asociaci AO s určitými alelami MHC proteinů. Takovýto příklad je znázorněn u poměrně vzácné Bechtěrevovy choroby. Pacient s touto nemocí má na povrchu buněk molekulu HLA B27. Stejnou molekulu však lze též nalézt u autoimunitní uveitidy. U pacientů s revmatoidní artritidou a u pacientů s diagnózou pemphigu se nachází molekula HLA DR4. Z toho vyplývá, že pokud se u pacienta vyskytuje alotyp, který je shodný s některým z AO, je dědičné pouze riziko vzniku nekonkrétního AO. Následné rozlišení na konkrétní chorobu už je záležitostí jiných faktorů [22].

Dalším aspektem je též skutečnost, že tyto alely se vyskytují také u zdravých jedinců, proto není jednoznačně dané, že se onemocnění imunity rozvine u každého. Kromě účasti komplexů MHC, jsou se vznikem AO též spojovány cytokiny a cytokinové receptory. Mezi ně mohou být zařazeny interleukin 12 (IL-12) a interleukin 23 (IL-23). Především tyto dva cytokiny jsou spojovány se zánětlivými odpověďmi organismu, které mohou vést k autoimunitě. Též dysfunkce tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), konkrétně TNF alfa-indukovaného proteinu A20 je spojována především se vznikem revmatoidní artritidy, psoriázy či SLE [3, 9, 19].

Též bylo zjištěno, že u monozygotních jedinců, tedy jednovaječných dvojčat se shodné autoimunitní onemocnění rozvine v procentuálním rozsahu od 12 do 67%, což je poměrně velký rozsah a nelze tedy dobře předpokládat riziko rozvoje AO. Je to ovšem vysoké procento výskytu onemocnění, tudíž to dokládá význam genetických faktorů na rozvoji AO. Nemalou roli na vzniku chorob způsobených autoimunitou mají i jiné rizikové faktory než pouze genetické [18, 23].

Mezi tyto faktory patří vnější vlivy, mezi které lze zařadit různé aspekty environmentálního prostředí, které zahrnují toxické látky v ovzduší, v kosmetických a čistících přípravcích či v různých materiálech produktů, UV záření, těžké kovy a léky (především jejich nadužívání) [10]. Tyto faktory mohou negativně narušit regulační mechanismy. Dalším rizikovým faktorem je též nadměrný dlouhodobý stres a celkové špatné psychické rozpoložení, traumata či nezdravý životní styl. Tyto faktory mohou ovlivnit neuroendokrinní systém, který poté naruší sekrece hormonů. Mezi rizikový faktor též patří kouření, které například zvyšuje riziko vzniku revmatoidní artritidy. Dále zde mohou hrát roli také různé patogeny, jako jsou viry, bakterie, kvasinky či parazité, s nimiž mohou být spojeny časté infekce a které mohou mít vliv na rozvoj nebo urychlení vzniku AO. Infekční agens mohou ovlivňovat působení imunitní odpovědi různými mechanismy. Jedním z nich je působení patogenu, který má ve své struktuře

určitou složku podobnou molekulám napadeného organismu. Tím se vytvoří též autoprotilátky, které destrukují své buňky. Tento proces je nazýván jako molekulární mimikry. Jiný mechanismus spočívá v odkrytí úplně nového autoantigenu, který ještě více prohlubuje lokální zánět a ničí tak i své buňky [10, 11, 23, 30].

### **2.1.3 Rozdělení autoimunitních onemocnění**

Jestli-že u daného jedince propukne autoimunitní porucha, pak mohou být porušeny jakékoliv orgány či tkáně. Konkrétní AO lze rozdělit do tří skupin dle míst v těle, na která působí.

Pokud dojde vlivem imunopatologických mechanismů k poškození převážně jednoho orgánu, jedná se o orgánově specifická AO. Ta jsou spojena se vznikem orgánově specifických protilátek, které působí cytotoxicky či jinak negativně ovlivňují cílový orgán nebo tkáň. Tyto protilátky lze použít pro následnou diagnostiku nemoci. Poškození struktur v těle mohou vyvolávat též autoreaktivní T-lymfocyty, konkrétně Tc či Th1. Mezi tato onemocnění lze zařadit AO, která poškozují endokrinní systém. K těmto chorobám se řadí kupříkladu juvenilní diabetes mellitus. Toto onemocnění, nazývané též diabetes mellitus I. typu, se objevuje u dětí a mladistvých a je způsobeno imunopatologickou reakcí proti beta-buňkám pankreatu, které jsou destruovány a následně nejsou schopné produkovat inzulin. Dalším onemocněním je Gravesova-Basedowova nemoc, která je zapříčiněná produkcí autoprotilátek proti TSH receptorům. Důsledkem je poté nadprodukce hormonů T3 a T4. Mezi AO, která způsobují patologické fungování endokrinního systému patří též Addisonova choroba, Hashimotova tyroiditida či atrofická gastritida a perniciózní anémie. Zástupci AO, která poškozují hematopoetický systém, jsou autoimunitní hemolytická anémie, trombocytopenie a neutropenie. Tyto nemoci vznikají po autoimunitní reakci, která má za příčinu rozpad buněk. V případě hemolytické anémie jde o červené krvinky, u trombocytopenie o krevní destičky a u neutropenie o bílé krvinky. K nemocem, napadající nervový systém, patří roztroušená skleróza, která je charakterizována jako zánětlivé onemocnění, které vede k demyelinizaci nervových vláken a destrukci neuronů. Mezi AO, způsobující poškození kožní tkáně, lze zařadit psoriázu neboli lupénku a mezi nemoci postihující oční tkáň lze zařadit nemoc uveítis, která se mnohdy vyskytuje v přítomnosti dalšího AO [18, 24].

Další skupinou jsou autoimunitní choroby orgánově lokalizované. Ty jsou charakteristické též autoimunitní reakcí, která napadá povětšinou jen jeden orgán, ovšem tato

reakce je doprovázena výskytem orgánově nespecifických autoprotilátek, které lze též použít pro diagnostické účely. K těmto nemocem lze řadit Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu, které postihují gastrointestinální trakt a řadí se k tzv. nespecifickým střevním zánětům. Dále též celiakii, která je charakteristická intolerancí na obilný lepek [18, 24].

Poslední skupinou jsou systémová AO, která postihují orgánově nespecifické struktury a poškozují více orgánů či tkání. Vyskytují se zde orgánově nespecifické autoprotilátky a převažuje zde imunokomplexový typ poškození tkání. Mezi tato onemocnění patří systémový lupus erythematoses, u něhož se nejčastěji vyskytují autoprotilátky proti jaderným antigenům, tzv. antinukleární protilátky (ANA), anti-ds-DNA či protilátky proti extrahovaným nukleárním antigenům (ENA). Další laboratorní vyšetření lze provést na základě poškození konkrétní tkáně. Jako příklad lze uvést proteinurii u glomerulonefritidy či pozitivní výsledek antiglobulinového testu. Mezi další systémová onemocnění patří Sjögrenův syndrom, dermatopolymyositida, antifosfolipidový syndrom či sarkoidóza. Patří sem též revmatoidní artritida, které je věnována další kapitola [9, 18].

## **2.2 Imunodeficience**

Imunodeficience patří též mezi imunopatologické stavy a vyznačuje se nedostatečnou funkcí imunitního systému a zvýšenou náchylností k infekcím. Podle způsobu vzniku se dělí na vrozené, neboli primární, a na získané, tedy sekundární imunodeficience.

Sekundární imunodeficity získá jedinec v průběhu svého života a jsou to poměrně časté stavy. Příčinou vzniku mohou být různé vnější či vnitřní faktory, které negativně působí na imunitní systém. Imunodeficience se může vyskytnout v důsledku jiného onemocnění, které poškozuje přirozenou obranyschopnost organismu či v důsledku narušení přirozených bariér jako je kůže nebo sliznice. Dalšími vlivy na rozvoj sekundární imunodeficience jsou například některá léčiva, transplantace, chemoterapie, imunosupresivní terapie, ionizující záření, nedostatek vitamínů a makro i mikroživin v potravě, alkoholismus či stresové faktory. Příčinou rozvoje sekundárních imunodeficitů je povětšinou, stejně jako u rozvoje autoimunitních onemocnění, kombinace více rizikových faktorů. Světově nejrozšířenějším sekundárním imunodeficientem je podvýživa, která je nejvíce rozšířena v rozvojových zemích. Druhou nejčastější příčinou rozvoje sekundární imunodeficience je infekce virem HIV [23, 25, 32].

Druhým typem, kterému bude věnována větší pozornost, je primární imunodeficience, která je označována jako vrozená porucha imunitního systému. Většina primárních

imunodeficiencií vykazuje recesivní typ dědičnosti. K roku 2018 bylo identifikováno více než 250 různých poruch, přičemž jsou neustále rozpoznávány nové poruchy. Primární stavy jsou způsobeny genovými mutacemi v sekvencích genů, které kódují proteiny důležité pro správnou funkci imunitního systému. Tyto geny se vyskytují především na chromozomu X a postihují častěji mužské nežli ženské pohlaví [25].

Ačkoliv se může PID objevit v dětství i v pozdějším věku, častěji je spojována s raným stádiem v dětském věku. Prevalence v jednotlivých státech a kulturách se liší. Existují národní registry pro identifikaci PID. Například francouzské národní registrační centrum (CEREDIH) uvádí prevalenci 4,4 pacientů na 100 000 obyvatel a údaje ze Spojených států amerických odhadují prevalenci 1/1200 obyvatel, což představuje celosvětově nejvyšší prevalenci. V Evropě registr Evropské společnosti pro imunodeficiencie (ESID) identifikoval 28 000 pacientů z více než 125 lékařských center. Naopak v rozvojových zemích je prevalence nízká. Je to především z důvodu špatné informovanosti o PID, nedostatečné lékařské péče a nenahlašování onemocnění [16, 26].

Včasná diagnóza a následná léčba jsou nezbytné pro prevenci morbidit spojené s PID. Vyšetření by mělo být provedeno u pacientů trpících především častými záněty středního ucha nebo pneumoniemi. Dále by měli být vyšetřeni pacienti, u kterých proběhla reakce na dlouhodobé užívání antibiotik, časté afty, kožní abscesy, pacienti s rodinnou anamnézou PID nebo pacienti s více autoimunitními chorobami [23, 25].

Primární imunodeficiencie lze dělit z hlediska fenotypových projevů na poruchy protilátkové (defekty B-lymfocytů), buněčné (defekty T-lymfocytů), kombinované, komplementové a fagocytární. Protilátkové, buněčné a kombinované poruchy se řadí mezi poruchy adaptivní imunity a defekty komplementu a fagocytů patří k poruchám vrozené imunity. Klasifikace jednotlivých onemocnění ovšem není tak jednoznačná, protože spousta chorob se vyznačuje podobnými klinickými příznaky či naopak u některých mutací určitého genu se vyskytují různé příznaky. Proto je často jedno konkrétní onemocnění řazeno do více skupin [3, 5, 26].

Příkladem buněčné imunodeficiencie jsou mutace v genu AIRE. AIRE je autoimunitní regulátor kódovaný genem AIRE na chromozomu 21. Řadí se k transkripčním faktorům a je zodpovědný za expresi tkáňově-specifických antigenů a řídí negativní selekci autoreaktivních T-lymfocytů v thymu. Mutace v AIRE jsou spojené s výskytem vzácného autoimunitního onemocnění nazývaného APECED. Je to monogenní porucha a pacienti s APECED obvykle

vykazují autoimunitní projevy ve svých endokrinních orgánech, včetně příštítných tělísek, nadledvin, pohlavních žláz a štítné žlázy. Z těchto projevů je nejzávažnější hypoparatyreóza a adrenální nedostatečnost. Kromě toho je u více než poloviny pacientů s APECED pozorována chronická mukokutánní kandidóza. Dále sem patří také selhání vaječnicků, hepatitida nebo vitiligo. Většina pacientů s APECED má také autoprotilátky proti IL-17, IL-22 a IFN $\omega$ . [21, 25].

Dalším z projevů buněčné imunodeficiency je poškození genů ležících na chromozomu X, jež jsou společné pro geny kódující podjednotky gama cytokinových receptorů, konkrétně interleukinu 7, který poté není schopen dávat signál prekurzorům T-lymfocytů. Ty tak nemohou tvořit T-lymfocyty [3, 25].

Na podobném principu fungují defekty signalizačních proteinů T-lymfocytů a to kinázy JAK3 či ZAP70, které též přispívají k nefunkčnímu imunitnímu systému. Tyto defekty řadíme mezi kombinované poruchy imunity [25].

K protilátkovým imunodeficitům lze řadit například selektivní nedostatek IgA, který se projevuje opakovanými infekcemi horních i dolních dýchacích cest, častějším výskytem autoimunitních chorob, alergiemi, případně větším sklonem ke vzniku nádorových onemocnění. V některých případech se deficit nemusí projevit žádným onemocněním. Nedostatek IgA je nejčastějším PID, který se vyskytuje přibližně u 1 ze 300 až 1 z 500 osob [23, 25].

Mezi poruchy vrozené imunity, konkrétně poruchy fagocytů, patří mimo jiné nedostatek adheze leukocytů. Tato dysfunkce se projevuje především častými bakteriálními infekcemi a špatným hojením ran. K primárním imunodeficitům složek komplementu se řadí poruchy, které mají podobné klinické projevy jako některá autoimunitní onemocnění. K těmto imunodeficitům se řadí především poruchy komplementu C1q, C1r, C2 a C4, které se projevují jako imunokomplexové choroby podobné syndromu SLE. U pacientů se může též vyskytovat revmatoidní onemocnění v kombinaci s dalšími autoimunitními onemocněními a časté infekce [3, 5, 23, 25].



## **2.3 Vztahy mezi autoimunitními onemocněními a primárními imunodeficiencemi**

Autoimunitní choroby a imunodeficience jsou výsledkem dysfunkčního imunitního systému. AO jsou způsobena nadměrnou funkcí imunitního systému, kdežto imunodeficience naopak nedostatečnou funkcí imunity. Přestože vypadají obě tyto choroby na první pohled protikladně, často se objevují u téhož jedince.

V krvi jedinců, trpících některou z nemocí PID, lze nalézt tvorbu autoprotilátek proti různým tkáním a buňkám. Obvykle se rozvoj AO objevuje v souvislosti s humorální nežli s buněčnou imunodeficiencí. Z důvodu dysfunkce jednoho genu může dojít k rozvoji vzácných onemocnění, která se převážně projevují autoimunitními příznaky. Tyto genetické defekty poté vedou k opakujícím se infekcím, při kterých se organismus snaží eliminovat patogeny. To může způsobit rozvoj primární imunodeficience. Při pokusech o odstranění patogenů dochází k časté aktivaci buněk imunitního systému a může dojít k aktivaci tzv. zakázaných klonů lymfocytů, které mohou způsobit autoimunitní reakci organismu a následný rozvoj AO [13, 16].

V posledních letech se výzkum zabýval mutacemi genů, které souvisejí s těmito imunitními dysfunkcemi. Z výzkumů vyplývá, že rizikové faktory pro polygenní revmatická onemocnění často existují ve stejných genech jako mutace, které vedou k syndromům primární imunodeficience. Analýza francouzského Národního registru primárních imunodeficiencí (CEREDIH) z roku 2017 ukázala, že u 26,2% pacientů s primární imunodeficiencí se též objevil jeden nebo více autoimunitních nebo zánětlivých symptomů. Bylo také vypočítáno, že riziko autoimunitní cytopenie je u pacientů s primární imunodeficiencí minimálně 120krát vyšší než u pacientů bez PID [9, 27].

Zástupci výzkumu se stali především revmatoidní artritida a systémový lupus erythematoses. Tato dvě onemocnění jsou jedny z nejvíce probádaných autoimunitních revmatických onemocnění.

Bylo vybráno 99 non-MHC genů, jejichž mutace souvisejí se zvýšeným rizikem vzniku revmatoidní artritidy. Z nich bylo 15 genů identických s geny, způsobujícími primární imunodeficience. Těchto 15 genů kóduje molekuly, které jsou zodpovědné za imunitní regulaci organismu. Mezi ně patří kaspáza 8 a kaspáza 10, AIRE, alfa řetězec receptoru pro IL-2RA, PTPRC (též CD45), ATM kináza, tyrosin kináza (TYK2), uracil DNA glykosyláza, IFN-gama receptor 2, interferonový regulační faktor 8, RAG 1, RAG 2 a CD40. Mezi geny,

zodpovídajícími za vrozenou imunitu se ovšem nevyskytl žádný gen, který by nesl riziko vzniku revmatoidní artritidy. Všechny tyto geny se tedy řadí mezi specifickou imunitu [3, 9, 21, 27].

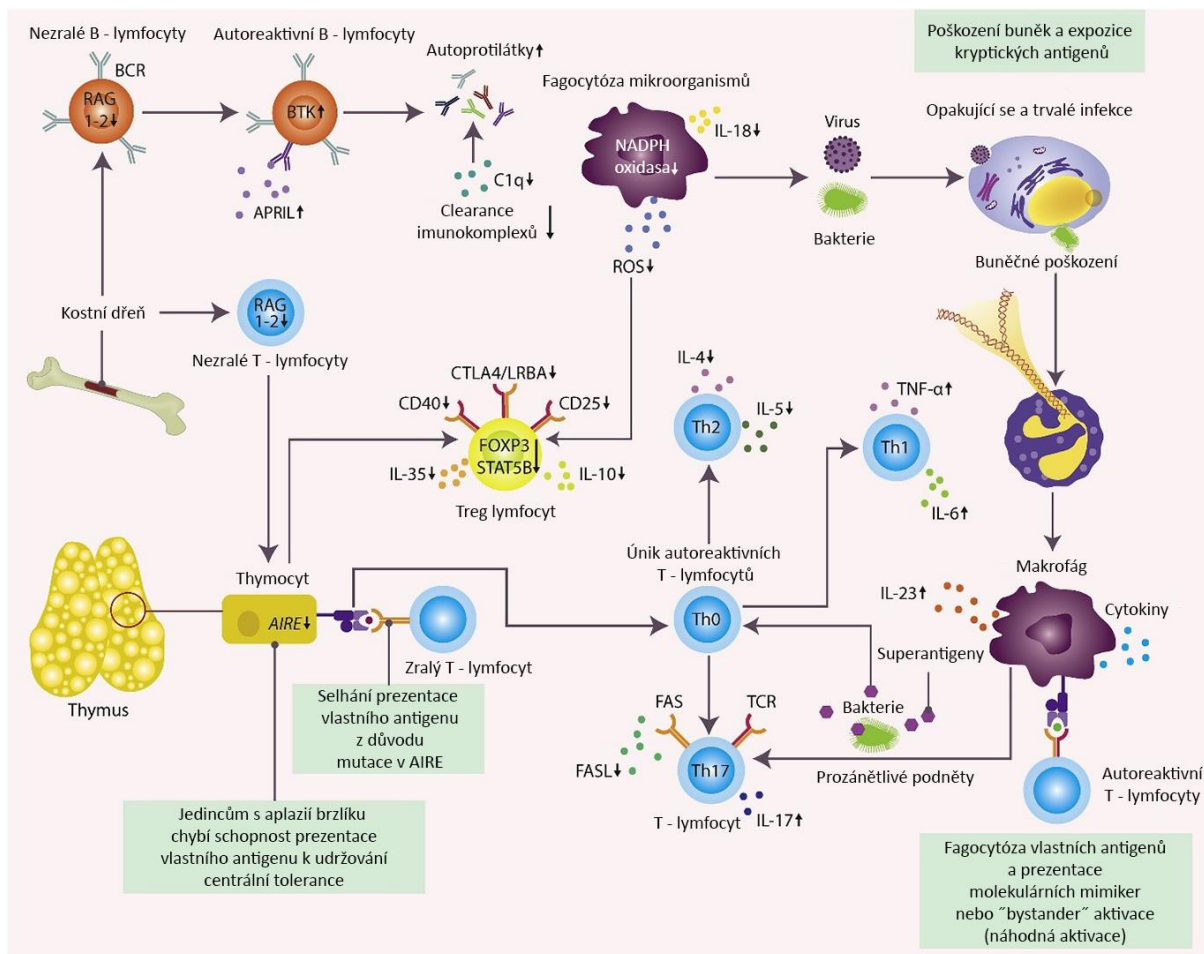
Bylo zjištěno, že konkrétní polymorfismy rs2075876 a rs760426 v AIRE jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku RA [11, 21, 27].

Mezi zmíněnými geny byl i IL2RA, který kóduje receptor pro interleukin-2 alfa. Nedostatek exprese tohoto genu, který je považován za jeden z nejdůležitějších genů pro vývoj Treg-lymfocytů, může vést k nefunkčnímu udržování periferní tolerance [27].

TYK2 je součástí signálních drah interferonu typu I i typu III a vyvolává signály cytokinů pomocí svých podjednotek receptoru [27].

Mutace v genech RAG 1 a RAG 2 jsou spojeny s neúplnou negativní selekcí autoreaktivních T-lymfocytů v brzlíku. Tyto geny jsou rozhodující pro rekombinaci V(D)J, tudíž i pro vývoj lymfocytů. Společně s dalšími enzymy tvoří RAG 1 a RAG 2 komplex, který iniciuje štěpení DNA a dále opravuje DNA zlomy během rekombinace V(D)J. Nedostatek RAG genů poté vede k závažné kombinované imunodeficienci (SCID), což je stav, kdy pacientům chybí T-lymfocyty a B-lymfocyty, ale NK buňky jsou zachovány. Pacienti s SCID jsou obzvláště náchylní k oportunním infekcím. Byly též popsány různé formy mutací v RAG 1 a RAG 2 v závislosti na úrovni reziduální aktivity enzymu. Tito pacienti mohou mít též nižší počet T a B-lymfocytů, ovšem zásadní je zde zvýšený počet autoreaktivních lymfocytů, které mohou způsobit různé formy autoimunity, jako je idiopatická CD4 lymfopenie, běžná variabilní imunodeficience (CVID), kombinovaná imunodeficience (CID), nedostatek IgA či Omennův syndrom [8, 23, 27].

Mechanismy, jež vyvolávají PID s následným nástupem AO, souvisejí s nadměrnou aktivací B-lymfocytů. Konkrétně lze u některých pacientů s PID, jako je CVID, pozorovat zvýšenou hladinu ligandu indukujícího proliferaci (APRIL) a faktoru aktivujícího B-lymfocyty (BAFF). Oba faktory podporují proliferaci a přežití B-lymfocytů a v poslední době se dávají do souvislosti se systémovými AO, jako je revmatoidní artritida a systémový lupus erythematoses [9, 27].



**Obrázek 3:** *Imunologické mechanismy spojené s autoimunitou u pacientů s PID [Amaya-Uribe L. a spol., 2019].*

Výše je uveden obrázek č.3, který popisuje další mechanismy spojené s rozvojem autoimunity u pacientů trpících PID.

Je zde znázorněno, že nedostatek AIRE v brzlíku zhoršuje prezentaci vlastního antigenu, což brání negativní selekci autoreaktivních T-lymfocytů. Autoreaktivní T-lymfocyty se dále diferencují na podskupiny Th1, Th2 a Th17, které produkují prozánětlivé cytokiny, jako jsou IL-6, IL-17 a TNF-alfa [3, 21, 28].

Dále je zde znázorněno že, BTK (Brutonova tyrosinkináza) hrají klíčovou roli při vývoji a aktivaci B-lymfocytů. Jsou spojeny se zvýšeným přežitím autoreaktivních B-lymfocytů, které produkují vysoký počet autoprotilátek. Kromě toho by tyto B-lymfocyty mohly být také aktivovány vysokými hladinami APRIL (ligand indukující proliferaci). Někteří jedinci s nedostatkem komplementu mohou vykazovat defekty v clearanci imunokomplexů, které mohou být důsledkem autoimunitních projevů [28].

Dále jsou zde znázorněny mutace v RAG 1 a RAG 2. Jelikož jedinci s PID jsou náchylní k častým projevům infekce, mohly by nastat různé projevy autoimunity: Infekční agens mohou sdílet antigenní determinanty podobné lidským antigenním determinantám a vyvolávat tak fenomén zkřížené reaktivity. To poté způsobí rozvoj autoimunity. Druhým projevem může být to, že při infekci dochází k poškození buněk a následnému odkrytí, imunitnímu systému jinak dosud nedostupných, vnitrobuněčných autoantigenů (označované jako „kryptické antigeny“). Imunitní reakce tak prohloubí místní zánět, což odhaluje další dosud skryté autoantigeny, které mohou opět vyvolávat další autoimunitní reakce, takže u plně rozvinutého autoimunitního onemocnění často nacházíme klony lymfocytů reagujících s mnoha různými autoantigeny. Tyto autoantigeny jsou nakonec makrofágy prezentovány autoreaktivním T-lymfocytům. K dalším projevům patří nadměrná produkce prozánětlivých cytokinů, jako je IL-23, které pomáhají rozlišovat autoreaktivní T-lymfocyty jako je např. Th17. Cytokiny jsou produkovány z důvodu častých a opakujících se infekcí. Poslední ze jmenovaných projevů jsou superantigeny produkované infekčními agens, které mohou vyvolat aktivaci autoreaktivních T-lymfocytů [3, 23, 28].

Též je zde zobrazeno, že regulační T-lymfocyty mohou vykazovat několik defektů, které poté snižují aktivaci regulačních T-lymfocytů. Tyto defekty jsou způsobeny sníženou produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS) makrofágy či poruchou v NADPH oxidáze. Treg-lymfocyty dále vyžadují aktivaci pomocí CD25, která je nezbytná pro jejich růst a přežití. Mutace v tomto receptoru však zhoršují jejich periferní regulační funkci. Jiné mutace v CTLA4, LRBA a CD40, spolu se sníženou produkcí IL-35 a IL-10, mohou také narušit inhibiční funkci Treg-lymfocytů [23, 28].

Bylo zjištěno, že pacienti s PID vykazují mutace v genech, které jsou důležité především pro rozvoj imunologické tolerance. Například mutace v genu BTK způsobuje rozvoj PID zvané X-vázaná agamaglobulinémie (XLA) a zároveň může dojít k rozvoji AO. Konkrétně k rozvoji juvenilní idiopatické artritidy (JIA), revmatoidní artritidy, zánětlivého onemocnění střev či diabetu typu I. Dalším případem, kdy se nachází mutace v genech TACI, BAFF-R a MSH5, může dojít k rozvoji PID, konkrétně CVID. Současně může docházet ke vzniku AO, mezi něž patří opět revmatoidní artritida, diabetes typu I., zánětlivé onemocnění střev a JIA. Dále autoimunitní hemolytická anémie (AIHA), perniciózní anémie, imunitní trombocytopenická purpura, systémový lupus erythematoses, Hashimotova tyroiditida či vitiligo. Mezi poslední příklad lze zařadit mutace v genech FOXP3, jež vyvolávají IPEX syndrom společně s rozvojem

autoimunitní enteropatie, diabetu I. typu, Hashimotovy tyroiditidy nebo autoimunitní cytopenie [9, 28].

Nelze ovšem zcela potvrdit, zda se AO objeví u všech pacientů s mutací konkrétních genů či u pacientů trpících některými primárními imunodeficity. Lze však obecně říci, že výskyt autoimunitního onemocnění je u pacientů s PID běžný. Proto by měli být všichni pacienti s imunodeficiencí testováni na AO a naopak. Mezi hlavní faktory spojené s výskytem AO patří poruchy centrální a periferní tolerance, zvýšená aktivace T- a B-lymfocytů a chronické nebo opakující se infekce jsou klíčové pro rozvoj autoimunity u pacientů s PID. Včasné rozpoznání příznaků a následná léčba je zásadní pro zachování kvality života a snížení komplikací spojených s PID. Proto je důležité, aby si ošetřující lékaři byli vědomi příznaků, které mohou naznačovat rozvoj PID u AO či naopak. Díky tomu by tak mohly být zahájeny příslušné diagnostické a terapeutické postupy. Konkrétní vyšetřovací metody jsou zmíněny níže [23, 28].

## **2.4 Vyšetřovací metody u autoimunitních onemocnění a primárních imunodeficiencí**

Diagnostika autoimunitních onemocnění je někdy obtížná, protože především na počátku mohou být příznaky nespecifické (únava, nevolnost, malátnost, úbytek na váze, bolesti kloubů, vyrážka, časté teploty). Orgánově specifická autoimunitní onemocnění, která primárně postihují jeden orgán (např. Addisonova choroba nebo diabetes mellitus I. typu) jsou pro diagnostiku nejjednodušší. Tvoří se orgánově specifické protilátky, které lze použít pro následnou diagnostiku nemoci. U systémových AO, která postihují orgánově nespecifické struktury a poškozují více orgánů či tkání, se vyskytují orgánově nespecifické autoprotiilátky. Zde bývá diagnostika obtížnější. Symptomy jsou zde značně individuální a často nemusí souviset pouze s AO. Příznaky se mohou v průběhu času měnit, často vymizí a pak se mohou neočekávaně znovu objevit. Další komplikací je přítomnost více typů autoprotiilátek nebo výskyt více AO u jednoho pacienta. U některých autoimunitních poruch může být hladina autoprotiilátek velmi nízká a nemusí být zpočátku detekovatelná [24, 28].

Laboratorní testy prováděné k diagnostice autoimunitních poruch závisí na konkrétní poruše, na kterou má lékař podezření, ale obvykle zahrnují krevní testy na jednu nebo více autoprotiilátek, stejně jako testy na parametry zánětu, jako je C-reaktivní protein (CRP) a rychlost sedimentace erytrocytů (FW). Další laboratorní nálezy jsou pak již více či méně specifické pro jednotlivé nemoci [28].

Laboratorní diagnostika u podezření na PID spočívá ve vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, stanovení hladin základních tříd imunoglobulinů (IgM, IgG, IgA, IgE) a podtříd IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), aktivita protilátek (například jako odpověď na očkování nekonjugovanou polysacharidovou vakcínou), stanovení lymfocytárních subpopulací na základě povrchových znaků T-lymfocytů (CD3, CD4, CD8), B-lymfocytů (CD19, CD20), NK buněk a fagocytů (CD16, CD56), poměr CD4/CD8 aj. Dále také test oxidačního vzplanutí neutrofilů, vyšetření komplementu C3, C4, funkční testy drah, vyšetření funkce fagocytů (fagocytóza, povrchové glykoproteiny, mobilita) nebo vyšetření NK cytotoxicity. Existuje celá řada dalších vyšetření, ovšem podle podezření na konkrétní PID se vhodně volí pouze určitá laboratorní vyšetření [5, 8, 10, 28].

### **3 REVMATOIDNÍ ARTRITIDA**

Revmatoidní artritida (RA) je známá jako systémové autoimunitní onemocnění. Projevuje se především chronickým zánětem synoviální tkáně a destrukcí kostí. Toto onemocnění je spojeno se zkrácenou délkou života a sníženou kvalitou žití. Postihuje převážně zápěstí a drobné klouby na horních končetinách, avšak do určité míry může být doprovázeno také dalšími přidruženými onemocněními a mohou být postiženy některé vnitřní orgány jako jsou například plíce, ledviny nebo srdce [11, 29].

Díky včasnému rozpoznání příznaků této choroby, lze neprodleně zahájit léčbu. V opačném případě může dojít až k nevratnému poškození kloubů a chrupavek a také k předčasnému úmrtí.

#### **3.1 Výskyt a prevalence revmatoidní artritidy**

První dochované zmínky o této nemoci byly nalezeny v roce 1 500 př.n.l. u severoamerických domorodých kmenů a díky transportu zboží a osob se nemoc postupně dostala do celé Evropy. I přesto, že je zde RA už dlouhá tisíciletí, je její etiologie málo probádána [11, 30].

Prevalence RA je zhruba kolem 0,5–1 % světové populace. RA je nejvíce rozšířena v Severní Americe a ve státech na severu Evropy. Onemocnění může vzniknout v kterémkoli věku, ovšem nejvíce postihuje především pacienty ve středním věku. RA trpí mnohem častěji ženy (poměr ženy:muži je 2–3:1). Toto onemocnění výrazně snižuje kvalitu života jedince a zvyšuje mortalitu v předčasném věku [11, 17, 32].

U žen trpících RA se průměrná délka života snižuje o 10 let. U mužů je to okolo 4 let [11, 31].

#### **3.2 Příčiny vzniku revmatoidní artritidy**

Etiologie RA zůstává stále z velké části nepochopena. Je však známo, že se na vzniku onemocnění podílí rizikové faktory z vnějšího prostředí, tedy environmentální vlivy. Dále zde hrají nemalou roli vnitřní faktory, především genetické predispozice, které vyvolají onemocnění ve zhruba 50 % případů. Dalšími jsou stochastické faktory, tedy doposud neznámé faktory [10, 30].

### 3.2.1 Vnější vlivy

Mezi vnější rizikové faktory, které způsobují vznik RA patří především cigaretový kouř. Kuřáci onemocní RA až třikrát častěji než nekuřáci. Avšak požívání alkoholických nápojů v přiměřeném množství nemá na onemocnění nepříznivé účinky, naopak se pití alkoholu v malé míře doporučuje [11, 32, 33].

Mezi další zevní vlivy, které mohou vyvolat vznik RA patří zvýšený index tělesné hmotnosti, znečištění ovzduší, práce v prostředí s výskytem oxidu křemičitého, malý příjem vitamínu D či do jisté míry i užívání orální antikoncepce [11, 33].

### 3.2.2 Genetické predispozice

Pozitivní rodinná anamnéza zvyšuje riziko projevu RA přibližně třikrát až pětkrát. Dědičnost se na rozvoj RA podílí z asi 40 %. K dalším rizikovým genetickým faktorům patří dědičnost kódovaná geny HLA antigenů. Zde se pravděpodobnost dědičnosti pohybuje též kolem 40 %. Výzkumy, zabývající se studií lidského genomu, identifikovaly více než sto lokusů souvisejících s rozvojem onemocnění. Konkrétně to jsou geny kódující MHC II. třídy a to především HLA-DRB1 \*0401/0404. Tyto alely jsou zapojeny do rozpoznávání autoreaktivních T-lymfocytů a jsou spojeny s agresivnějším typem onemocnění a s vyšší úmrtností. Alela HLA-DRw3 je spojena se zvýšeným výskytem revmatoidního faktoru a revmatoidních uzlů. Výskyt této alely je též předpoklad pro agresivnější formu onemocnění. Oproti tomu alela HLA-DRw2 je spojována s mírnější formou projevu RA, nižšími titry RF a menším rizikem vzniku revmatoidních uzlů. Dále sem patří lokusy antigenů HLA-DR1 a HLA-DR4. Dále je polymorfismus přítomen v genech pro intracelulární regulační dráhy (PTPN22, STAT3, TNFAIP3). To může vést ke snížení citlivosti T-lymfocytů či k hypercitrulinaci. Polymorfismy rs2075876 a rs760426 v AIRE jsou též spojeny s vyšším rizikem vzniku RA a zároveň se mohou vyskytovat také u pacientů s PID. Nedostatek exprese genu IL-2RA může vést k nefunkčnímu udržování periferní tolerance a následnému rozvoji RA [11, 21, 22, 27].

Mezi non-MHC geny související s patogenezí RA lze zařadit mutace v kaspáze 8 a 10, AIRE, CD25, CD45, TYK2 nebo v RAG 1 a RAG 2. Tyto mutace souvisí také s rozvojem PID a více jsou probírány v podkapitole o vztazích mezi autoimunitními onemocněními a primárními imunodeficiencemi [21, 34].



### 3.3 Mechanismy vzniku revmatoidní artritidy

RA se řadí k imunopatologickým reakcím III. typu, které jsou spojovány s tvorbou imunokomplexů. Imunokomplexy u RA jsou tvořeny revmatoidními faktory, tedy protilátkami proti Fc-fragmentům jiných protilátek. Komplexy se následně ukládají do synoviálních kloubů a způsobují chronický nitrokloubní zánět. Ten je způsoben vstupem leukocytů do kloubu a projevuje se bolestivostí, sníženou funkcí, otokem a horkostí. Zánět může po určité době přejít v nenávratnou destrukci tkání [29, 34].

Synoviální tekutina se nachází v synoviálních membránách a snižuje tření v kloubu. Obsahuje především neutrofilů, T-lymfocytů a makrofágů. Neutrofilů se ve v synoviální tekutině nachází ve velkém množství. Nemusí být však přítomny v synoviální tkáni. B-lymfocyty naopak v tekutině téměř chybí, ale jsou přítomny v synoviální tkáni. Infiltraci dochází k destruktivním mechanismům, které vznikají hlavně díky makrofágům, monocytům a synoviálním fibroblastům. Tvorba monocytů v kostní dřeni je u RA vyšší oproti fyziologickým procesům. V krvi kolují kratší dobu než je obvyklé. Po infiltraci do synoviální tkáně a tekutiny potřebují monocytů a B-lymfocytů přenašeče. Přenašečem může být chemokin CXCL 13. Usnadňuje přenos B-lymfocytů do synovia [34].

Při RA se v synoviální membráně kloubu hromadí komplex antigen prezentující buňky (APC) s navázaným antigenem a T-lymfocytů. APC na svém povrchu exprimují antigeny s MHC molekulami a ty jsou navázány na TCR T-lymfocytů. Takto interagují s T-lymfocytů přítomnými v kloubu. To vyvolá stimulaci Th1-lymfocytů a sekreci prozánětlivých cytokinů jako je IFN-gama nebo IL-2. Dále se aktivuje monocyto-makrofágový systém. Buňky tohoto systému produkují cytokiny TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-15 a IL-18. Účinky těchto cytokinů vyvolávají většinu patologických dějů v kloubech u RA. Th-lymfocyty produkují také IL-17, který stimuluje syntézu IL-1, IL-6 a TNF-alfa, zvyšuje produkci zánětlivých mediátorů. Má vliv na destrukci chrupavek, kloubů a kostí. Jedním z hlavních aktivátorů osteoklastů, které odpovídají za rozvoj destrukce kostí, je RANKL. Nachází se na povrchu lymfocytů nebo v solubilní formě [3, 11, 31].

K dalším mechanismům lze řadit epigenetické mechanismy (tj. methylace DNA, acetylace histonů a mikroRNA). Ty mohou přispívat k rozvoji RA, což nejspíše propojuje spouštěče životního prostředí se změnami v genové expresi [10, 29, 31].

Mechanismy, související s rozvojem PID a následným nástupem RA, souvisejí s nadměrnou aktivací B-lymfocytů. Konkrétně u některých pacientů s CVID lze pozorovat

zvýšenou hladinu faktoru BAFF a zvýšenou koncentraci ligandu APRIL. Oba faktory podporují aktivaci a následnou produkci RF [27, 29].

Mutace v určitých genech mohou způsobovat u pacientů s PID sekundárně rozvoj RA. Například mutace v genu BTK způsobuje rozvoj XLA a zároveň může dojít k rozvoji RA. Jsou však známy další AO onemocnění, která se po této mutaci objeví. Jsou jimi JIA, zánětlivé onemocnění střev či diabetes I. typu. U mutací v genech TACI, BAFF-R a MSH5 může dojít k rozvoji CVID. To může vést k neschopnosti vylučovat autoimunitní klony a může tak docházet k projevům RA, ale také diabetes typu I., JIA nebo zánětlivému onemocnění střev. Tito pacienti mají nízkou expresi FOXP3 v Treg-lymfocytech. To způsobuje nízkou hladinu imunomodulačních cytokinů, kterými jsou IL-2, IL-4 a IL-5. Tento defekt je spojen s patologickou centrální a periferní tolerancí způsobující autoimunitu. Pacienti s CVID a projevem AO měli, ve srovnání s pacienty bez AO, nižší hladinu Treg-lymfocytů [3, 27, 35].

### **3.4 Příznaky revmatoidní artritidy**

RA je onemocnění, které se projevuje pomalu, má dlouhodobý průběh a je doprovázeno bolestí, která člověka postupně oslabuje tak, že mu brání v žití normálního a samostatného života.

Nástup vzniku RA může být zpočátku pomalý a hůře diagnostikovatelný. Z počátku se objevují symptomy, které předchází samotným projevům RA, jako je rychlý úbytek na váze, horečky, slabost a únava. Později se přidávají již kloubní problémy, do kterých lze zařadit ranní ztuhlost, omezení pohyblivosti, bolest a otoky drobných kloubů, a v některých případech lze pozorovat, že kůže na prstech je lesklá, hladká, bílá či narůžovělá. Zánět zhušťuje synoviální tekutinu, což může mít za následek destrukci chrupavky a kosti v kloubu. Šlachy a vazy, které udržují kloub se oslabují a vytahují. Kloub pak ztrácí svůj tvar i postavení. Pokud nezasáhne ošetřující lékař, kloubní problémy se budou stále zhoršovat a může dojít již ke zmíněné destrukci kostí a chrupavek. Později se nemoc rozšiřuje i do jiných oblastí v těle a může způsobovat oční vady a záněty, anémie či postihovat nervovou soustavu [11, 34].

### **3.5 Diagnostika revmatoidní artritidy**

Pro určení diagnózy onemocnění je důležitá rodinná anamnéza a trvání klinických příznaků po dobu nejméně 6 týdnů. Další kritéria jsou ranní ztuhlost, artritida ve 3 malých

kloubech a více, přítomnost revmatoidních uzlů, zvýšené zánětlivé markery, pozitivní rentgenový nález a sérologické abnormality jako jsou pozitivní laboratorní testy na autoprotilátky [11, 36].

U podezření na revmatoidní artritidu je důležité vyšetřit autoprotilátky jako jsou revmatoidní faktor a především protilátky proti citrulinovaným proteinům (anti-CCP). Anti-CCP protilátky se vyskytují u většiny pacientů s RA a proto jsou specifické především pro RA. V malém množství se vyskytují také u SLE, Sjörgenova syndromu a psoritické artritidy. U pacientů je lze nalézt v časném stádiu nemoci, kdy pacient často ještě nepocítuje klinické příznaky typické pro RA. Anti-CCP jsou skupina autoprotilátek, které vytváří imunitní systém pacienta s RA proti proteinům obsahujícím citrulin. Citrulin je tzv. “nestandardní” aminokyselina. To znamená, že není inkorporována do proteinů během translace. Může však vznikat posttranslační modifikací argininu, a to působením enzymu peptidylarginin deaminázy (PAD). PAD se přirozeně vyskytuje intracelulárně v inaktivní formě. Pokud dojde ke zvýšení koncentrace extracelulárního  $Ca^{2+}$ , dojde k aktivaci PAD. K této změně dochází při poškození buněčné stěny, při diferenciaci buněk, při zánětlivých reakcích nebo při buněčné apoptóze a stárnutí buněk. Aktivovaný enzym PAD mění v různých proteinech (v histonech, fibrinu, vimentinu,  $\alpha$ -enoláze aj.) arginin na citrulin. Takto pozměněné proteiny jsou poté zpracovány imunitním systémem. Za vhodných podmínek dochází k produkci protilátek proti citrulinovaným peptidům. Citrulin je zabudován do proteinů podílejících se na stavbě kloubu. Vyšetření na přítomnost autoprotilátek se provádí pomocí krevních testů. Protilátky proti CCP jsou převážně třídy IgG1 a mají 96% specifickou oproti RF, který má kolem 67 %. Navíc se RF může vyskytovat také u starších osob bez AO nebo u pacientů s jinými autoimunitními a infekčními nemocemi [23, 36].

RF jsou autoprotilátky, které reagují s Fc částí lidského IgG. Vlastní RF může být třídy IgA, IgM, IgG, IgD i IgE. Autoprotilátky napadají zdravou tkáň a způsobují záněty kloubu a tím mohou vyvolat vznik RA. Nacházejí se v synoviálních membránách postižených kloubů. Revmatoidní faktor určuje především míru poškození. Čím vyšší je hodnota, tím je i vyšší míra poškození tkání. Fyziologické hodnoty RF jsou do 25 IU/ml. Od 25–50 IU/ml jsou lehce zvýšené hodnoty, od 51–100 IU/ml jsou hodnoty brány jako zvýšené a vysoké hodnoty jsou nad 100 IU/ml. RF se nejčastěji hodnotí ze séra pacienta. Dále lze vyšetření provádět také ze synoviální tekutiny a ze serózních výpotků [11].

Dalším vyšetřením je přítomnost C-reaktivního proteinu. Řadí se mezi pozitivní reaktanty akutní fáze, což jsou biomarkery zánětlivého procesu v organismu. Produkují ho buňky jater (hepatocyty) na základě působení TNF-alfa, interferonu-gama a interleukinu 1 a 6. Reaguje s C-polysacharidem buněčné stěny bakterie *Streptococcus pneumoniae*. Má schopnost vazby na buněčné membrány a bakteriální stěny a zvyšuje tak fagocytózu buněk. Fyziologické hodnoty koncentrace CRP jsou 0-10 mg/l. Hodnoty při akutním zánětu mohou být až 1000x vyšší než fyziologické hodnoty. Ovšem z výzkumů vyplývá, že 30 – 40 % pacientů má hladiny reaktantů akutní fáze v normálu [5, 36].

Často se vyšetřuje také sedimentace erytrocytů, která je ukazatelem akutního zánětu a u většiny pacientů s RA je zvýšena. Toto vyšetření slouží k nepřímému stanovení množství fibrinogenu. Stanovuje se rychlost sedimentace erytrocytů v časovém limitu jedné hodiny [11, 36].

### **3.6 Léčba revmatoidní artritidy**

Léčebné metody u RA jsou individuální pro každého pacienta z důvodu rozdílné závažnosti či individuálních faktorů. Společným cílem léčby je navodit remisi, tedy návrat k původnímu fungování pacienta před vypuknutím nemoci. Pokud je nemoc v pokročilém stádiu a nelze navodit remisi, pak jsou důležitými faktory zmírnění bolesti, potlačení zánětu, zlepšení kvality života a zpomalení rentgenové progresy. Cvičení u RA se nedoporučuje, protože působí prozánětlivě. Vhodnější je při počátcích rozvoje RA klid na lůžku [37].

Léčba RA je komplexní a je sestavena z více druhů léčby. Mezi prvotní léčivé přípravky patří nesteroidní antirevmatika. Léky ulevují od bolesti, zmírňují otok a snižují ztuhlost kloubů. Mezi další léky lze řadit tzv. chorobu modifikující léky (DMARDs). Potlačují zánětlivou reakci, zpomalují průběh onemocnění a v některých případech ovlivňují také rentgenovou progresi. Nejvíce užívanými léky DMARD je Metotrexát, Leflunomid a Sulfasalazin. Další je léčba glukokortikoidy, které sice rychle a efektivně tlumí zánět, ale mají velké množství nežádoucích účinků. Tato léčba není vhodná pro dlouhodobé užívání [11, 37].

Biologická léčba znamenala přelom v terapii RA. Umožnila zásadní změny stavu pacienta. Tento druh léčby je však finančně nákladný a může být doprovázen vedlejšími nežádoucími účinky. V biologické terapii se pracuje s TNF-alfa, kdy jeho neutralizace vede ke snížení aktivity RA. Inhibice TNF-alfa se provádí pomocí monoklonálních protilátek proti TNF-alfa. Jiný způsob inhibice TNF-alfa je založen na podání solubilního receptoru p75, který

se nazývá Etanercept. Nástup účinku je obvykle velmi rychlý a účinný. Pokud nezabírá ani jedna z výše uvedených metod, je jedním z posledních pokusů o zmírnění bolesti chirurgický zákrok. Mezi typy chirurgických zákroků patří synovektomie (odstranění synoviální tkáně), vyčištění kloubu, vyrovnání nebo úplná výměna kloubu [11, 37].

## 4 ZÁVĚR

Autoimunita a primární imunodeficiencie byly dříve považovány za vzájemně se vylučující poruchy imunity. Na základě poznatků o mechanismech imunitního systému, genetických defektech a rizikových faktorech byly lépe pochopeny vztahy mezi autoimunitními onemocněními a primárními imunodeficiencemi.

U revmatoidní artritidy bylo zjištěno, že rizikové faktory pro rozvoj tohoto onemocnění existují ve stejných genech jako mutace, které vedou k rozvoji PID. Lze se domnívat, že vady jednoho genu mohou způsobit autoimunitní onemocnění a zároveň defekty tohoto genu vedou k častým infekcím a mohou rozvíjet vznik primární imunodeficiencie. Nelze ovšem zcela potvrdit, zda se rozvoj primární imunodeficiencie objeví u všech pacientů s mutací konkrétních genů. Lze však obecně říci, že výskyt komplikací souvisejících s PID je u pacientů s AO poměrně běžný. Z tohoto důvodu by měli být vždy zahájeny příslušné diagnostické a terapeutické postupy zahrnující především genetické testy u všech pacientů s AO. Mohlo by se tak předejít rozvoji PID a s ní spojenými komplikacemi.

V budoucnu by se díky těmto poznatkům mohly zahájit molekulární terapie, které by dokázaly léčit autoimunitní onemocnění a imunodeficienci současně.

## 5 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] NICHOLSON, Lindsay B. The immune system. *Essays in Biochemistry* [online]. 2016, **60**(3), 275-301 [cit. 2021-5-18]. ISSN 0071-1365. doi:10.1042/EBC20160017
- [2] MODELL, Harold, William CLIFF, Joel MICHAEL, Jenny MCFARLAND, Mary Pat WENDEROTH a Ann WRIGHT. A physiologist's view of homeostasis. *Advances in Physiology Education* [online]. 2015, **39**(4), 259-266 [cit. 2021-5-18]. ISSN 1043-4046. doi:10.1152/advan.00107.2015
- [3] PEARCE, Lucie, Sean M. DAVIDSON a Derek M. YELLON. Does remote ischaemic conditioning reduce inflammation? A focus on innate immunity and cytokine response. *Basic Research in Cardiology* [online]. 2021, **116**(1) [cit. 2021-5-18]. ISSN 0300-8428. doi:10.1007/s00395-021-00852-0
- [4] BECERRA-RUIZ, Julieta Saráí, Celia GUERRERO-VELÁZQUEZ, Fernando MARTÍNEZ-ESQUIVIAS, Luz Andrea MARTÍNEZ-PÉREZ a Juan Manuel GUZMÁN-FLORES. Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss. *Oral Diseases* [online]. 2021 [cit. 2021-5-18]. ISSN 1354-523X. doi:10.1111/odi.13884
- [5] GORDON, Siamon. Phagocytosis: An Immunobiologic Process. *Immunity* [online]. 2016, **44**(3), 463-475 [cit. 2021-03-08]. ISSN 10747613. doi:10.1016/j.immuni.2016.02.026
- [6] TIAN, Zhigang, M. Eric GERSHWIN a Cai ZHANG. Regulatory NK cells in autoimmune disease. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2012, 206-215 [cit. 2021-03-07]. ISSN 0896-8411. doi:10.1016/j.jaut.2012.05.006
- [7] WANG, Xiaomeng, Wenwen YU, Hui LI, Jinpu YU, Xinwei ZHANG, Xiubao REN a Shui CAO. *Can the dual-functional capability of CIK cells be used to improve antitumor effects?* *Cellular Immunology* [online]. 2014, 287(1), 18-22 [cit. 2021-03-08]. ISSN 00088749. doi:10.1016/j.cellimm.2013.11.009

- [8] GODFREY, Dale Ian a ROSSJOHN, Jamie. New ways to turn on NKT cells. *Journal of Experimental Medicine* [online]. 2011, **208**(6), 1121-1125 [cit. 2021-03-07]. ISSN 1540-9538. doi:10.1084/jem.20110983
- [9] MÖCKEL, Tamara, Fabio BASTA, Julia WEINMANN-MENKE a Andreas SCHWARTING. B cell activating factor (BAFF): Structure, functions, autoimmunity and clinical implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Autoimmunity Reviews* [online]. 2021, **20**(2) [cit. 2021-5-18]. ISSN 15689972. doi:10.1016/j.autrev.2020.102736
- [10] WANG, Qin, Wen PAN, Yanan LIU, et al. Hepatitis B Virus-Specific CD8+ T Cells Maintain Functional Exhaustion after Antigen Reexposure in an Acute Activation Immune Environment. *Frontiers in Immunology* [online]. 2018, **9** [cit. 2021-03-11]. ISSN 1664-3224. doi:10.3389/fimmu.2018.00219
- [11] DEANE, Kevin D. a V. Michael HOLERS. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis & Rheumatology* [online]. 2021, **73**(2), 181-193 [cit. 2021-5-18]. ISSN 2326-5191. doi:10.1002/art.41417
- [12] LONGHI, Maria Serena, Giorgina MIELI-VERGANI a Diego VERGANI. Regulatory T cells in autoimmune hepatitis: an updated overview. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2021, **119** [cit. 2021-5-18]. ISSN 08968411. doi:10.1016/j.jaut.2021.102619
- [13] GRIMBACHER, Bodo, Klaus WARNATZ, Patrick F.K. YONG, Anne-Sophie KORGANOW a Hans-Hartmut PETER. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2016, **137**(1), 3-17 [cit. 2021-5-18]. ISSN 00916749. doi:10.1016/j.jaci.2015.11.004
- [14] MARSHALL, Jean S., Richard WARRINGTON, Wade WATSON a Harold L. KIM. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical*



- Immunology* [online]. 2018, **14**(S2) [cit. 2021-5-19]. ISSN 1710-1492.  
doi:10.1186/s13223-018-0278-1
- [15] LIANG, Wenjie a Julien DIANA. The Dual Role of Antimicrobial Peptides in Autoimmunity. *Frontiers in Immunology* [online]. 2020, **11** [cit. 2021-5-19]. ISSN 1664-3224. doi:10.3389/fimmu.2020.02077
- [16] HOPP, Russell J. Hypersensitivity Reactions: An Everyday Occurrence in Pediatric Allergy Clinics. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* [online]. 2020, **33**(1), 12-18 [cit. 2021-5-19]. ISSN 2151-321X. doi:10.1089/ped.2019.1109
- [17] DESAI, Maunil K. a Roberta Diaz BRINTON. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2019, 10 [cit. 2021-03-29]. ISSN 1664-2392. doi:10.3389/fendo.2019.00265
- [18] WANG, Lifeng, WANG Fu-Sheng a GERSHWIN M. Eric. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine* [online]. 2015, **278**(4), 369-395 [cit. 2021-04-01]. ISSN 09546820. doi:10.1111/joim.12395
- [19] CAMPBELL, Andrew W. *Autoimmunity and the Gut*. *Autoimmune Diseases* [online]. 2014, 1-12 [cit. 2021-03-31]. ISSN 2090-0422. doi:10.1155/2014/152428
- [20] ELFLEIN, John. Prevalence of diagnosed autoimmune conditions in selected countries as of 2019. In: Statista.com [online]. 2019 [cit. 2021-03-29].<https://www.statista.com/statistics/418328/diagnosed-autoimmune-conditions-prevalence-in-selected-countries/>
- [21] BESNARD, Marine, Francine PADONOU, Nathan PROVIN, Matthieu GIRAUD a Carole GUILLONNEAU. AIRE deficiency, from preclinical models to human APECED disease. *Disease Models & Mechanisms* [online]. 2021, **14**(2) [cit. 2021-5-11]. ISSN 1754-8403. doi:10.1242/dmm.046359

- [22] HOLOSHITZ, Joseph. A reciprocal HLA-Disease Association in Rheumatoid Arthritis and Pemphigus Vulgaris. *Frontiers in Bioscience* [online]. 2017, **22**(5), 909-919 [cit. 2021-5-19]. ISSN 10939946. doi:10.2741/4524
- [23] CHRISTEN, U. Pathogen infection and autoimmune disease. *Clinical & Experimental Immunology* [online]. 2019, 195(1), 10-14 [cit. 2021-03-30]. ISSN 00099104. doi:10.1111/cei.13239
- [24] HARRIS, John E. Cellular stress and innate inflammation in organ-specific autoimmunity: lessons learned from vitiligo. *Immunological Reviews* [online]. 2016, **269**(1), 11-25 [cit. 2021-5-19]. ISSN 01052896. doi:10.1111/imr.12369
- [25] MCCUSKER, Christine, Julia UPTON a Richard WARRINGTON. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* [online]. 2018, **14**(S2) [cit. 2021-5-19]. ISSN 1710-1492. doi:10.1186/s13223-018-0290-5
- [26] FISCHER, Alain, Johan PROVOT, Jean-Philippe JAIS, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2017, **140**(5), 1388-1393.e8 [cit. 2021-5-19]. ISSN 00916749. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.978
- [27] SCHMIDT, Reinhold E., Bodo GRIMBACHER a Torsten WITTE. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nature Reviews Rheumatology* [online]. 2018, 14(1), 7-18 [cit. 2021-7-12]. ISSN 1759-4790. doi:10.1038/nrrheum.2017.198
- [28] AMAYA-URIBE, Laura, Manuel ROJAS, Gholamreza AZIZI, Juan-Manuel ANAYA a M. Eric GERSHWIN. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2019, 99, 52-72 [cit. 2021-6-29]. ISSN 08968411. doi:10.1016/j.jaut.2019.01.011
- [29] HU, Yiping, Wenxiang CHENG, Wenhong CAI, Ye YUE, Jinchao LI a Peng ZHANG. Advances in research on animal models of rheumatoid arthritis. *Clinical*

- Rheumatology* [online]. 2013, **32**(2), 161-165 [cit. 2021-7-12]. ISSN 0770-3198.  
doi:10.1007/s10067-012-2041-1
- [30] ENTEZAMI, Pouya, David A. FOX, Philip J. CLAPHAM a Kevin C. CHUNG. Historical Perspective on the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Hand Clinics* [online]. 2011, **27**(1), 1-10 [cit. 2021-5-18]. ISSN 07490712. doi:10.1016/j.hcl.2010.09.006
- [31] LORA, Viviana, Lorenzo CERRONI a Carlo COTA. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *Italian Journal of Dermatology and Venereology* [online]. 2018, **153**(2) [cit. 2021-7-12]. ISSN 27848671. doi:10.23736/S0392-0488.18.05872-8
- [32] LU, Bing, Daniel H. SOLOMON, Karen H. COSTENBADER a Elizabeth W. KARLSON. Alcohol Consumption and Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Women: A Prospective Study. *Arthritis & Rheumatology* [online]. 2014, **66**(8), 1998-2005 [cit. 2021-5-18]. ISSN 23265191. doi:10.1002/art.38634
- [33] BEMIS, Elizabeth A., Jill M. NORRIS, Jennifer SEIFERT, et al. Complement and its environmental determinants in the progression of human rheumatoid arthritis. *Molecular Immunology* [online]. 2019, **112**, 256-265 [cit. 2021-7-13]. ISSN 01615890. doi:10.1016/j.molimm.2019.05.012
- [34] SCHERER, Hans Ulrich, Thomas HÄUPL a Gerd R. BURMESTER. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2020, **110** [cit. 2021-5-18]. ISSN 08968411. doi:10.1016/j.jaut.2019.102400
- [35] BALDOVINO, Simone, Davide MONTIN, Silvana MARTINO, Savino SCIASCIA, Elisa MENEGATTI a Dario ROCCATELLO. Common variable immunodeficiency: Crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* [online]. 2013, **12**(8), 796-801 [cit. 2021-7-13]. ISSN 15689972.  
doi:10.1016/j.autrev.2012.11.003
- [36] LITTLEJOHN, Emily A. a Seetha U. MONRAD. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice* [online]. 2018, **45**(2), 237-255 [cit. 2021-7-13]. ISSN 00954543. doi:10.1016/j.pop.2018.02.010

- [37] ZACCA, E.R., M.C. AMEZCUA VESELY, P.V. FERRERO, et al. B cells from Patients with Rheumatoid Arthritis Show Conserved CD39-Mediated Regulatory Function and increased CD39 Expression After Positive Response to Therapy. *Journal of Molecular Biology* [online]. 2021, **433**(1) [cit. 2021-7-13]. ISSN 00222836. doi:10.1016/j.jmb.2020.10.021