

Úvod do imunológie a patogenéza vybraných autoimunitných ochorení.

MUDr. Richard Imrich, DrSc.

© MUDr. Richard Imrich, DrSc., 2016 Recenzent: doc. MUDr. Ing. RNDr. Peter Celec, DrSc., MPH.
Za odbornú stránku tejto publikácie zodpovedá autor. ISBN 978-80-223-4267-4

OBSAH

Predslov.....	5
Úvod.....	6
Imunitný systém	6
Imunitné orgány a imunitné bunky.....	6
Mechanizmy prirodzenej / vrodenej imunity.....	7
Bariéry	7
Zápal.....	8
Komplement.....	9
Fagocytóza.....	9
Mechanizmy špecifickej / získanej imunity.....	10
Antigén	10
MHC systém	10
Prezentácia antigénu.....	11
Imunitná odpoveď sprostredkovaná T lymfocytmi	11
B lymfocyty a tvorba protilátok.....	12
Imunodeficiencie	13
Hypersenzitivita.....	16
Autoimunita.....	18
Transplantačné reakcie	21
Multifaktorový prahový model RA.....	22
Interakcie faktorov v patogenéze RA	22
Rozšírenie modelu na iné autoimunitné ochorenia.....	23
Multifaktorová patogenéza autoimunity z evolučného hľadiska	23
Stručný prehľad sledovaných ochorení.....	24
Reumatoidná artritída.....	24
Systémová skleróza	25
Psoriatická artritída.....	25
Ankylozujúca spondylitída.....	26
Primárny Sjögrenov syndróm.....	26
Autoimunitná autonómna gangliopatia	27
Prehľad súčasného stavu problematiky.....	28
Imunopatogenéza RA.....	28

Stres a T bunková imunita.....	28
Neuroendokrinné mechanizmy a autoimunita	29
Os hypotalamus-hypofýza-nadoblička	30
Autonómny nervový systém	31
Laktotropná a somatotropná os.....	32
Metabolické dôsledky chronického zápalu	33
HPA os.....	34
Autonómny nervový systém.....	37
Laktotropná a somatotropná os.....	39
Metabolické dôsledky chronického zápalu	43
Zoznam skratiek	46
Literatúra.....	49

PREDSLOV

Predkladaný učebný text predstavuje úvod do imunológie a problematiky niektorých autoimunitných ochorení hlavne chronických zápalových ochorení spojiva ako je reumatoidná artritída. Tento učebný text zahŕňa aktuálne výsledky základného a klinického výskumu. Cieľom textu je priblížiť poslucháčom LFUK prístupnou formou komplexnosť fungovania imunitného systému jeho hlavné úlohy v udržiavaní homeostázy organizmu ako aj jeho interakcie s neuroendokrinným systémom. Porucha týchto delikátnych vzťahov je veľmi pravdepodobne spoluzodpovedná za rozvoj autoimunitných ochorení. Zároveň ďakujem recenzentovi doc. MUDr. Ing. RNDr. Petrovi Celecovi, DrSc., MPH za odborné posúdenie učebného textu.

Richard Imrich

ÚVOD

IMUNITNÝ SYSTÉM

Imunitný systém možno chápať ako súčasť neuroendokrinnno-imunitného supersystému, ktorý sa v spolupráci s nervovým a endokrinným systémom podieľa na udržiavaní integrity jedinca a zabezpečuje prispôsobivosť meniacemu sa vnútornému aj vonkajšiemu prostrediu. Jeho hlavnou funkciou v tomto systéme je eliminácia jednak vonkajších škodlivých činiteľov ako sú mikroorganizmy, toxíny, chemické látky, ale aj vnútorných faktorov, akými sú nádorové bunky, poškodené, odumreté či vírusom napadnuté bunky jedinca. Za normálnych podmienok je funkcia imunity nevyhnutná a prospešná pre organizmus. Avšak za stavov jeho nedostatočnej alebo nadmernej reaktivity sa imunitný systém podieľa na patogeneze širokého spektra ochorení.

Medzi hlavné vlastnosti imunitného systému patrí:

- 1) schopnosť rozpoznať vlastné štruktúry od nevlastných alebo zmenených vlastných štruktúr
- 2) pamäť, ktorá umožňuje pohotovú reakciu pri opakovanom strete s cudzorodým agens
- 3) schopnosť špecificky reagovať na istú štruktúru
- 4) schopnosť reagovať nešpecificky na rozmanité spektrum cudzorodých štruktúr

Vrodená imunita zabezpečuje ochranu proti rôznym patogénom, je nešpecifická a má rýchly nástup. Získaná imunita je naopak špecifická pre daný patogén, jej aktivácia vyžaduje určitý čas a vedie k vzniku pamäťovej informácie. Na oboch typoch sa podieľajú rôzne bunkové ako aj humorálne komponenty imunitného systému a deje nešpecifickej imunity vedú k aktivácii špecifickej imunity a naopak.

IMUNITNÉ ORGÁNY A IMUNITNÉ BUNKY

Imunitný systém anatomicky pozostáva zo vzájomne prepojenej siete lymfatických orgánov, tkanív a buniek. Podporným tkanivom buniek imunitného systému je retikuloendotelový systém, ktorý nie je len pasívnym nosičom, ale aktívne sa zapája do funkcie imunitných buniek. Imunitné bunky – leukocyty sa nachádzajú v cirkulácii, usídlené sú v lymfatických orgánoch ako aj v extravaskulárnom priestore.

Leukocyty sa tradične delia na niekoľko hlavných typov: neutrofil, eozinofil, bazofil, lymfocyt, monocyt a dendritická bunka. Prvé tri menované sa súhrnne označujú ako granulocyty na základe

prítomnosti špecifických cytoplazmatických granúl. Neutrofilny, ktoré tvoria 50-70% všetkých leukocytov, sú z cirkulácie schopné migrovať a infiltrovať periférne tkanivá. Tento proces je riadený prostredníctvom chemotaktických signálnych molekúl uvoľňovaných poškodeným tkanivom. Neutrofilny sú fagocytujúce bunky, ktoré zabezpečujú hlavne pohltienie baktérií či iných cudzorodých antigénov. Eozinofilné granulocyty sa podieľajú na alergických reakciách a majú cytotoxickú schopnosť. Bazofily sú schopné vylučovať zo svojich granúl viacero zápalových mediátorov ako sú vazodilatátor histamín alebo niektoré cytokíny akútnej fázy zápalu podieľajúce sa na alergických reakciách a ďalších imunitných procesoch. Cirkulujúce monocyty sú prekurzormi makrofágov, ktoré sú hlavnými fagocytujúcimi bunkami v periférnych tkanivách. Na rozdiel od neutrofilov, makrofágy fagocytujú aj iné bunky napríklad odumreté erytrocyty či neutrofilny. Lymfocyty sa nachádzajú hlavne v lymfatických orgánoch, pričom v cirkulácii je iba asi 5% z celkového počtu lymfocytov. Makrofágy ako aj dendritické bunky úzko spolupracujú pri riadení špecifickej imunitnej odpovede prezentáciou antigénov lymfocytom.

Vzájomné prepojenie lymfatických orgánov s periférnymi tkanivami je zabezpečené lymfatickými cievami odvádzajúcimi prebytočnú intersticiálnu tekutinu tkanív, ktorá sa nedostala späť do krvných kapilár. Opuch tkaniva, ktorý jedným z charakteristických príznakov zápalu, vzniká zvýšeným prísunom tekutiny do interstícia alebo blokováním odtoku lymfy lymfatickými cestami. Tekutina v lymfatických cievach, označovaná ako lymfa, je transportovaná z tkanív do regionálnych lymfatických uzlín. Touto cestou sa dostávajú cudzorodé patogény napr. baktérie, ktoré vnikli do tkaniva cez porušené prirodzené bariéry do regionálnych lymfatických uzlín. Patogény, ktoré unikli tkanivovým makrofágom sú fagocytované v lymfatických uzlinách, kde sú ďalej spracované a prezentované lymfocytom zabezpečujúcim špecifickú imunitnú odpoveď.

Kostná dreň je miestom tvorby časti imunitných buniek hlavne granulocytov, monocytov a lymfocytov. Priamo v kostnej dreni dozrievajú B lymfocyty, z ktorých sa po aktivácii a diferenciacii stávajú plazmatické bunky schopné tvorby protilátok. Naopak T lymfocyty dozrievajú v týmuse, kde dochádza k procesu pozitívnej selekcie autoreaktívnych T lymfocytov. Autoreaktívne T lymfocyty sú schopné reagovať s vlastnými antigénmi a ich likvidácia apoptózou je fundamentálnym procesom zabezpečujúcim rozpoznanie vlastných a cudzorodých antigénov. Zo všetkých T lymfocytov preživa proces negatívnej selekcie iba asi 5% a tie neskôr migrujú do sekundárnych lymfatických orgánov ako slezina, lymfatické uzliny, tonzily, alebo Payerove plaky v čreve.

MECHANIZMY PRIRODZENEJ / VRODENEJ IMUNITY

BARIÉRY

Mechanické bariéry, akými sú neporušená koža a sliznice tvoria prvú prekážku pre mikroorganizmy zabráňujúcu ich preniknutiu. V prípade kože ide o pomerne spoľahlivú mechanickú obranu, sliznice majú obvykle menšiu hrúbku, veľkú plochu a sú mechanicky menej odolné, čo uľahčuje prienik a súčasne prostredie (vlhkosť, teplota) je vhodnejšie pre rast mikroorganizmov. Uplatňuje sa tu sekrécia hlienu v dýchacích cestách, tráviacom a urogenitálnom trakte, ktorý viaže a odnáša patogény z povrchu slizníc alebo produkcia tekutín (moču, slz), ktoré obmývajú sliznice. Na povrch membrán sú tiež vylučované látky, ktoré pôsobia antimikrobiálne (beta-defenzíny, lyzozým či kyseliny). Po prekonaní tejto prvej bariéry sa patogény najskôr stretávajú so zložkami vrodenej, nespecifickej imunity.

ZÁPAL

Zápal je komplexná reakcia organizmu na poškodenie, ktorá za normálnych podmienok vedie k likvidácii poškodenia a reparácii pôvodného tkaniva. Exogénne faktory vyvolávajúce zápal môžu byť infekcia, mechanická trauma, fyzikálne poškodenie (popálenie, radiácia), chemické poškodenie (poleptanie, toxíny) a zápal môže mať aj endogénny pôvod. Následná reakcia na takéto poškodenie vedie k dejom slúžiacim na odstránenie vyvolávajúceho agens, obmedzeniu rozsahu poškodenia, aktivácii následných imunitných reakcií a k reparácii tkaniva.

Na lokálnej úrovni sa klinicky prejavuje zápal piatimi klasickými príznakmi: 1) rubor – začervenanie 2) calor – teplo 3) tumor – opuch 4) dolor – bolesť 5) functio laesa – porucha funkcie. Za tieto príznaky sú zodpovedné deje počas zápalovej odpovede. Vazodilatácia, ktorá vedie k zvýšenému prekrveniu tkaniva, zvýšenie permeability kapilár, čo vedie k zvýšenému prestupu tekutiny a humorálnych faktorov do tkaniva a infiltrácia tkaniva imunitnými bunkami a ich aktivácia.

Na zápalovej reakcii sa podieľajú rôzne bunky a humorálne faktory imunitného systému. Chemickou signalizáciou mediátormi zápalu akými sú histamín a chemokíny z miesta poškodenia sa menia vlastnosti ciev v postihnutej oblasti vedúce k zvýšenému prietoku, expresii adhezívnych molekúl na endotelových bunkách (selektíny, integríny), čo umožňuje leukocytom adherovať na povrch endotelu s následnou extravazáciou do interstícia. Na začiatku zápalu prevládajú v bunkovom exudáte najmä neutrofilny, neskôr sú to hlavne monocyty a lymfocyty. Zvýšenou permeabilitou ciev sa do interstícia dostávajú zložky krvnej plazmy, ktoré majú tiež úlohu pri obrane proti infekcii a regulačnú funkciu. Ide hlavne o zložky komplementu, kiníny, koagulačné faktory a tiež imunoglobulíny.

KOMPLEMENT

Komplement je komplex proteínov nachádzajúcich sa v krvi, ktoré sú kaskádovito aktivované a slúži na nešpecifickú obranu organizmu, ale tiež aj na amplifikáciu špecifickej imunitnej odpovede. Zložky komplementu sa po aktivácii štiepia a vedú k vytvoreniu membrány atakujúceho komplexu, ktorý lyzuje napadnuté bunky. Komplement je považovaný za súčasť nešpecifickej imunitnej odpovede, avšak k jeho aktivácii môže dochádzať aj špecifickou protilátkou. Existujú viaceré cesty aktivácie komplementu. Klasická cesta aktivácie je iniciovaná IgM alebo IgG protilátkami. Alternatívna cesta nevyžaduje prítomnosť protilátok a vedie priamo k nešpecifickej a okamžitej väzbe komplementu s následnými reakciami na povrch patogénov. Lektínová cesta je aktivovaná manózou na povrchu patogénov a tiež nevyžaduje špecifické protilátky. Okrem vzniku membrány atakujúceho komplexu, vzniká pri štiepení zložiek komplementu množstvo fragmentov s významnými úlohami pri regulácii imunitnej reakcie. Ide hlavne o chemotaktickú funkciu a aktiváciu ostatných buniek imunitného systému.

FAGOCYTÓZA

Fagocytóza je proces, pri ktorom bunka pohltí iný patogén, zvyčajne baktériu, inú odumretú bunku alebo jej zvyšky nachádzajúcu sa v blízkosti fagocytujúcej bunky. Fagocytóza je jedným zo základných procesov nešpecifickej obrany. Medzi bunky imunitného systému, ktoré sú schopné fagocytózy patria neutrofil, monocyt, makrofág, dendritická bunka a mastocyt. Tieto bunky sa nazývajú profesionálne fagocyty. Fagocytujúce bunky migrujú do miesta infekcie alebo poškodenia prostredníctvom chemotaxie. Kontakt medzi pohlcovanou časticou alebo bunkou môže byť sprostredkovaný špecifickými receptormi na povrchu fagocytujúcej bunky. Medzi najdôležitejšie receptory sprostredkujúce fagocytózu patria opsonínové receptory, toll-like receptory, receptory pre komplement a receptory pre IgG protilátky. Po naviazaní patogénu na fagocytujúcu bunku prostredníctvom týchto receptorov dochádza k jeho pohlteniu a uzavretiu v tzv. fagozóme.

Vo vnútri fagocytujúcej bunky sa fagozóm spojí s granulami, ktoré obsahujú degradačné a toxické enzýmy a vzniká fagolizozóm. Vo fagolizozóme prebieha usmrtenie baktérie a degradácia fagocytovaného materiálu. Tvorba toxických molekúl a látok v týchto granulách môže byť závislá od kyslíka. Najdôležitejšími enzýmami závislými od kyslíka sú superoxiddizmutáza a myeloperoxidáza. Superoxiddizmutáza tvorí zo superoxidu vysoko reaktívne molekuly ako hydrogénperoxid, singletový kyslík alebo hydroxylové radikály. Skupinu látok, ktoré nie sú priamo závislé od tvorby kyslíkových radikálov tvoria enzýmy patriace do skupiny proteáz alebo hydrolytických enzýmov. Laktoferín je

baktericídny proteín, ktorý sa okrem toxických granúl fagocytov nachádza aj v materskom mlieku, slzách, slinách a v iných slizničných hlienoch. Špeciálnym prípadom fagocytózy je sekrécia mikrobicídneho oxidu dusnatého (NO) extracelulárne do okolia bunky. Fagocytujúce bunky tvoria aj ďalšie cytotoxické cytokíny napr. TNF-alfa, ktoré spúšťajú apoptózu cieľových buniek ako aj iné signálne molekuly, ktoré atrahujú do miesta zápalu ďalšie imunitné bunky.

MECHANIZMY ŠPECIFICKEJ / ZÍSKANEJ IMUNITY

ANTIGÉN

Antigén je látka, ktorá má schopnosť navodiť špecifickú imunitnú odpoveď. Chemicky sú antigény zvyčajne proteíny alebo polysacharidy. Naopak lipidy a nukleové kyseliny sa stávajú antigénnymi zvyčajne až keď sú spojené s proteínom alebo polysacharidom. Miesto, ktoré je na molekule antigénu špecificky rozpoznávané nazývame determinant, alebo epitop. Ide o fragment, ktorý je viazaný na molekulu hlavného histokompatibilného komplexu (MHC) a prezentovaný T lymfocytu, alebo je schopný špecifickej väzby na väzbovom mieste protilátky. Pre normálnu funkciu imunitného systému je dôležité, aby imunitné bunky vedeli rozpoznať vlastné a cudzorodé antigény. Autoimunitné ochorenia vznikajú, ak organizmus reaguje na vlastné antigény. Z hľadiska pôvodu možno antigény rozdeliť na exogénne, endogénne a autoantigény. Exogénne substancie sú pohlcované fagocytózou alebo endocytózou antigén prezentujúcimi bunkami. Po ich natrávení vo vnútri antigén prezentujúcich buniek sú antigény viazané na molekulu MHC triedy II a prezentované pomocným T lymfocytom. Endogénne antigény, ktoré pochádzajú predovšetkým z vlastných buniek poškodených, odumretých, napadnutých vírusmi alebo baktériami sú prezentované po väzbe na MHC triedy I cytotoxickým T lymfocytom. Autoantigény vznikajú, ak je porušená schopnosť tolerovať vlastné antigény, čím dochádza k rozvoju autoimunitného ochorenia.

MHC SYSTÉM

Hlavný histokompatibilný komplex – major histocompatibility complex (MHC) je veľká oblasť genómu lokalizovaná na chromozóme 6, ktorá kóduje množstvo proteínov nevyhnutných pre imunitné funkcie. Oblasť MHC je rozsiahla a delí sa na tri regióny, označované ako trieda I, II a III. Molekuly pochádzajúce z oblasti I kódujú jednak väzbové proteíny pre peptidové fragmenty, ktoré sú prezentované cytotoxickým T lymfocytom, ako aj ďalšie proteíny zúčastňujúce sa na spracovaní antigénov. Väzbové proteíny MHC triedy I sú prítomné na povrchu všetkých jadrových buniek

organizmu. Proteíny triedy II sú naopak prítomné iba na antigén prezentujúcich bunkách a ich hlavnou úlohou je viazať peptidové fragmenty prezentované pomocným T lymfocytom. Proteíny MHC triedy III sú ďalšie dôležité komponenty imunitného systému ako napr. cytokíny alebo súčasti komplementu. Molekuly MHC sú preto kľúčové pri rozpoznávaní vlastných a cudzorodých antigénov ako aj funkcii imunitného systému.

U človeka tieto proteíny označujeme aj ako antigény ľudských leukocytov – human leukocyte antigen (HLA). Medzi MHC triedy I: HLA-A, HLA-B, HLA-C a medzi MHC triedy II patria: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. Pre každý zo spomenutých antigénov existuje väčšie množstvo aliel (desiatky až stovky) a u každého jedinca dochádza k jedinečnej kombinácii týchto génov, ktorá vedie k vysokej rozmanitosti. Táto rozmanitosť je základom rozpoznávania vlastných a nevlastných štruktúr, keďže imunitný systém je naučený počas vývinu rozpoznávať kombináciu vlastných HLA a tiež rozmanitosti imunitnej odpovede na rovnaký podnet u rôznych jedincov.

PREZENTÁCIA ANTIGÉNU

Aktivácia T lymfocytov prebieha prostredníctvom kontaktu s antigén prezentujúcimi bunkami ako sú dendritické bunky a makrofágy. Dendritické bunky prichádzajú v periférnych tkanivách do kontaktu s antigénmi, ktoré potom v lymfatických orgánoch prezentujú T lymfocytom. V antigén prezentujúcich bunkách je antigén upravený a následne prezentovaný na ich povrchu naviazaný na molekulu hlavného histokompatibilného komplexu (MHC). Antigén prezentujúce bunky sa tak pri súčasnej expresii rôznych kostimulačných molekúl stávajú silnými stimulátormi naivných T buniek. Pri interakcii T bunka/antigén prezentujúca bunka dochádza ku kontaktu antigénu naviazaného na molekulách MHC II triedy s T bunkovým receptorom a aktivačný signál je uvoľnený dovnútra T lymfocytu. Lymfocyt vstúpi do G1 fázy bunkového cyklu (aktivačná fáza) a exprimuje na svojom povrchu ďalšie molekuly, čo vedie k zvýšeniu expresie kostimulačných molekúl na povrchu antigén prezentujúcej bunky. Kostimulačné molekuly sa viažu na CD28 na T lymfocyte a táto väzba vyvoláva uvoľnenie druhého signálu do T lymfocytu, ktorý spúšťa kaskádu aktivačných dejov ako napríklad proliferáciu T lymfocytov a expresiu antiapoptotického proteínu Bcl2. V prípade absencie druhého signálu sa T lymfocyty stávajú anergické a následne podliehajú apoptóze.

IMUNITNÁ ODPOVEĎ SPROSTREDKOVANÁ T LYMFOCYTMÍ

Aktiváciou T lymfocytov antigén prezentujúcou bunkou dochádza k ich proliferácii a tvorbe klonu tzv. cytotoxických T lymfocytov, ktoré zabezpečujú ochranu proti danému intracelulárnemu patogénu. Cytotoxické T lymfocyty migrujú do miesta zápalu, kde produkujú cytotoxické perforíny. Po kontakte so špecifickým antigénom ostáva časť klonu T lymfocytov v podobe pamäťových T lymfocytov k dispozícii pre rýchlu aktiváciu imunitnej odpovede v budúcnosti. Po aktivácii T lymfocytov vznikajú aj ich ďalšie typy buniek hlavne pomocné T lymfocyty, ktorých špecifické podtypy stimulujú tvorbu cytotoxických lymfocytov (typ 1) alebo aktiváciu B lymfocytov (typ 2) s následnou tvorbou protilátok alebo supresorové T lymfocyty, ktoré naopak potláčajú kaskádu aktivácie T lymfocytov.

Imunitná odpoveď sprostredkovaná T lymfocytmi je dôležitá pri likvidácii buniek napadnutých vírusmi alebo intracelulárnymi baktériami ako aj nádorových buniek.

B LYMFOCYTY A TVORBA PROTILÁTK

B lymfocyty majú významnú úlohu v tzv. humorálnom type imunity charakterizovanej tvorbou protilátok, ktoré plazmatické B lymfocyty tvoria po aktivácii. B lymfocyty sa vyvíjajú v kostnej dreni a neskôr dozrievajú v slezine. Jedným z najdôležitejších procesov počas vývoja B lymfocytov je preskupovanie úsekov génov kódujúcich variabilné úseky protilátok, ktoré sú základom unikátnosti protilátky tvorenej každým z B lymfocytov. Zrelé ale neaktívne B lymfocyty sa nachádzajú v cirkulácii a v lymfatických orgánoch až do momentu aktivácie. Existuje viacero spôsobov aktivácie B lymfocytov. Najčastejšie je aktivátorom B lymfocytov pomocný T lymfocyt typu 2, ktorý bol pred tým v kontakte s antigén prezentujúcou bunkou. Vzájomný kontakt je zabezpečený prostredníctvom antigénu, ktorý je prezentovaný na MHC molekule triedy II T lymfocytu a ktorý je rozpoznávaný B lymfocytom. Druhý kontakt je zabezpečený koreceptorom CD40 s jeho ligandom CD40L na T lymfocyte. Okrem priameho kontaktu prostredníctvom MHC a CD40L receptorov je dôležitá aj produkcia interleukínov 2, 4 a 5 pomocným T lymfocytom, ktoré zabezpečujú aktiváciu B lymfocytu. Druhým spôsobom aktivácie B lymfocytu je priamy kontakt s antigénom alebo antigén prezentujúcou bunkou, ktorý vedie k premosteniu B bunkových receptorov na povrchu B lymfocytu. Aktiváciou B lymfocytu dochádza k jeho proliferácii a diferenciacii homogénneho klonu tzv. plazmatických B lymfocytov, ktorý je charakteristický tvorbou protilátky špecifickej proti rozpoznávanému antigénu.

Špecifické protilátky, ktoré sa dostávajú do cirkulácie významne zosilňujú imunitnú odpoveď a zároveň poskytujú ochranu pri opakovanom kontakte organizmu s patogénom. Samotné plazmatické bunky majú relatívne krátku životnosť, avšak malá časť klonu buniek pretrváva v lymfatických orgánoch ako pamäťové B lymfocyty pripravené obnoviť tvorbu protilátky rýchlejšie ako pri prvom kontakte s patogénom.

Protilátky sú komplexné proteíny schopné špecifickej väzby na iné proteíny zložené z dvoch identických ľahkých a dvoch identických ťažkých proteínových reťazcov. Špecificita každej protilátky k určitej proteínovej štruktúre je daná sekvenciou aminokyselín vo variabilných oblastiach ťažkých reťazcov. Variabilné oblasti sú zložené z troch hlavných segmentov označovaných ako V, D a J, ktoré sú počas dozrievania B lymfocytov náhodne rekombinované. Väzbou protilátky na stenu baktérie alebo vírusu, alebo cudzorodého proteínu v tele dochádza k ich opsonizácii čiže k označeniu, ktoré uľahčí rozpoznanie týchto patogénov fagocytmi. Protilátky patria do veľkej rodiny imunoglobulínov (Ig), teda obranných glykoproteínov s protilátkovou aktivitou. Na základe štruktúry a funkcie sa protilátky delia do tried IgG, IgM, IgA, IgD a IgE. Najčastejším typom v cirkulácii sú protilátky typu IgG, ktoré vznikajú pri odpovedi na proteínové antigény. Ich polčas rozpadu v krvi je niekoľko mesiacov až rokov, preto zabezpečujú dlhodobú ochranu po prebehnutnej imunitnej odpovedi. Protilátky IgM vznikajú pri odpovedi na polysacharidové antigény, vznikajú rýchlejšie avšak majú kratší polčas rozpadu. Význam protilátok IgA a IgD nie je úplne jasný, IgA sa zúčastňujú pri slizničnej obrane. Protilátky IgE sú najmenej zastúpené v cirkulácii a majú význam pri reakciách proti parazitom a pri alergických reakciách.

IMUNODEFICIENCIE

Imunodeficiencie sú stavy, pri ktorých je porušená funkcia imunitného systému a dochádza k zníženej alebo chýbajúcej odpovedi na podnety. Podľa toho, ktorá zložka imunity je porušená, dochádza k rôznym prejavom týchto ochorení. Pri poruche tvorby protilátok prevažuje zvýšená vnímavosť na bakteriálne infekcie. Ide hlavne o časté infekcie dýchacích ciest a GIT. Pri defekte bunkovej imunity sú okrem bakteriálnych infekcií časté vírusové a mykotoxické infekcie. Postihnuté bývajú respiračný trakt, GIT a koža. Pri defekte fagocytózy je častý výskyt hnisavých infekcií a abscesov spôsobených hlavne baktériami.

Podľa pôvodu delíme imunodeficiencie na primárne (dedičné) spôsobené genetickým defektom a sekundárne (získané) vznikajúce počas života pôsobením rozličných faktorov.

Primárne imunodeficiencie sa delia na niekoľko skupín:

1) Kombinované T a B bunkové imunodeficiencie

Sú spôsobené poruchou T aj B lymfocytov, objavujú sa v skorom veku a vedú k častým a ťažko terapeuticky zvládnuteľným infekciám. T – B + SCID (severe combined immunodeficiency) – ťažká kombinovaná imunodeficiencia je charakteristická najmä znížením počtu T lymfocytov a

imunoglobulínov a normálnym počtom B lymfocytov, ktoré však nie sú aktivované. Spôsobujú ju defekty α -reťazca receptora pre IL-2 (a iné cytokíny), Janusovej kinázy 3 a niektoré ďalšie genetické poruchy. T – B – SCID je charakterizovaná znížením počtu T aj B lymfocytov a imunoglobulínov a spôsobuje ju hlavne deficit adenozindeaminázy (ADA). Dochádza k poruche metabolizmu purínov a toxické metabolity inhibujú proliferáciu lymfocytov. Pacienti so SCID sa bez liečby nedožívajú viac ako 1 rok života. Terapeuticky je možné zrestaurovať funkciu imunitného systému transplantáciou kostnej drene od vhodného darcu. U niektorých porúch boli čiastočne úspešné pokusy o génovú terapiu, avšak došlo tu k vyššiemu výskytu leukémii po terapii. Deficiencia purínnukleozidfosforylázy (PNP) spôsobuje tiež poruchu metabolizmu purínov a vedie k poklesu počtu T lymfocytov, zníženiu imunoglobulínov, ale aj anémii a neurologickým defektom. Medzi ďalšie imunodeficiencie tejto skupiny patria deficity v rôznych enzýmoch a molekulách regulujúcich špecifickú imunitnú odpoveď: DNA ligáza IV, CD40 ligand, CD40, CD3 α , CD8, ZAP-70, HLA I, HLA II

2) Predominantne protilátkové deficiencie

Patria sem poruchy s výrazným znížením všetkých izotypov protilátok a B lymfocytov, ako je napríklad deficit Brutonovej kinázy (Btk). Ďalej poruchy so znížením aspoň 2 izotypov protilátok, ale s normálnym/mierne zníženým počtom B buniek, ako je CVID (common variable immunodeficiency) – bežná variabilná imunodeficiencia spojená s vyšším výskytom infektov, ale s relatívne dobrou prognózou. U porúch s výraznou redukciou IgG a IgA, ale normálnymi/vyššími IgM dochádza k poruche prepnutia produkcie protilátok z IgM typu na iné typy. Poruchy s deficitom jedného izotypu alebo reťazca Ig sú pomerne bežné a spôsobujú vyššiu náchylnosť na infekcie, ale často bývajú aj asymptomatické. Najbežnejšou je selektívna deficiencia IgA, ktorá môže spôsobovať častejšie infekcie GIT a spája sa s vyšším výskytom autoimunitných a alergických ochorení. Opatrnosť treba dávať pri terapii imunoglobulínmi a transfúziach, kde podanie prípravku s obsahom IgA môže viesť k anafylaktickému šoku.

3) Iné dobre definované syndrómy

Wiskott-Aldrichov syndróm je dedičné ochorenie, pri ktorom nachádzame progresívny úbytok T lymfocytov a trombocytov, defekt IgM, prejavuje sa okrem poruchy imunity aj krvácaním, často vaskulitídou a glomerulonefritídou. Ataxia telangiektázia patrí medzi syndrómy s poruchou reparácie DNA, porušená je funkcia T buniek a produkcia protilátok, časté sú lymforetikulárne malignity, okrem toho sa objavuje ataxia (porucha koordinácie pohybu) a teleangiektázie (rozšírenie malých ciev) na slizniciach a koži. DiGeorgeov syndróm patrí medzi defekty týmusu. Spolu s hypopláziou až apláziou týmusu sa vyskytujú anatomické abnormality tváre, srdca a hypoparatyreoidizmus.

4) Choroby imunitnej dysregulácie

U tejto skupiny býva porušená regulácia funkcií imunitného systému. Patrí sem napríklad Chédiak-Higashiho syndróm, kde popri albinizme a neuropatii je porušená funkcia lyzozómov, prejavujúca sa náchylnosťou na infekcie.

5) Vrodené defekty fagocytózy

Postihujú procesy fagocytózy hlavne v neutrofiloch. Môže byť postihnutý vývoj neutrofilov, chemotaxia, adhézia, usmrcovanie alebo signalizácia. Chronická granulomatózna choroba – CGD (chronic granulomatous disease) sa prejavuje náchylnosťou k bakteriálnym infekciám vedúcim k pneumóniam, abscesom, osteomyelitíde, bakteriémii. Je spôsobená poruchou usmrcovania pohltých mikroorganizmov, keď nedochádza k tvorbe reaktívnych foriem kyslíka. LAD (leukocyte adhesion deficiency) – syndróm deficiencie leukocytovej adhézie, zapríčiňuje poškodenie funkcie adhezívnych molekúl, čo vedie k poruche chemotaxie leukocytov do miesta zápalu.

6) Deficiencie komplementu

Môžu postihovať ktorúkoľvek zložku komplementového systému, Deficit C1, C2, C4 býva okrem zníženia lytickej aktivity spojený s poruchou odstraňovania imunokomplexov a príznaky môžu byť podobné SLE. Deficit C3 sa prejavuje pyogénnymi infekciami. Deficit C5-9 spôsobuje defekt membrány atakujúceho komplexu a zníženie lytickej aktivity a vedie k častejším infekciám baktériami (*Neisseria* sp.). Deficit C1 inhibítora vedie k spontánnej aktivácii komplementu a tvorbe anafylatoxínov (C3a, C4a, C5a), čo sa klinicky prejavuje ako hereditárny angioedém, pri ktorom vznikajú spontánne opuchy tváre, hrdla, GIT, kože. Opuch hrtanu môže byť až život ohrozujúci stav.

Primárne imunodeficiencie sa väčšinou prejavujú už od narodenia a spôsobujú zvýšenú náchylnosť jedinca na bežné ochorenia, alebo infekcie oportúnnymi mikroorganizmami. Niektoré spôsobujú iba ľahký defekt imunity a neovplyvňujú výrazne život jedinca, avšak závažné poruchy vedú často k smrti následkom infekčných ochorení už v prvých rokoch života. Terapia sa zameriava na zvládnutie infekcie antimikrobiálnymi preparátmi a suplementáciu chýbajúcich zložiek imunitného systému. V závažných prípadoch sa vykonáva transplantácia kostnej drene s náhradou defektných buniek imunitného systému bunkami vhodného darcu. U niektorých ochorení sa robia pokusy s génovou terapiou s cieľom nahradiť poškodený gén jeho funkčnou kópiou.

Sekundárne imunodeficiencie Sú vyvolané faktormi prostredia, akými sú: malnutícia, trauma, stres, terapia, chronické a malígne ochorenia. Pri týchto stavoch je porušená tvorba imunitných buniek alebo

ich funkcia. Po odstránení vyvolávajúcej príčiny (ak je to možné) sa funkcia imunitného systému obvykle vráti k norme.

HYPERSENZITIVITA

Normálna imunitná reakcia vedie k eliminácii škodlivých činiteľov. Ak je však táto reakcia voči exogénnym činiteľom neprimerane zvýšená a vedie až k poškodzovaniu jedinca, hovoríme o hypersenzitivite. U takéhoto jedinca dochádza k rôznym typom reakcií na bežne sa vyskytujúce antigény z prostredia. Podľa mechanizmu (a teda aj príznakov a priebehu) sa tieto reakcie rozdeľujú do niekoľkých skupín (delenie podľa Coombsa a Gella).

Typ I – včasná precitlivosť (alergia)

Je charakteristická okamžitou alergickou reakciou na antigén označovaný ako alergén. Pri prvom kontakte s alergénom u predisponovaných jedincov dochádza k senzitivizácii. Vznikajú IgE protilátky proti alergénu, ktoré sa viažu na povrch žírnych buniek a mastocytov. Po opakovanom kontakte s alergénom dochádza k uvoľneniu mediátorov z týchto buniek (histamín, leukotriény), ktoré sú zodpovedné za vznik príznakov. Vedú k zvýšeniu permeability kapilár, spazmu hladkej svaloviny bronchov. Najčastejšie sa prejavujú klinicky na koži (urtika) a dýchacích cestách (senná nádcha, astma), pri systémových prejavoch po vniknutí alergénov do obehu (uštipnutie hmyzom, parenterálne podanie liečiva) hovoríme o anafylaktických reakciách. Môžu to byť generalizovaná urtika, opuch jazyka a laryngu, bronchospazmus, dušnosť, bolesti brucha, vracanie, hnačka, tachykardia, výrazný pokles krvného tlaku až do šokového stavu (anafylaktický šok), ktorý môže mať až fatálne následky. Medzi najčastejšie alergény patria: peľ rastlín, jedy hmyzu, potraviny (orechy, vajcia), antibiotiká (penicilín), lokálne anestetiká. V príčinách vzniku sa predpokladá genetická predispozícia (často rodinný výskyt), ale dôležitá je tiež úloha prostredia. V rozvinutých krajinách je výskyt alergií vyšší ako v menej rozvinutých a tiež sa udáva vyšší výskyt v mestskom ako vo vidieckom prostredí.

Typ II – cytotoxická precitlivosť

Tento typ je závislý od protilátok, ktoré sú namierené proti antigénom na povrchu vlastných buniek. Môže sa jednať o autoantigény alebo cudzie antigény naviazané na povrch buniek. Po naviazaní

protilátok na povrch buniek sú tieto bunky terčom pre komplement a výkonné bunky imunitného systému, čo vedie k ich deštrukcii. Patria sem reakcie následkom izoimunizácie (medzi jedincami jedného druhu), ako sú potransfúzne reakcie, Rh inkompatibilita plodu, potransplantačné reakcie spôsobené protilátkami. Z autoimunitných ochorení sem patria ochorenia spôsobené autoprotilátkami ako autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná tyroitída, idopatická trombocytopenická purpura. Tieto reakcie môžu vzniknúť po podaní liekov, keď sa molekuly liečiva (ktoré samotné je iba haptén – nemá imunogénny efekt) viažu na povrch buniek a vedú k vzniku nových antigénov. Novovzniknuté cytotoxické protilátky potom vedú k deštrukcii takýchto buniek. Príkladom je hemolytická anémia po liečbe metyldopou.

Typ III – imunokomplexová precitlivosť

Je podmienený tvorbou imunokomplexov, ktoré buď v cirkulácii alebo po ich depozícii v tkanivách vyvolávajú následné imunitné reakcie. Imunokomplexy aktivujú komplement, čo vedie k produkcii anafylatoxínov, chemotaxínov a opsonínov. Najmä aktivované neutrofile potom fagocytujú a deštruujú tieto imunokomplexy, ale popri tom poškodzujú aj okolité tkanivá. Pri podaní heterológneho séra (liečba otráv toxínmi, infekčných ochorení) môže dôjsť k vzniku veľkého množstva imunokomplexov v cirkulácii a tieto sa potom ukladajú do ciev, glomerulov, kĺbov a iných membrán, kde vyvolávajú zápal, hovoríme potom o sérovej chorobe. Imunokomplexy sa často uplatňujú v patogenéze autoimunitných ochorení, príkladom je SLE, pri ktorom sa imunokomplexy ukladajú do rôznych tkanív a vedú k poškodeniu ciev, kĺbov, serózných membrán, glomerulonefritíde.

Typ IV – precitlivosť oneskoreného typu

Je sprostredkovaná bunkovou imunitou, zodpovedné sú hlavne T lymfocyty. Objavuje sa najskôr za 12 hodín, ale bežne aj 2-3 dni po kontakte s vyvolávajúcim činiteľom. Táto reakcia je zodpovedná za vznik príznakov pri kontaktnej precitlivosťi napríklad na chemické látky, liečivá, kovy (nikel). Pri kontakte s týmito faktormi dochádza k aktivácii T lymfocytov, ktoré následne uvoľňujú rôzne cytokíny a aktivujú ďalšie bunky. Iným príkladom je tuberkulínový test (Mantoux), pri ktorom sa intradermálne podá tuberkulín a u jedinca, ktorý má imunitu po mykobaktériovej infekcii alebo očkovaní dochádza do 3 dní k reakcii s induráciou v mieste vpichu. Pri pretrvávajúcej stimulácii môže viesť tento typ reakcie ku vzniku granulómov (infekcie m. tuberculosis, m. leprae).

Typ V

Vyčleňuje sa z II typu reakcií, keďže je tiež spôsobený protilátkami, ale tieto nespôsobujú deštrukciu cieľových buniek, ale sú namierené proti receptorom. Tieto receptory môžu byť potom stimulované alebo inhibované protilátkami. Príkladom je Gravesova choroba s protilátkami aktivujúcimi TSH receptor na bunkách štítnej žľazy, čo vedie k nadmernému vyplavovaniu hormónov štítnej žľazy.

AUTOIMUNITA

Od čias keď Paul Ehrlich v roku 1901 uvažoval o schopnosti organizmu tvoriť toxické autoprotilátky (horror autotoxicus) a dôsledkoch pre vznik niektorých ochorení prešiel koncept autoimunity zložitým vývojom. Jeho základom je indukcia a prelomenie tzv. imunologickej tolerancie, ktorá znamená zlyhanie rozpoznávania tkanív samotného organizmu ako štruktúr vlastných a vedúce k rozvoju imunitnej odpovede proti vlastným bunkám a tkanivám. Z pohľadu patofyziológie je tento proces potrebné chápať predovšetkým ako zlyhanie normálnych imunoregulačných mechanizmov.

Autoimunitná odpoveď je totiž neoddeliteľnou súčasťou prirodzenej imunity, ktorá je však pod kontrolou imunologickej tolerancie proti vlastným a reaktivite proti cudzím antigénom. Nízky stupeň autoimunitnej odpovede je mimoriadne dôležitý pre imunitný dozor nad rozvojom nádorov a pri efektívnom zvládnutí infekcií. Vzhľadom k veľmi širokej škále, ktorú tak zložené a rôznorodé procesy ako karcinogéza či infekčné ochorenia zahŕňajú, je možné samotnú imunologickú toleranciu resp. nízky stupeň autoimunity len ťažko jasne ohraničiť. Je preto potrebné uvažovať skôr o širšom kontinuu, ktoré zároveň môže mať u toho istého jedinca benefičné ako aj patologické vlastnosti. Hranice samotného fenoménu imunologickej tolerancie preto stále ostávajú nejasne ohraničené.

Vysvetliť vznik a rozvoj imunologickej tolerancie sa pokúša viacero teórií. Medzi najčastejšie z nich sa uvádzajú klonálna delícia autoreaktívnych klonov lymfatických buniek, klonálna anergia autoreaktívnych T a B lymfocytov, teória idiotypovej siete neutralizujúcich protilátok, teória klonálnej ignorancie a prítomnosť T regulačných lymfocytov. Tieto teórie nie sú vzájomne vylučujúce a mechanizmy vzniku imunologickej tolerancie sa môžu uplatňovať v rôznych vývojových štádiách organizmu a niektoré môžu prebiehať súčasne. Autoimunitné ochorenia by preto mohli vznikať v rámci zmien v niektorých z uvedených mechanizmov prostredníctvom sekvestrácie antigénu, pri ktorom lymfatické bunky nedôjdu do kontaktu s vlastným antigénom, dôjde k úniku autoreaktívnych klonov buniek, funkčným zmenám T regulačných buniek alebo k skríženej reakcii medzi vlastným a cudzorodým antigénom.

Imunitný systém za fyziologických okolností reaguje na cudzie antigény a súčasne nereaguje na vlastné antigény, na tieto antigény vzniká tolerancia. Za patologických podmienok môže dôjsť k prelomeniu tejto tolerancie a imunitný systém začne reagovať na vlastné štruktúry, dochádza ku vzniku autoimunity. Pri rozpoznávaní štruktúr majú významnú úlohu HLA antigény, pričom HLA triedy I slúžia hlavne na rozpoznávanie endogénnych antigénov, obranu proti intracelulárnym mikroorganizmom a spúšťajú reakcie bunkovej imunity. HLA triedy II slúžia hlavne na prezentáciu exogénnych antigénov na antigén prezentujúcich bunkách, podieľajú sa na reakciách protilátkovej imunity.

Na vzniku tolerancie sa podieľa niekoľko mechanizmov. Centrálna tolerancia vzniká pri maturácii lymfocytov. U T lymfocytov sa deje v týmuse najprv pozitívnu selekciou buniek, ktoré sú schopné rozoznávať vlastné HLA molekuly jedinca, majú teda schopnosť reagovať na antigén prezentovaný na týchto HLA (lymfocyty neschopné reagovať s vlastnými HLA podstupujú apoptózu). Nasleduje klonová delícia autoreaktívnych lymfocytov, ktoré sa aktivujú na prezentované antigény (telo vlastné). Zostávajúce lymfocyty (reagujúce s HLA, ale súčasne neaktivované prezentovaným antigénom) dozrievajú a prechádzajú do cirkulácie. Ak sa potom stretnú s cudzorodým antigénom prezentovaným na HLA dochádza k ich aktivácii a spusteniu reakcie. B lymfocyty podobne dozrievajú v kostnej dreni, kde nastáva klonová delícia autoreaktívnych buniek. Napriek tomuto procesu uniká malý podiel autoreaktívnych klonov do cirkulácie. Tieto sú potom kontrolované mechanizmami periférnej tolerancie. Niektoré antigény sú nedostupné pre imunitné bunky, reakcia preto nemôže vzniknúť (šošovka). Pre vznik reakcie je tiež dôležitá spolupráca viacerých imunitných buniek, napríklad B lymfocyty potrebujú signál od T lymfocytov na aktiváciu, alebo T lymfocyty popri signáli cez T bunkový receptor potrebujú kostimulačný signál cez ďalšie receptory od APC. Okrem toho sa v organizme vyskytujú špecializované regulačné (v minulosti supresorové) T lymfocyty, ktoré tiež regulujú aktiváciu ostatných imunitných buniek (hlavne T lymfocytov).

Autoimunitné ochorenia vznikajú pri poruche rozpoznávania cudzích a vlastných antigénov a vzniku reakcie na vlastné štruktúry. Pri autoimunitných ochoreniach má imunitný systém kľúčovú úlohu v patogenéze, je zodpovedný za poškodzovanie tkanív a s tým súvisiace príznaky, bez účasti imunity by takéto ochorenie nevzniklo a pri liečbe obvykle imunosupresia vedie k potlačeniu príznakov. V patogenéze niektorých ochorení majú primárnu úlohu autoprotilátky (autoimunitná anémia, trombocytopénia, myasthenia gravis, Gravesova choroba) pri iných prevažuje úloha bunkovej imunity (diabetes mellitus, autoimunitná tyroiditída). Niektoré ochorenia sú orgánovo špecifické, iné postihujú viacero orgánov a tkanív (reumatoidná artritída, SLE).

V príčinách autoimunitných ochorení sa uvažuje o úlohe genetických faktorov, modifikácii vlastných antigénov, poruche prezentácie antigénov, alebo poruche imunoregulačných mechanizmov. Pre genetické faktory svedčí častý familiárny výskyt týchto ochorení, pri analýze sa nachádza najmä

asociácia s niektorými HLA molekulami. Napríklad s výskytom HLA-B27 je spojený výskyt Bechterevovej choroby, Diabetes mellitus sa spája s prítomnosťou HLA-DR3 a DR4, celiakia s HLA-DR3 a DR7. Prítomnosť týchto alieli u jedinca niekoľkonásobne zvyšuje riziko vzniku týchto ochorení u daného jedinca. Asociácia pravdepodobne súvisí s prezentáciou antigénov na týchto molekulách alebo so samotnou štruktúrou HLA molekuly. Pri vzniku niektorých ochorení sa uplatňuje fenomén molekulového mimikry – podobnosť až identita medzi vlastnými a cudzími antigénmi. Primárne vzniká odpoveď na cudzorodý antigén (napr. pri infekcii) a následne vďaka podobnosti s vlastným antigénom reakcia pokračuje aj proti týmto tkanivám. Tento mechanizmus sa napríklad uplatňuje pri reumatickej horúčke, keď protilátky proti streptokokovému antigénom reagujú aj s myozínom v myokarde a vedú k poškodeniu srdca. Iným mechanizmom vzniká autoimunita pri tzv. sekvestrovaných antigénoch. Ide o antigény ktoré sú izolované anatomicky (šošovka, rohovka) od kontaktu s vyvíjajúcimi sa imunitnými bunkami, alebo sa vyvíjajú neskôr (spermie) a nedochádza ku vzniku tolerancie. Pri porušení bariér (napríklad traumou) dôjde ku kontaktu imunitných buniek s takýmto antigénmi a tieto sú rozpoznané ako cudzie. Po podaní niektorých liečiv sa tieto môžu naviazať na povrch buniek a vznikajú nové antigény, ktoré sú potom rozpoznávané ako cudzie. Takáto modifikácia antigénov sa napríklad vyskytuje u hemolytických anémii, ktoré vznikli po podaní liekov.

V poškodzovaní tkanív pri autoimunitných ochoreniach majú úlohu rôzne mechanizmy. Pri niektorých ochoreniach ide o deštrukciu buniek spôsobenú autoreaktívnymi cytotoxickými T lymfocytmi, prípadne aktiváciu helperových T buniek, ktoré potom usmerňujú reakciu smerom k bunkovej imunite. Naproti tomu pri aktivácii B lymfocytov, v spolupráci s helperovými T lymfocytmi dochádza k tvorbe autoprotílátok. Autoprotílátky možno dokázať v sére, často majú kľúčovú úlohu v patogenéze, ale niekedy sú iba diagnostickým znakom bez účasti pri rozvoji ochorenia. Tieto protílátky sa viažu na cieľové štruktúry a vedú potom k aktivácii komplementu s následnými reakciami, alebo priamo k deštrukcii buniek prostredníctvom ADCC reakcie (Antibody-dependent cellular cytotoxicity) monocytmi a NK bunkami. Protílátky majú tiež úlohu pri poškodzovaní tkanív prostredníctvom imunokomplexov. Tieto sa tvoria v cirkulácii a nasleduje ich ukladanie, z najzávažnejších prejavov je vznik glomerulonefritídy, ktorá môže viesť až k obličkovému zlyhaniu.

Fenomén autoimunity hrá rozhodujúcu úlohu pri vzniku veľkého počtu ochorení. Poznanie mechanizmov pri vzniku a rozvoji týchto ochorení umožňuje zlepšenie terapie týchto ochorení. Často je terapia iba symptomatická na potlačenie príznakov. Ak poznáme vyvolávajúcu príčinu, môžeme niekedy včasným zásahom zabrániť vzniku ochorenia (napr. terapia streptokokovej angíny zabráni vzniku reumatickej horúčky). Skôr je však bežné, že príčinu nepoznáme, potom sa terapia často zameriava na potlačenie imunitnej reakcie. Najčastejšie býva použitie kortikoidov, ktoré majú okrem iných účinkov aj imunosupresívny efekt, avšak ostatné účinky spôsobujú závažné nežiaduce efekty. Používajú sa aj iné imunosupresíva (cyklofosfamid, metotrexát, cyklosporín A), tieto však majú tiež závažné vedľajšie účinky. Medzi bežné komplikácie imunosupresívnej terapie patrí vyššia citlivosť na

infekcie. Medzi novšie terapeutické postupy patrí použitie monoklonálnych protilátok na blokovanie efektu cytokínov TNF, IL-6, IL-1 alebo kostimulačných signálov.

TRANSPLANTAČNÉ REAKCIE

Imunitný systém má kľúčovú úlohu aj pri reakciách vznikajúcich po transplantácii orgánov, alebo po transplantácii kostnej drene. Tento fakt je pochopiteľný, keďže imunitné bunky sú predurčené na rozpoznanie cudzorodých štruktúr.

Odvrhnutie transplantátu (alebo tiež reakcia hostiteľa proti štepu – host versus graft) vzniká, keď imunitný systém jedinca neakceptuje prijatý orgán a poškodzuje ho. Vhodným výberom darcu sa dá táto reakcia minimalizovať a umožňuje dlhodobú funkčnosť transplantovaných orgánov. Hyperakútna rejekcia vzniká ak jedinec už vopred má protilátky reagujúce s darovaným tkanivom (napr. AB0 inkompatibilita) a dochádza k rýchlej a prudkej reakcii vedúcej k poškodeniu tkaniva až k systémovej reakcii organizmu s vážnymi následkami. Akútna rejekcia vzniká neskôr (týždne až mesiace) a je spôsobená nekompatibilitou v HLA systéme. Úplná zhoda medzi darcom a príjemcom je výnimočná (monozygotné dvojčiky) preto vzniká takmer pri každej transplantácii. Za reakciu sú zodpovedné T lymfocyty, ktoré rozoznávajú cudzie HLA molekuly na povrchu buniek darovaných orgánov a po aktivácii vedú k deštrukcii týchto buniek. Chronická rejekcia je spôsobená slabými histokompatibilnými antigénmi a vzniká až po niekoľkých mesiacoch. Tieto reakcie pri dlhodobom pôsobení vedú k znefunkčneniu darovaného orgánu. Pre minimalizovanie vzniku reakcie sa uskutočňuje výber vhodného darcu pre transplantáciu u konkrétneho jedinca. Čím väčšia je zhoda v HLA systéme tým je vyššia šanca pre dlhodobú funkciu darovaných orgánov. Pri objavení sa reakcie sa v liečbe používajú liečivá tlmiace funkciu imunitného systému, pričom táto liečba býva často doživotná, pri úplnom zlyhaní funkcie je jedinou možnosťou opakovaná transplantácia.

Opačný prípad nastáva pri alogénnej transplantácii kostnej drene, keď vzniká reakcia štepu proti hostiteľovi – graft versus host disease (GvHD). V tomto prípade je pôvodný imunitný systém jedinca nahradený imunitnými bunkami darcu. Tieto nové imunitné bunky potom rozoznávajú tkanivá príjemcu ako cudzie a vzniká poškodzujúca reakcie voči širokému spektru orgánov príjemcu. Najčastejšie bývajú prejavy poškodenia kože, slizníc, GIT, pečene, pľúc a spojivové tkanivá. Pre minimalizovanie reakcie sa vykonáva prísny výber darcu podľa HLA systému a podobne ako pri iných transplantáciách sa používajú imunosupresívne liečivá. Táto reakcia okrem negatív má v niektorých prípadoch aj pozitívny efekt, hlavne pri použití transplantácie kostnej drene pri terapii nádorov a leukémii, dochádza k pozitívnej reakcii imunitných buniek voči nádorovým a leukemickým bunkám.

MULTIFAKTOROVÝ PRAHOVÝ MODEL RA

Uvedené teórie síce poskytujú pomerne jasne definovanú predstavu o možných mechanizmoch, ktoré vedú k prelomeniu imunologickej tolerancie avšak ak uvažujeme o tomto fenoméne ako o širšom kontinuu neposkytujú nám obraz o možných vzájomných interakciách, ktoré by mohli napr. pri vývoji v týmuse uniknuté autoreaktívne klony udržiavať pod kontrolou počas života prostredníctvom imunitných či endokrinných mechanizmov, pričom nedôjde ku klinicky zjavnému autoimunitnému ochoreniu. V roku 2000 bola publikovaná práca Masiho, v ktorej navrhuje pri RA, ktorá je zároveň jedným z prototypových autoimunitných ochorení tzv. multifaktorový prahový model. Jeho základom je rozšírenie kľúčových imunitných procesov o celé spektrum rizikových a kontrolných mechanizmov. Základom tejto teórie je, že až prekročenie istého prahu kombinácie rizikových faktorov a zlyhaniu kontrolných mechanizmov dôjde k poškodeniu cieľového tkaniva. Táto teória preto poskytuje možnosť rozšíriť pohľad na vznik autoimunity aj o množstvo ďalších neimunitných mechanizmov. Jej základom sú tri kľúčové úzko prepojené mechanizmy t.j. imunoreaktivita, endokrinná kontrola a mikrovaskulárna funkcia. Zlyhanie v týchto základných homeostatických mechanizmoch, ktoré sú determinované ďalšími úrovňami faktorov ako genetická dispozícia, stresové a behaviorálne faktory, biomechanika či toxické faktory prostredia po prekročení istého prahu potom vedie k vzniku a udržiavaniu klinicky zjavného ochorenia.

INTERAKCIE FAKTOROV V PATOGENÉZE RA

Multifaktorový prahový model patogenézy RA predstavuje zložitý konglomerát rizikových faktorov a viacúrovňových mechanizmov. Vedecké testovanie parciálnych hypotéz o podiele jednotlivých faktorov vo vzájomnej interakcii a úzkom prepojení však predstavuje veľkú výzvu pre výskum v tejto oblasti. Ako jeden z príkladov zložitosti dešifrovania vzájomne prepojených procesov môže slúžiť interakcia medzi HPA osou a zápalovými cytokínmi u pacientov s RA, ktorej výskum tvorí podstatnú časť predkladanej práce. Jedným z parciálnych cieľov v tejto problematike bolo zistiť, či pacienti s RA majú zníženú funkciu HPA osi. Kortizol ako jeden z hlavných konečných produktov osi má silné imunomodulačné účinky a vedie najmä potlačeniu tvorby zápalových cytokínov imunitnými bunkami. Zároveň však cytokíny uvoľňované počas zápalu do systémovej cirkulácie modulujú funkciu HPA osi a tým aj sekréciu kortizolu. Preto pri posudzovaní funkcie HPA osi pomocou štandardných klinických vyšetrení bolo potrebné nielen korelovať výsledky s aktuálnym zápalovým stavom, ale aj uvažovať o možnosti hypofunkcie HPA osi u RA ako nezávislého rizikového faktora vzniku ochorenia.

ROZŠÍRENIE MODELU NA INÉ AUTOIMUNITNÉ OCHORENIA

Laboratórium endokrinológie človeka na Ústave experimentálnej endokrinológie SAV pôsobiace predovšetkým v oblasti klinického výskumu bolo preto počas posledných dvoch desaťročí, v ktorých sme pracovali na čiastkových problémoch pri dokazovaní platnosti multifaktorového prahového modelu, často konfrontované s mechanizmami na bunkovej či molekulárno-genetickej úrovni. Odborne aj metodicky boli preto vysokým prínosom spolupráce s inými skupinami ako aj dlhodobé pobyty autora dizertácie a ďalších členov jeho tímu doma aj v zahraničí. Jedným zo zámerov práce bolo preto skúmanie možnosti rozšírenia uvedeného modelu RA, ktorú Masi navrhol, aj na iné autoimunitné ochorenia. Hypotézou je, že autoimunitné ochorenia zdieľajú kľúčové charakteristické rizikové faktory a patogenetické mechanizmy. Naopak rozdiely v týchto faktoroch a mechanizmoch by mohli viesť k poznaniu procesov špecifických pre danú nozologickú jednotku. Preto súčasťou predkladanej práce je aj príspevok o možnosť identifikovať spoločné a špecifické mechanizmy vzniku autoimunitných ochorení.

MULTIFAKTOROVÁ PATOGENÉZA AUTOIMUNITY Z EVOLUČNÉHO HĽADISKA

S rastúcou zložitou živých organizmov sa počas fylogénzy postupne vyvíjal aj stále komplexnejší systém obranných mechanizmov, ktorý možno zahrnúť do imunitného systému vo svojej najširšej definícii. Možno sa domnievať, že s rastúcou zložitou imunitného systému a jeho regulácie pri zachovaní efektívnosti rastie jeho zraniteľnosť rozvojom autoimunity. Preto z evolučného hľadiska možno autoimunitu považovať za istú daň za rozvoj efektívneho obranného systému proti mikroorganizmom a vlastným poškodeným tkanivám. Možno uvažovať aj o istej selekčnej výhode jednotlivých organizmov, ktorých nastavenie imunitnej odpovede vrátane zápalového procesu zvyšuje šance k úspešnému prekonaniu infekcie, obranou pred rozvojom nádorov alebo účinnejšej reparácii poškodených tkanív. Zároveň sa však tendencia k intenzívnejšej imunitnej odpovedi môže stať nevýhodou práve z hľadiska rozvoja autoimunitných ochorení.

Poznanie detailov patogenetických mechanizmov autoimunitných ochorení otvorilo v posledných desaťročiach nové možnosti v liečbe autoimunitných ochorení. Príkladom môže byť nástup éry biologickej liečby začiatkom tohto storočia alebo inhibítorov signálnych molekúl začiatkom tohto desaťročia. S postupným poznávaním detailov patogenetických mechanizmov sme preto v súčasnej dobe svedkami stále častejšieho znovu definovania autoimunitných ochorení na úrovni patogenetických mechanizmov a špecifických biomarkerov.

REUMATOIDNÁ ARTRITÍDA

RA je chronické, systémové ochorenie, ktoré vedie k zápalu kĺbov a príľahlého tkaniva. Môže postihovať aj iné orgány ako napr. kožu, pľúca, obličky, srdce a cievy. RA zvyčajne postihuje kĺby na oboch stranách tela rovnako. Zápästia, prsty rúk, kolená, členky a chodidlá sú postihnuté najčastejšie. Ochorenie začína často veľmi pomaly, zvyčajne bolesťou malého kĺbu, stuhnutím a únavnosťou. Medzi kĺbové príznaky patrí ranná stuhnutosť, ktorá trvá viac ako hodinu. Kĺby môžu byť na dotyk teplé, bolestivé a tuhé. Postupom času dochádza k zníženiu pohyblivosti postihnutých kĺbov a k vzniku deformít. Medzi ďalšie príznaky patria bolesti na hrudníku pri dýchaní, suché oči a ústa, pálenie a svrbenie očí, podkožné uzlíky, trpnutie, šteklenie a pálenie na nohách a rukách. RA postihuje asi 1% dospelých populácie. RA je častejšia v severnej Európe a v severnej Amerike v porovnaní s južnou Európou, Afrikou a rozvojovým svetom. Počet pacientov v samotnej Slovenskej republike je asi 50 000. Etiológia RA zostáva napriek značnému pokroku vo výskume stále nejasná. T lymphocyty hlavne pomocné Th1 bunky a TNF-alfa hrajú hlavnú úlohu v spustení a udržiavaní zápalu synóvie kĺbov. Zápalový proces u RA je komplexný a zahŕňa cytotoxické bunkové mechanizmy, protilátky, imunitné komplexy, zápalové mediátory a iné faktory zodpovedné a lokálny a systémový zápal. Klinický fenotyp ochorenia závisí od interakcie medzi genetickými, imunitnými a hormonálnymi profilmi. Prítomnosť protilátok v krvi a kĺbovej tekutine je charakteristickou črtou RA, ktorá ju odlišuje od iných zápalových a degeneratívnych ochorení kĺbov ako PsA, reaktívna artritída či osteoartróza. Tak ako u iných systémových autoimunitných ochorení väčšina protilátok je u RA namierená proti antigénom, ktoré sú rozšírené v celom organizme a kĺbové štruktúry nie sú primárnym cieľom autoimunitnej odpovede. Typickou protilátkou u RA pacientov je reumatoidný faktor namierený proti sérovému proteínu imunoglobulínu G a najšpecifickejšou autoprotiátkou pre RA je tzv. protilátka proti citrulínovaným peptidom namierenou proti citrulínovaným epitopom, ktoré sa nachádzajú v určitých proteínoch ako je fibrinogén, vimentín alebo alfa-enoláza.

V nedávnej dobe bolo objavených niekoľko genetických znakov, ktoré zvyšujú riziko RA. Genetické varianty prispievajú asi 50-60% k celkovej fenotypovej variácii ochorenia. Tzv. spoločný epitop (shared epitop) v oblasti HLA-DRB1 bol dlho jediným genetickým rizikovým faktorom RA. Vďaka nedávnomu metodickému pokroku bolo objavených a dokázaných viac ako 30 nových genetických rizikových faktorov. Podobne ako v iných komplexných ochoreniach tieto známe rizikové oblasti vysvetľujú iba relatívne malú časť fenotypovej variácie ochorenia (okolo 20%) a je zjavné, že ďalšie rizikové varianty bude potrebné objasniť v budúcnosti.

SYSTÉMOVÁ SKLERÓZA

SSc je systémové ochorenie spojiva, ktorá sa prejavuje tuhnutím (sklerózou) kože a modrením a blednutím prstov rúk (Raynaudov fenomén). Postihuje aj kĺby a vnútorné orgány najčastejšie pľúca, srdce a pažerák, zriedkavejšie obličky. Pri SSc sú poškodené drobné cievy vrátane kapilár a zvýšenej mierne sa vytvárajú väzivové vlákna v koži i vnútorných orgánoch. Skleróza kože sa vyskytuje najčastejšie na rukách, v tvári a na krku; v týchto prípadoch hovoríme o limitovanej SSc. Ak choroba postihuje kožu celého tela, hovoríme o difúznej generalizovanej SSc. Pacienti s SSc majú kožu v tvári tuhú, vyhladenú, lesklú maskovitú, ústa bývajú zmenšené. Podobné zmeny sú i na prstoch rúk. Pohyblivosť v prstoch rúk je zmenšená, prsty rúk nemožno vystrieť, sú v tzv. „pazúrovitom“ postavení. Tvorba rán na bruškách prstov rúk a nad kĺbmi rúk, nad laktami a na nohách je prejavom porušeného cievneho zásobenia tkanív a výrazne znižuje kvalitu života týchto pacientov. Postihnutie pľúcneho tkaniva sa prejavuje dýchavičnosťou a suchým kašľom. V pľúcnom tkanive sa zisťuje pľúcna fibróza. Väzivové vlákna môžu byť zmnožené aj v srdcovom svale a v stene tráviaceho traktu. Pažerák u pacientov s SSc je rozšírený a vyskytujú sa poruchy prehĺtania. Syndróm CREST je jednou z foriem SSc a jeho názov je skratkou prvých písmen jeho hlavných klinických znakov (C – kalcinóza uloženiny vápnika v tkanivách, Raynaudov fenomén, Ezofagus – poškodenie pažeráka, Sklerodaktýlia - skleróza kože na prstoch rúk, Teleangiektázie – rozšírenie drobných ciev v koži). Vyskytujú sa aj prekryté syndrómy SSc so SLE, polymyozitídou, dermatomyozitídou a RA.

PSORIATICKÁ ARTRITÍDA

PsA je chronické zápalové reumatické ochorenie, ktoré sa prejavuje zápalom kĺbov a vo väčšine prípadov tiež prítomnosťou kožného postihnutia psoriázou. Iba zriedkavo bývajú pri PsA chorobne zmenené vnútorné orgány, nervovo-cievny systém alebo oči. Presná príčina PsA sa je neznáma. PsA vzniká u 10 až 40 % mužov a žien chorých na psoriázu často až po rokoch od objavenia sa kožných prejavov. Najčastejšie začína psoriáza aj artritída súčasne a iba zriedkavo sa stáva, že zápal kĺbov predchádza psoriatickým prejavom. Priebeh PsA býva veľmi rôznorodý. Veľakrát sa choroba začína nevýraznými bolesťami a opuchom jedného, alebo viacerých kĺbov, šľachových úponov či zápalovými bolesťami chrbtice. Prognosticky najnepriaznivejšie sú formy PsA, pri ktorých zápal postihuje veľa kĺbov vrátane chrbtice, pričom mnohí pacienti majú súčasne aj nepriaznivý nález psoriázy. Postihnutie kĺbov typické pre PsA odlišuje toto ochorenie od iných zápalových reumatických chorôb. Najčastejšie je v praxi potrebné odlišenie od RA a AS, ktoré môžu mať viaceré prejavy choroby podobné ako PsA. Je známa asociácia PsA s HLA B27 najmä u pacientov s postihnutím chrbtice.

ANKYLOZUJÚCA SPONDYLITÍDA

AS je chronické zápalové ochorenie, ktoré v typickom prípade spôsobuje trvalú bolesť a stuhnutosť chrbta. Postihuje prevažne mladých mužov. AS je silne asociovaná s HLA-B27. Ak na ňu ochorejú ženy, zvyčajne má oveľa miernejší priebeh. Príznaky AS vyplývajú zo zápalového procesu, ktorý často postihuje predovšetkým krížovobedrové kĺby. Po nich zvyčajne nasledujú medzistavcové kĺby, môže však postihnúť aj iné. U časti pacientov začína v zapálených tkanivách okolo kĺbov rásť nová kosť. Dochádza k zrastaniu, stuhnutiu kĺbov, ktoré prestávajú byť pohyblivé. Zápalové procesy niekedy zasahujú aj oči, pľúca, srdce a črevá. Príznaky sa objavujú zvyčajne vo veku 16 až 40 rokov, priemerný vek začiatku choroby je 24 rokov. Typickými príznakmi sú bolesť a stuhnutosť v dolnej časti chrbta, sedacej časti a horných zadných častiach oboch stehien. Objavuje sa nenápadne, spravidla býva horšia ráno, miernym cvičením sa aspoň čiastočne odstráni, ale v pokoji sa znovu vráti. Postupne dochádza k obmedzeniu pohybu chrbtice vo všetkých smeroch a zníženej schopnosti rozťahnúť hrudník, trvalému narovnaniu zakrivení spodnej časti chrbta. Horná časť chrbtice môže vybočiť, obmedzená je aj pohyblivosť krku. Až 30% ľudí s AS máva spravidla opakovane zápal uveálneho traktu. Bežne býva postihnuté len jedno oko, ale pri záchvate choroby môže ísť o ktorékoľvek.

PRIMÁRNY SJÖGRENOV SYNDRÓM

pSS je systémová exokrinopatia, ktorá postihuje asi 5% populácie, ktorá sa prejavuje predovšetkým ako tzv. sicca syndróm v dôsledku zníženej tvorby slz a slín spojených s chronickou únavou. Exokrinopatia sa môže objaviť samostatne ako primárny Sjögrenov syndróm (pSS) u asi polovice pacientov alebo v súvislosti s iným autoimunitným ochorením ako RA, SLE či SSc (sekundárny Sjögrenov syndróm). V súčasnosti platná je Americko-Európska konsenzuálna klasifikácia pSS [9]. Patogenéza pSS sa vysvetľuje na základe autoimunitne podmienenej deštrukcie exokrinných žliaz vedúcich k hypofunkcii a vzniku symptómov. Avšak histologicky nález často nekorešponduje z ťažko postihnutou funkciou. Ďalším faktom je, že asi 20% pacientov nemá žiadne iné príznaky systémového autoimunitného ochorenia. Príznaky zníženej produkcie exokrinných žliaz zvyčajne zle reagujú na imunosupresívnu terapiu, ale viac na liečivá stimulujúce sekréciu žliaz ako napr. pilokarpín. Hoci sa u pacientov často zistí prítomnosť rôznych autoprotílátok, doposiaľ nebol identifikovaný žiaden špecifický epitop ani protílátky s priamym súvisom s ochorením. Uvažuje sa aj o vírusovej etiológii, ktorá by následne mala spustiť imunitnú odpoveď a tvorbu autoreaktívnych T lymfocytov a autoprotílátky produkujúcich B lymfocytov.

AUTOIMUNITNÁ AUTONÓMNA GANGLIOPATIA

AAG je nedávno objavené ochorenie, ktoré je vzácnou poruchou charakterizovanou celkovou dysautóniou sprevádzanou vysokými koncentráciami autoantilátok proti neuronálnym acetylcholínovým (nikotínovým) receptorom. Hlavným prejavom ochorenia je deficit sympatikovej noradrenergnej aktivity, ktorej dôsledkom je ortostatická hypotenzia, deficit parasympatikovej aktivity s prejavmi ako zápcha, močové ťažkosti, zníženie slinenie a slzenie, poruchy pupilárneho reflexu a zníženie produkcie potu. Na základe klinických prejavov a laboratórneho nálezu sa usudzuje, že v patogenéze AAG sa uplatňujú autoantilátky, ktoré interferujú s nervovým prenosom v sympatikových gangliách, čo vedie k autonómnemu zlyhaniu.

IMUNOPATOGENÉZA RA

T lymfocyty zohrávajú centrálnu úlohu v imunopatogenéze RA, o čom existuje v súčasnosti množstvo klinických aj experimentálnych dôkazov. Molekuly HLA-DR, ktorých určité typy predstavujú zvýšené riziko RA, sa nachádzajú na povrchu profesionálnych antigén prezentujúcich buniek prezentujúcich antigény T lymfocytom. Interakcia, ktorá medzi prezentujúcimi bunkami a T lymfocytmi prebieha v synoviálnom tkanive u RA, je nevyhnutná na iniciáciu a udržiavanie imunitných procesov závislých od T lymfocytov. Preto sú tieto imunitné bunky nesmierne dôležité pre chronické zápalové ochorenia ako RA. V súčasnosti sa do klinickej praxe dostávajú nové triedy liekov, ktoré u pacientov s RA zasahujú veľmi špecificky do funkcie T lymfocytov. Napríklad abatacept, ktorý je fúzny proteín inhibujúci kostimuláciu T lymfocytov a niekoľko nových inhibítorov kináz v signálnych dráhach T bunkového receptora sú v súčasnosti vo fáze druhého klinického skúšania.

Deštrukcia chrupavky a kosti u RA prebieha v súvislosti chronickým zápalom. Hoci udalosti, ktoré vedú k spusteniu zápalového procesu ostávajú neobjasnené, mechanizmus prezentácie „artritogénneho“ antigénu T lymfocytom je pomerne dobre objasnený. Následne je niekoľko subpopulácií T lymfocytov veľmi diferencovaných prostredníctvom lokálnych cytokínov a hormónov, čo v konečnom dôsledku vedie k vzniku subpopulácií pomocných lymfocytov hlavne Th1 a Th17, aktivácii B lymfocytov, tvorbe plazmatických buniek a aktivácie makrofágov, fibroblastov a osteoblastov. Lokálna zápalová reakcia je riadená prostredníctvom množstva cytokínov, prostaglandínov, voľných radikálov a lokálnych a systémových hormónov. IL-1beta a TNF-alfa indukujú produkciu chemotaktických faktorov, enzýmov a ďalšej vlny cytokínov ako IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IFN-gama a iných, ako aj expresiu adhezínov a selektínov v endotelových bunkách [12]. Kontraregulácia týchto procesov je zabezpečená hlavne protizápalovými cytokínmi ako IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 a hormónmi vrátane glukokortikoidov.

STRES A T BUNKOVÁ IMUNITA

Proliferácia aktivovaných naivných T lymfocytov na Th0 pomocné lymfocyty a následne na podtypy Th1, Th2 a Th17 je nesmierne dôležité pre patogenézu RA. Th1 fenotyp je zodpovedný za bunkovú imunitu a vzniká hlavne pri zápalovej odpovedi. Presun k fenotypu Th2, ktorý tlmí bunkovú zápalovú reakciu je iba jedným z viacerých kontraregulačných mechanizmov. Th1 diferenciácia je riadená IFN-gama, zatiaľ čo IL-4 podporuje Th2 podtyp. Ďalšie cytokíny ako IL-2 alebo IL-10 sú taktiež dôležité

v diferenciácii a proliferácii. Glukokortikoidy sú jedny z mnohých hormónov, ktoré významným spôsobom zasahujú do regulácie T bunkovej odpovede. Niektoré výsledky ukazujú, že glukokortikoidy spôsobujú diferenciáciu Th2 fenotypu u myší. U ľudí sa zdá byť naopak tvorba Th2 populácie inhibovaná týmito hormónmi. Dokonca fyziologická variácia kortizolu moduluje aktivitu pomocných T lymfocytov. Na molekulárnej úrovni glukokortikoidy pôsobia inhibíciou transkripčných faktorov NF- κ B a AP-1 a tak zasahujú do tvorby zápalových cytokínov. Glukokortikoidy tiež ovplyvňujú Jak-STAT signálnu dráhu, ktorá je súčasťou aktivity mnohých cytokínov

Regulačné T lymfocyty majú nezastupiteľnú úlohu v regulácii zápalovej odpovede a ich zlyhanie sa zdá byť dôležité pre udržiavanie imunologickej tolerancie vlastných antigénov. Regulačné T lymfocyty sú produkované v týmuse a funkčnú subpopuláciu možno indukovať aj z naivných T lymfocytov v periférii.

Ako už bolo spomenuté u RA sa predpokladá presun k Th1 fenotypu pomocných T lymfocytov, ktoré možno považovať za prozápalové, spojený s nadprodukciou IFN-gama a neadekvátne nízkou tvorbou Th2 cytokínov. Táto tzv. Th1/Th2 paradigma imunopatogenézy RA bola nedávno revidovaná v súvislosti s identifikáciou nového typu pomocných T lymfocytov tzv. Th17, ktoré tvoria hlavne IL-17 a T regulačných buniek. Prítomnosť Th17 buniek v synoviálnej tekutine ako aj v periférnej krvi naznačuje prítomnosť silného zápalového mechanizmu u RA. Okrem toho receptory pre IL-17 boli zistené aj na fibroblastoch, endotelových bunkách a neutrofiloch, čo podporuje ich globálnu úlohu v zápalovom procese u RA. IL-17 je teda súčasťou zložitej cytokínovej siete, ktorej zmeny sa považujú za jeden faktorov patogenézy ochorenia.

Mikrobiálne antigény ako klasické spúšťače imunitnej odpovede sú imunitným systémom detegované pomocou TLR receptorov. Tieto receptory sa nachádzajú na povrchu monocytov, makrofágov a neutrofilov a zohrávajú fundamentálnu úlohu v rozpoznávaní cudzorodých patogénov. Len nedávno bolo dokázané, že aj množstvo endogénnych ligandov ako napr. proteíny teplotného šoku, fragmenty fibronektínu a kyseliny hyalurónovej spúšťajú zápalovú odpoveď prostredníctvom TLR2 a TLR4. Aktivácia TLR4 je dôležitá pre prežívanie Th17 buniek prostredníctvom indukcie IL-23 dendritickými bunkami, čo naznačuje možnú účasť v patogenéze RA. V posledných rokoch sa ukazuje, že úloha TLR4 signalizácie je dôležitá v rozvoji RA a taktiež sa stala cieľom terapie ochorenia pre schopnosť regulovať množstvo patogénnych cytokínov vrátane IL-17. Glukokortikoidy okrem množstva ďalších účinkov ovplyvňujú expresiu TLR a preto je dôležité analyzovať ich vplyv na imunitný systém aj mechanizmami vrodenej imunity vrátane exogénnych a endogénnych signálov detegovaných pomocou TLR.

Neuroendokrinný systém je dôležitým efektorovým systémom, ktorý pomáha udržiavať homeostázu organizmu. Presná koordinácia s inými centrálnymi napr. nervovými či behaviorálnymi a periférnymi napr. metabolickými a imunitnými odpoveďami je nevyhnutná na efektívne zvládnutie zmien vnútorného a vonkajšieho prostredia s ktorými sa organizmus musí vyrovnávať. Imunitná záťaž a následná imunitná odpoveď môže viesť k špecifickej aktivácii regulačných mechanizmov vrátane neuroendokrinnnej kontroly. Zápalové cytokíny hlavne IL-1, IL-6 a TNF-alfa, ktoré sú uvoľňované počas zápalového procesu sú schopné aktivovať HPA os ako aj autonómny nervový systém s následným vylúčením mnohých imunoregulačných hormónov.

Nadobličkové glukokortikoidy vylučované po stimulácii hypofýzovým ACTH sú považované za kľúčové hormóny regulujúce imunitné procesy. Preto sa predpokladá, že porucha HPA osi by mohla byť súčasťou patogenézy chronických zápalových ochorení ako RA. Štúdie, ktoré v minulosti skúmali aktivitu HPA osi u pacientov s RA ukazujú, že u týchto pacientov je prítomná tzv. relatívna nadobličková insuficiencia vzhľadom k prebiehajúcemu zápalu. Inými slovami, normálna sekrécia kortizolu je nedostatočná na utlmenie zápalového procesu. Okrem toho sa vo viacerých štúdiách ukázala aj prítomnosť zníženej tvorby nadobličkových androgénov. Oba nálezy spolu poukazujú na zníženú kompetenciu kôry nadobličiek na efektívnu kontrolu chronického zápalu. Niektoré dáta dokonca ukazujú, že uvedený deficit je prítomný ešte pred klinickým vznikom RA.

V minulosti boli zistené špecifické varianty génov asociované so zmenou vo funkcii HPA osi, ktoré viedli k suboptimálnemu vylučovaniu kortizolu na podnet. Všeobecne však možno konštatovať, že gény zložiek HPA osi boli iba veľmi málo študované u pacientov s RA. Polymorfizmus v promótoroch génu pre kortikoliberín bol jedným s prvých génov sledovaných u RA. Avšak veľké asociačné štúdie neskôr nepotvrdili tieto staršie výsledky. Podobne ako u kortikoliberínu, aj v prípade polymorfizmu glukokortikoidného receptora nebola potvrdená asociácia s RA. Nezdá sa preto, že by u pacientov s RA bola prítomná geneticky podmienená hypofunkcia HPA osi.

Ďalšou možnosťou je porucha na úrovni transportu glukokortikoidov k cieľovým receptorom. Jedným z faktorov ovplyvňujúcich dostupnosť steroidov je cytoplazmatický enzým 11BHS1. Tento enzýmový systém je tkanivovo špecifický a katalyzuje vzájomnú premenu kortizolu a kortizónu. Sú popísané dve izoformy 11BHS1 a 11BHS2. 11BHS1 je nízkoafinitná NADPH-dependentná reduktáza v endoplazmatickom retikule, ktorá v podmienkach *in vivo* katalyzuje premenu neaktívneho kortizónu na aktívny kortizol a zosilňuje tak lokálny účinok glukokortikoidov. 11BHS1 sa viaže na

existenciu nízkoafinitných glukokortikoidných receptorov v tkanivách, v ktorých tieto hormóny hrajú kľúčovú úlohu, napr. v pečeni, svale a tukovom tkanive.

Tendencia k normalizácii tvorby nadobličkových steroidov bola pozorovaná u pacientov počas anti-TNF liečby, čo naznačuje, že TNF-alfa má úlohu v pozorovaných zmenách HPA osi počas zápalu. Podobne aj ďalšie zápalové cytokíny by mohli modulovať funkciu HPA osi na viacerých úrovniach. Koncentrácie cirkulujúcich zápalových cytokínov pomerne dobre odrážajú klinickú aktivitu ochorenia. Samotný CRP ako jeden z hlavných proteínov akútnej fázy zápalu, ktorý je tvorený v pečeni ako odpoveď na zvýšené hladiny zápalových cytokínov, je súčasťou klinicky najpoužívanejšieho skórovacieho systému aktivity ochorenia DAS28 u RA.

V nedávnej minulosti bolo publikovaných niekoľko prác, ktoré korelovali aktivitu RA s funkciou HPA osi u RA, avšak iba málo z nich sledovalo aktivitu ochorenia s tvorbou nadobličkových androgénov. Straub a jeho spolupracovníci tiež poskytli klinické dôkazy, ktoré ukazuje na interferenciu zápalových cytokínov so steroidogénou v nadobličke.

U iných chronických zápalových ochorení je na rozdiel od RA pomerne málo údajov o aktivite HPA osi vrátane zmien v tvorbe nadobličkových steroidov. U pacientov so SSc boli zistené nižšie koncentrácie DHEAS avšak výsledky uvedených prác boli založené iba na jednoduchom meraní nestimulovanej hladiny hormónov preto neposkytovali dostatočne presný obraz o funkcii celej HPA osi. Práce u pacientov s AS, PsA a SSc boli v tejto oblasti prvé, ktoré ukázali odpoveď celej HPA osi počas záťažového podnetu. Vzhľadom k veľkej účinnosti glukokortikoidov v liečbe PMR je k dispozícii niekoľko prác, ktoré skúmali bazálne koncentrácie steroidov ako aj odpoveď HPA osi. Výsledky ukazujú znížené DHEAS a ASD avšak zvýšené odpovede 17OHP na ACTH stimuláciu pričom koncentrácie kortizolu neboli zmenené, čo ukazuje na deficit androgénov a akumuláciu prekursoru glukokortikoidov.

AUTONÓMNY NERVOVÝ SYSTÉM

V súčasnosti je k dispozícii množstvo dôkazov o vplyve ANS na reguláciu imunity. Takmer všetky tkanivá primárnych a sekundárnych lymfatických orgánov sú inervované sympatikovými nervami a funkčné adrenergické receptory sú prítomné na viacerých imunitných bunkách v cirkulácii, v splenocytoch a iných bunkách imunitného systému. Úloha sympatikovej dysregulácie v patogenéze RA je však málo objasnená. Počas stresovej odpovede by sa mohol adrenalin, hlavný hormón AMHS, podieľať na modulácii predovšetkým cirkulujúcich buniek. Naopak noradrenalin, ktorého vysoké koncentrácie sú prítomné v tkanivách inervovaných sympatikovými nervovými zakončeniami, by sa mohol podieľať na modulácii imunitných procesov prebiehajúcich v primárnych a sekundárnych

lymfatických tkanivách. Niektoré práce ukazujú, že noradrenalín potláča Th1 a naopak zvyšuje Th2 imunitnú odpoveď. Keďže u RA sa predpokladá prevaha Th1 odpovede, sympatiková hypoaktivita by sa mohla podieľať na patogenéze RA. V synóvií pacientov s RA bola dokázaná strata sympatikových nervových vlákien. V podmienkach *in vitro* bolo zistené, že na rozdiel od zdravých kontrol T lymfocyty pacientov s RA v prítomnosti noradrenalínu nepolarizujú smerom k Th2 fenotypu, čo by mohlo prispievať k udržiavaniu chronického zápalu.

Zmeny v aktivite celého ANS u pacientov so SSc sú predpokladané už od čias kedy Raynaud popísal paroxyzmálnu vazokonstrikciiu prstov ako jeden z hlavných príznakov tohto ochorenia. Nedávno publikovaný prehľad zameraný na poruchy ANS u SSc ukázal pomerne nejednoznačný obraz kardiovaskulárnych, urogenitálnych, kožných a očných porúch autonómnej regulácie.

Periférna neuropatia a autonómna dysfunkcia bola popísaná aj u pacientov s pSS. U pacientov s pSS stupeň poškodenia exokrinných žliaz a jej funkcie pomerne zle korelujú. Keďže exokrinná sekrécia je regulovaná autonómnymi nervami, porucha sekrécie by mohla byť do istej miery aj dôsledkom interferencie nervového signálu k exokrinnnej žľaze. V niektorých štúdiách bola zistená u pacientov s pSS tak sympatiková ako aj parasympatiková dysfunkcia avšak detailnejšie sledovanie postihnutia kardiovaskulárnej dysautómie neukazuje na jednoznačné postihnutie tak ako ho možno zistiť u pacientov s autonómnou dysfunkciou v dôsledku centrálnej neurodegenerácie a/alebo pacientov s Parkinsonovou chorobou a sympatikovou denerváciou v srdci. Mechanizmus autonómnej dysfunkcie u pacientov s pSS sa pripisuje prítomnosti rôznych protilátok napr. proti muskarínovým receptorom typu 3, actelycholinergickým receptorom a následnej poruche nervového prenosu v autonómnych gangliách podobne ako u pacientov s AAG.

LAKTOTROPNÁ A SOMATOTROPNÁ OS

Hoci autokrinné a parakrinné účinky PRL a GH sú známe už pomerne dlho, ich hypofýzová produkcia by sa mohla podieľať na kontrole zápalovej reakcie u RA. Zvýšená koncentrácia PRL bola dokázaná asi u 40% pacientov s RA a farmakologické zníženie PRL malo klinicky významný efekt v znížení aktivity ochorenia. Práce našej skupiny v minulosti ukázali, že pacienti s hyperprolaktinémiou vyžadujú zvýšenú potrebu glukokortikodnej terapie. Práce, ktoré sledovali reguláciu sekrécie PRL však majú nejednoznačné výsledky, ktoré ukázali zvýšenú, nezmenenú ako aj zníženú odpoveď PRL na rôzne stimuly. Naša práca bola jedna z prvých, ktorá sledovala sekréciu PRL a GH u pacientov s AS.

Pacienti s RA majú oproti bežnej populácii zvýšenú mortalitu a doba života je skrátaná o 3-18 rokov. Odhaduje sa až 70% vyššie riziko smrti u pacientov s RA. Najčastejšími príčinami smrti pacientov s RA sú okrem infekcií kardiovaskulárne ochorenia hlavne ischemická choroba srdca a respiračné ochorenia. Najväčší podiel na zvýšenej mortalite reumatikov má ateroskleróza koronárnych artérií, cerebrovaskulárne príhody a iné kardiovaskulárne choroby. Za rozvojom väčšiny sledovaných kardiovaskulárnych ochorení stojí aterosklerotický proces, avšak otázka mechanizmov vzniku akcelerovanej aterosklerózy u RA napriek svojej dôležitosti nie je uspokojivo preskúmaná. Pri možnom objasnení mechanizmu vzniku porúch kardiovaskulárneho systému sa predpokladá vzťah chronického zápalu u RA k vaskulitíde a poškodeniu endotelu a k akcelerácii vzniku aterosklerózy. Vznik aterosklerózy je podporovaný dobre známymi rizikovými faktormi (obezita, poruchy metabolizmu tukov a cukrov, hypertenzia), avšak v poslednom čase sa rozširujú poznatky o iných rizikových faktoroch. V procese rozvoja aterosklerózy sa uplatňujú podobné imunitné mechanizmy ako pri autoimunitnom procese pri RA a uvažuje sa, že okrem klasických rizikových faktorov rozvoja aterosklerózy ako sú inzulínová rezistencia, dyslipidémia, hypertenzia, obezita sa uplatňujú ďalšie neklasické faktory a to hlavne zápal. Významná úloha sa pripisuje zvýšeným koncentráciám zápalových cytokínov počas chronického zápalu najmä IL-6 a TNF-alfa.

Aj keď sa uvažuje o špecifickej úlohe zápalu pri vzniku aterosklerózy a následných kardiovaskulárnych ochoreniach, podstatnú úlohu stále zohrávajú aj klasické rizikové faktory. Medzi dobre identifikované rizikové faktory ochorenia kardiovaskulárneho systému patria obezita, hypercholesterolémia, fajčenie, hypertenzia, diabetes (inzulínová rezistencia), nedostatok fyzickej aktivity a familiárny výskyt. V hladinách lipidov, ktoré majú vplyv na rozvoj aterosklerotických zmien boli u RA pozorované niektoré zmeny, ktoré by mohli viesť k akcelerácii ich rozvoja. Najčastejším zistením bývajú nižšie hladiny HDL cholesterolu, ktorý má protektívnu funkciu pri vzniku aterosklerózy, spolu so zmenami v pomeroch HDL k celkovému a k LDL cholesterolu. Počas infekčných/zápalových ochorení v akútnej fáze dochádza k zmenám lipidového profilu (pravdepodobne prostredníctvom cytokínov) smerom k proaterogénemu typu, charakteristickými sú zvýšenie triglyceridov, zvýšenie podielu LDL častíc a zníženie HDL cholesterolu. Lipidový profil sa však vplyvom terapie RA zvykne upraviť spolu s poklesom zápalovej aktivity, pričom dochádza k zvýšeniu HDL cholesterolu a úprave aterogénneho indexu. Tento efekt má hlavne ochorenie modifikujúca liečba a biologická terapia. Obezita ako jeden z významných rizikových faktorov ochorenia kardiovaskulárneho systému nie je charakteristickou črtou RA.

Jedným z vysvetlení vyššej kardiovaskulárnej morbidity môže byť aj znížená fyzická aktivita pacientov s RA. Samotné ochorenie vedie k obmedzeniu kĺbovej funkčnosti a k bolestivosti

postihnutých kĺbov a bolo zistené zníženie svalovej sily a výdrže ako aj aeróbnej kapacity u RA pacientov. Znížená fyzická aktivita bola u RA pacientov, podobne ako u ostatnej populácie, asociovaná s vyšším výskytom rizikových faktorov ako hypertenzia, dyslipidémia, inzulínová rezistencia. Inzulínová rezistencia sa považuje za kľúčový faktor v rozvoji ďalších ochorení, ktoré výraznou mierou prispievajú k zvýšeniu mortality na ochorenia kardiovaskulárneho systému. V prípade chronických zápalových ochorení sa často spomína vyšší výskyt porúch glukózového metabolizmu. Našli sa vyššie bazálne hladiny inzulínu spolu s nižším klírens glukózy u pacientov s chronickým zápalovým ochorením spolu s RA svedčiace o inzulínovej rezistencii u týchto pacientov. Na inej vzorke pacientov so zápalovými artritídami sa tiež našla znížená inzulínová citlivosť avšak po korekcii podľa BMI a sedimentácie sa tento rozdiel stratil, podobne bola u RA asociovaná inzulínová rezistencia so zápalovou aktivitou, avšak s asociáciou s ďalšími faktormi. Metabolický syndróm, ktorého kľúčovým prvkom je inzulínová rezistencia, bol zistený u RA s vyššou prevalenciou ako u kontrol, v inej štúdií nebol rozdiel vo výskyte metabolického syndrómu, ale bol vyšší výskyt inzulínovej rezistencie. U iných chronických zápalových ochorení ako napr. u AS boli popísané podobné zmeny v glukózovom metabolizme.

Pri hľadaní príčin zvýšenej mortality RA pacientov teda treba uvažovať o samostatnom špecifickom príspevku prebiehajúceho zápalu na rozvoj aterosklerózy, avšak netreba zabúdať na klasické rizikové faktory. U týchto sa zdá, že majú tiež vyšší výskyt u RA pacientov a môžu prispievať k rozvoju kardiovaskulárnych ochorení. Niektoré z nich ako inzulínová rezistencia, dyslipidémia či hypertenzia majú pravdepodobne podklad tiež v zvýšenej zápalovej aktivite.

HPA OS

Hlavným cieľom výskumu v posledných rokoch bolo objasnenie funkcie HPA osi u pacientov s autoimunitnými ochoreniami obzvlášť v skupine premenopauzálnych žien s RA, ktorá je relatívne homogénna z hľadiska klinických prejavov ochorenia, nie je komplikovaná prítomnosťou ďalších komorbidít a čo je najdôležitejšie, predchádzajúce výsledky ukazujú, že práve táto podskupina pacientov by mohla mať najvyššie riziko relatívnej adrenálnej hypofunkcie vplyvom predčasného poklesu nadobličkových androgénov. Výsledky jednoznačne potvrdili znížené koncentrácie adrenálnych androgénov predovšetkým cirkulujúceho DHEAS. Keď sa testovali odpovede, či už HPA osi počas inzulínovej hypoglykémie alebo sa použili priamu stimuláciu nadobličky pomocou syntetického ACTH, znížená odpoveď nadobličkových androgénov DHEA a ASD bola evidentná iba v ACTH teste. Tento rozdiel možno vysvetliť kompenzáciou zníženej nadobličkovej odpovede na suprakortikálnej úrovni ako to ukazujú odpovede ACTH a kortizolu počas hypoglykémie u RA. Tieto výsledky ukazujú, že deficit produkcie nadobličkových androgénov by mohol byť spôsobený

presunom steroidogézy smerom k tvorbe glukokortikoidov a tento presun by mohol súvisieť s účinkom zápalových cytokínov. Je zaujímavé, že ani kortizol ani DHEAS neboli znížené v synoviálnej tekutine u pacientov s RA v porovnaní s pacientami s osteoartrózou. Avšak pacienti v tejto štúdií mali vyšší vek a skupina nebola homogénna z hľadiska pohlavia, čo potvrdzuje, že znížená tvorba androgénov je prítomná hlavne u žien s premenopauzálnym vznikom RA.

Doterajšie klinické štúdie ukazujú, že pacienti s RA majú síce normálnu funkciu HPA osi, ale vzhľadom k prebiehajúcemu zápalu je relatívne znížená. Hoci drobné zmeny v endokrinných parametroch boli zistené u týchto pacientov ich význam pre moduláciu imunitného systému je nejasný. Počas ostatných dvoch dekád bolo venované veľké úsilie hľadaniu dôkazov nedostatočnej funkcie HPA osi, ktorá bola pred tým dokázaná u experimentálnych zvierat v modely artritídy. Prvé štúdie neukázali významné rozdiely v metabolitoch steroidov v moči ani v cirkadiánnej koncentrácii kortizolu v plazme. Zvýšený kortizol bol zistený u premenopauzálnych žien s RA, ktoré neboli liečené glukokortikoidmi. Na druhej strane iná štúdia zistila porovnateľné koncentrácie kortizolu v sére pri zvýšených koncentráciách ACTH v porovnaní so zdravými kontrolami. V skupine 15 pacientov s klinickými symptómami kratšími ako 1 rok bola dokázaná zvýšená koncentrácia C-reaktívneho proteínu, sedimentácie, avšak normálny kortizol, ACTH a DHEA v porovnaní s kontrolnou skupinou. Autori tento nález interpretovali ako defekt funkcie HPA osi v skorých štádiách ochorenia vo vzťahu k prebiehajúcemu zápalu. Iná štúdia nenašla rozdiely v bazálnych koncentráciách kortizolu a DHEA, ale bola zistená znížená koncentrácia DHEAS.

Hodnotenie odpovedi HPA osi na podnety ukazujú nejednoznačné výsledky. Chikanza a spolupracovníci ukázali, že diurnálna koncentrácia kortizolu je nižšia u RA pacientov po operácii v porovnaní s pacientami s osteoartrózou a osteomyelitídou, vyšetrenie jednotlivých diagnóz sa však vykonalo na rozdielnych pracoviskách. CRH stimulačný test u týchto pacientov však bol porovateľný s kontrolnou skupinou, čo naznačuje normálnu funkciu samotnej osi na úrovni hypofýzy a nadobličky a poruchu na úrovni hypotalamu. Neskôr podobná štúdia neukázala významnejšie rozdiely v kortizole počas operácie u RA v porovnaní s osteoartrózou.

Inzulínová hypoglykémia ako „zlatý štandard“ dynamických testov funkcie HPA osi bola použitá vo viacerých štúdiách. V jednej z nich bol zistená mierne znížená intervalovo špecifická odpoveď kortizolu. Ďalšia štúdia našla mierne zníženú odpoveď kortizolu v tomto teste. Naopak naša skupina pozorovala tendenciu k zvýšenej odpovedi kortizolu počas hypoglykémie pričom odpovede ACTH neboli rozdielne medzi skupinou s RA a zdravými kontrolami. Sledovanie bazálnej koncentrácie ACTH a kortizolu s následným podaním CRH u novodiagnostikovaných pacientov v inej štúdií nepotvrdilo predpokladané rozdiely medzi RA pacientami a zdravými kontrolami. Znížená odpoveď DHEA avšak normálna odpoveď kortizolu po podaní ACTH naznačila, že porucha u pacientov s RA je na úrovni nadobličky. Použitie fyziologických podnetov HPA osi ako napr. bicyklová ergometria ukázalo, že

pacienti s RA majú tendenciu k nižšej odpovedi kortizolu v porovnaní so zdravými probandami. Avšak vzhľadom k postihnutiu pohybového aparátu je platnosť uvedených výsledkov otázna.

V minulosti sa v literatúre objavil názor, že pacienti s RA by mohli mať mierne zníženú funkciu nadobličiek nezávisle od ochorenia, a táto hypofunkcia by mohla byť predisponujúcim faktorom k vzniku ochorenia. Zníženie tvorby steroidov by sa mal týkať predovšetkým zona reticularis, v ktorej sa tvoria androgény. Mechanizmus, ktorým by dochádzalo k disociácii medzi tvorbou glukokortikoidov a nadobličkových androgénov je však nejasný. Uvažovalo sa o možnej funkčnej poruche, ale aj anatomickú zmenu v zona reticularis. Hodnotenie koncentrácií androgénov u RA pacientov viedlo k nálezom zníženého DHEAS predovšetkým u žien s premenopauzálnym vznikom ochorenia. U mužov s RA boli zistené znížené hladiny testosterónu. Práca v ktorej bola sledovaná hladina DHEAS v súrodeneckých pároch HLA identických dvojčiat zistila nižšie DHEAS u súrodencov s RA v porovnaní so súrodencami bez tohto ochorenia. Americká prospektívna štúdia zistila nižšie DHEAS u 35 žien, u ktorých sa neskôr vyvinula RA. Avšak podobná štúdia vykonaná vo Fínsku tento nález nepotvrdila. Je treba zdôrazniť, že zníženie nadobličkových androgénov bolo pozorované aj u pacientov s inými chronickými ochoreniami. V nedávnej štúdii sa sledovalo, či kombinované zníženie bazálnych koncentrácií kortizolu a DHEAS je prítomné častejšie u pacientov s RA. Výsledky ukazujú, že tento kombinovaný pokles bazálnych produktov nadobličky je asi 3 krát častejší u žien s RA ako u zdravých žien.

Keď sa analyzovali podrobnejšie jednotlivé zápalové cytokíny ako aj jednotlivé komponenty indexu DAS28 zistilo sa, že IL-6 negatívne koreloval tvorbou adrenálnych androgénov. IL-6 je pritom považovaný za jeden z hlavných mediátorov zápalu u RA a tvorí aj významný cieľ pre biologickú liečbu u tohto ochorenia. Z ďalších cytokínov aj IL-8 a IL-17 mali negatívny vzťah k tvorbe nadobličkových androgénov. Tieto výsledky teda ukazujú, že pozorované zmeny v aktivite HPA osi sú skôr dôsledkom prebiehajúceho zápalu ako jej zníženej funkcie nezávisle od prebiehajúceho ochorenia.

U ďalších ochorení, ktoré boli sledované sa zaznamenal zaujímavý výsledok u pacientov so SSc, u ktorých v čase testovania neboli zvýšené koncentrácie TNF-alfa ani IL-6 a teda mali nízku zápalovú aktivitu. Počas hypoglykémie mali títo pacienti zníženú nielen odpoveď androgénov ale aj 17OHP, ktorý je prekursorom kortizolu. Odpoveď kortizolu a ACTH bola pritom porovnateľná s kontrolami. Tento výsledok je v súlade s predchádzajúcou štúdiou u RA počas hypoglykémie, čo naznačuje že zvýšená zápalová aktivita by mohla mať vplyv na odpoveď HPA osi. Presun zo syntézy androgénov ku glukokortikoidom je pritom zjavný u oboch ochorení. Podobné nálezy sú prítomné aj u pacientov s PMR. Výsledok štúdie u pacientov s AS, v ktorom sa zistila normálna odpoveď ACTH a kortizolu bol komplikovaný prítomnosťou zmien v inzulínovej citlivosti, čo následne viedlo k rozpracovaniu tejto problematiky.

Cieľom jednej z prác bolo overiť či zvýšené systémové koncentrácie zápalových cytokínov ovplyvňujú systémovú alebo lokálnu aktivitu 11BHSD1 a zároveň zistiť, či zmeny v systémovej aktivite 11BHSD1 prispievajú k relatívnemu nedostatku kortizolu u pacientov s RA. Napriek chronickému zápalu mali v štúdiu pacientky s RA nezmenenú konverziu kortizónu na aktívny kortizol, čo naznačuje, že systémová aktivita 11BHSD1 pravdepodobne nezodpovedá za neadekvátne nízke hladiny kortizolu u RA. Nemožno však vylúčiť zmeny aktivity tohto enzýmu v tkanive postihnutom zápalovým procesom.

Boli skúmané aj iné možné mechanizmy relatívnej adrenálnej insuficiencie u RA. V jednej z prác sa sledovala degradácia kortizolu po jeho intravenómom podaní avšak nezistili sa zmeny oproti zdravým kontrolám. Podobne ani iná práca neskôr nezistila možné zmeny v degradácii kortizolu u RA.

Prakticky všetky klinické štúdie, ktoré sledovali u RA funkciu HPA osi boli založené na meraní celkového kortizolu v cirkulácii. Približne 90% cirkulujúceho kortizolu je však viazaný na transportné proteíny a nemá preto biologickú aktivitu. U RA sa sledovali aj zmeny vo voľnej frakcii kortizolu, ktorá je rozhodujúca pre dostupnosť hormónu v cieľových tkanivách. Avšak u pacientov s RA sa nezistili významnejšie zmeny vo voľnej frakcii kortizolu v porovnaní so zdravými kontrolami.

AUTONÓMNY NERVOVÝ SYSTÉM

Inzulínová hypoglykémia je jedným z najsilnejších stimulov AMHS pričom koncentrácia adrenalínu počas hypoglykémie vystúpi oproti bazálnym hladinám až 20-násobne. Hypoglykémia ako aj samotné uvoľnenie adrenalínu z kôry nadobličiek spôsobí aj ďalšie hemodynamické zmeny, ktoré sú sprevádzané zvýšenou sympatikovou aktivitou pričom možno zaznamenať postupný výstup noradrenalínu vo venóznej krvi. Odpoveď katecholamínov na hypoglykémiu sa sledovala u pacientov s RA a SSC s cieľom zistiť možné zmeny v súvislosti s prebiehajúcim ochorením. V oboch skupinách pacientov bol zistený dramatický pokles odpovede adrenalínu sprevádzaný zníženou odpoveďou noradrenalínu na hypoglykémiu, čo naznačuje útlm AMHS. Interpretácia nižšej odpovede noradrenalínu je komplikovaná faktom, že o výslednej koncentrácii tohto katecholamínu vo venóznej krvi rozhoduje nielen zvýšená sympatiková aktivita vlákien inervujúcich cievny systém a srdce, ale aj rýchlosť jeho spätného vychytávania nervovými zakončeniami v periférnych tkanivách. Asi 30% cirkulujúceho noradrenalínu totiž pochádza z drene nadobličky a teda pokles odpovede adrenalínu mohol byť sprevádzaný aj nižšou odpoveďou noradrenalínu.

V ďalšom sledovaní u pacientov s RA bola použitá ortostatická záťaž ako fyziologický podnet, ktorý primárne stimuluje sympatikovú noradrenergnú aktivitu v cievach a srdci, ktorá veľmi promptne reaguje na redistribúciu krvi do splanchnika a dolných končatín počas ortostázy s cieľom zachovať

adekvátny prietok krvi v CNS. V tejto štúdií sa nezistili rozdiel v odpovedi noradrenalínu ani adrenalínu medzi RA a kontrolami, čo naznačuje, že znížená odpoveď je špecifická pre hypoglykémiu ako podnet stimulujúci hlavne AMHS.

Vyššia bazálna aktivita sympatiku u RA bola popísaná vo viacerých prácach, no možno nájsť tiež údaje o zníženej reaktivite sympatiku. Pacienti s juvenilnou RA v aktívnej fáze ochorenia mali zvýšenú pokojovú frekvenciu srdca a zníženú odpoveď noradrenalínu pri ortostatickom podnete. Na reflexoch kardiovaskulárneho systému boli tiež pozorované zmeny v reaktivite, ktoré môžu byť hodnotené ako asymptomatická autonómna dysfunkcia. Z klinického hľadiska je ale dôležité, že u RA ani v našom sledovaní ani v iných štúdiách nebola popísaná závažná autonómna dysfunkcia napr. ortostatická hypotenzia tak, ako je prítomná u pacientov s AAG alebo neurodegeneratívnymi ochoreniami.

Narozdiel od RA je pSS charakterizovaný častejšou prítomnosťou autonómnej dysfunkcie, ktorá by sa priamo mohla podieľať na klinicky zjavnej poruche funkcie exokrinných žliaz. Preto sa u pacientov s pSS vykonali veľmi komplexné sledovanie autonómnych funkcií so zameraním na poruchu kardiálnej sympatikovej a parasympatikovej regulácie ako aj AMHS, o ktorom bolo možné na základe predchádzajúcich výsledkov u RA a SSc očakávať zníženú funkciu. Pomocou impedančnej kardiografie sa v porovnaní s kontrolami zistili zvýšené parametre kontraktility srdca počas podania blokátora acetylcholinesterázy aj počas podania glukagónu, ktoré by mohli byť dôsledkom posunu rovnováhy od parasympatka k sympatiku.

Jedným z predpokladaných mechanizmov autonómnej dysfunkcie u chronických zápalových ochorení je prítomnosť protilátok proti štruktúram ANS s následnou interferenciou alebo poškodením. Je pravdepodobné, že tvorba autoprotílátok proti štruktúram ANS nie je sekundárny jav ako dôsledok uvoľnenia epitopov z poškodeného nervového tkaniva s následnou imunitnou odpoveďou. U pacientov s neurodegeneratívnymi ochoreniami ako MSA sa nezistil v mozgovomiešnom moku zvýšený výskyt protilátok proti CNS štruktúram napriek ťažkému poškodeniu autonómnych štruktúr dokázateľnými klinicky alebo pomocou zobrazovacích metód. Naopak u pacientov s pSS sú dokázateľné vysoké titry autoprotílátok napr. anti-nukleárných, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Sm, anti-ribonukleoproteínové a iných. V prípade zriedkavého ochorenia AAG, pri ktorom sú autoprotílátky namierené proti neuronálnemu acetylcholinovému (nikotínovému) receptoru, ktorý zabezpečuje prenos signálu medzi pre- a postganglionovým neurónom v periférnych sympatikových vláknach. Dôkazom, že toto ochorenie má autoimunitný podklad je úspešná liečba pacientky s AAG plazmaferézou a anti-CD20 monoklonálnou protilátkou (rituximab), ktorá redukuje počet protilátky tvoriacej populácie B lymfocytov.

Ak berieme do úvahy prozápalové vlastnosti PRL a GH bolo by možné očakávať, že zvýšená sekrécia týchto hypofýzových hormónov by mohla mať negatívny vplyv na chronické zápalové ochorenia. Na rozdiel od bazálnych koncentrácií PRL a GH, ktoré boli doposiaľ študované, sa v prácach sledovali odpovede PRL a GH na stresový podnet, ktorým bola inzulínová hypoglykémia. Výsledky ukazujú, že stimulované odpovede PRL boli nižšie u pacientov s RA, PsA ako aj so SSc v porovnaní so zdravými kontrolami. Rozdiel v odpovedi GH sa nezistil u žiadnej z uvedených diagnóz. U mužov s AS nebol zistený rozdiel ani v odpovediach PRL ani GH. Súhrnne výsledky ukazujú, že stresom stimulovaná sekrécia PRL pravdepodobne neprispieva k zvýšeniu PRL u RA, PsA a SSc. To však nevylučuje, že bazálne koncentrácie PRL zvýšené iným mechanizmom by sa mohli uplatňovať pri vzniku a udržiavaní zápalového procesu. Je zaujímavé, že v synoviálnej tekutine pacientov s RA sa zistila vyššia koncentrácia GH avšak PRL sa nelíšil od kontrolného súboru pacientov s osteoartrózou. Ženy po pôrode majú desaťnásobne zvýšenú pravdepodobnosť nástupu reumatického ochorenia. Zdá sa, že v mechanizme vzniku RA v popôrodnom období môže hrať úlohu náhly pokles cirkulujúcich glukokortikoidov po pôrode placenty a opakované vysoké koncentrácie PRL počas dojčenia, čo môže viesť k ovplyvneniu funkcie imunitného systému.

Vplyvom GH na imunitný systém sa zaoberalo viacero štúdií. GH podporuje proliferáciu, maturáciu, mobilizáciu a migráciu PBMC. Zvyšuje opsonizačnú aktivitu a tým sa podieľa na účinnejšom zvládnutí bakteriálnej infekcie. Stále však nie je jasné, či pôsobenie GH na imunitný systém je nevyhnutné. U ľudí s deficitom GH nebolo zistené žiadne významne zníženie obranyschopnosti. Deficit GH má aj po ukončení telesného rastu vplyv na rozvoj obezity, dyslipidémie a inzulínovej rezistencie. Mechanizmus, ktorým GH negatívne vplýva na metabolický status organizmu by mohol priamo súvisieť s tvorbou adipokínov a cytokínov v tukovom tkanive pričom naša práca ukazuje, že pacienti s deficitom GH majú vyššiu expresiu CD68, CD14, leptínu, TNF-alfa, IL-6, 11BHSD1 a PAI-1 v podkožnom tuku.

Dôsledky chronického pôsobenia cytokínov na somatotropnú funkciu v priebehu autoimunitného ochorenia sú pomerne málo objasnené. IL-1beta bol schopný modulovať uvoľňovanie GHRH a somatostatínu v in vitro kultúre buniek potkanieho hypotalamu. Táto schopnosť nebola pozorovaná u TNF-alfa a IL-6. IL-1beta stimuloval biosyntézu v primárnej kultúre fetálneho mozgu krysy.

V bazálnych hladinách GH sa u pacientov s RA nezistili odchýlky od fyziologických hodnôt. Templ a spolupracovníci pozorovali významne zníženú odpoveď GH na stimuláciu GHRH v súbore 10 novodiagnostikovaných pacientov s RA v porovnaní so zdravými kontrolami. Napriek tomu, že sa v

súbore premenopauzálnych pacientov s RA nedokázali štatisticky významné zmeny v odpovedi GH v porovnaní so zdravými kontrolami, zaznamenala sa istú tendenciu k vyššiemu výstupu. Charakter týchto zmien je rovnaký ako v predchádzajúcej práci našej skupiny, v ktorom sa u starších pacientov s RA zistila významne vyššia odpoveď GH počas hypoglykémie.

V prvej polovici 90-tych rokov publikoval Chikanza a jeho spolupracovníci práce, ktoré u pacientov s RA poukazovali na nerovnováhu medzi cirkadiánnou sekréciou PRL a kortikoidov ako aj počas chirurgického zákroku v porovnaní s pacientami s osteomyelitídou. Aj neskoršia práca skúmajúca cirkadiánnu rytmus PRL a kortizolu u RA ukázala asociáciu zvýšeného pomeru PRL/kortizol so zhoršením klinických príznakov a zápalových markerov. Pacienti s RA mali tiež zvýšenú odpoveď PRL na TRH stimulačný test. Ale tento výsledok sa v našich podmienkach dobre kontrolovaného súboru nepotvrdil. V sledovaní našej skupiny sa dokázala zvýšená koncentrácia PRL u asi tretiny pacientov s RA. Avšak počas inzulínovej hypoglykémie bola u starších pacientov s RA odpoveď PRL signifikantne znížená, čo je v súlade s neskoršími prácami.

Zaujímavým zistením bol nález pozitívnej korelácie medzi odpoveďami PRL a TNF-alfa resp. GH a TNF-alfa, ktorá by mohla naznačovať istý posilňujúci vplyv tohto cytokínu na ich sekréciu adenohipofýzou. Štúdium vplyvu TNF-alfa na sekréciu PRL a GH viedlo k rozporným výsledkom. Viacdnovou expozíciou kultúry buniek hypofýzy potkana TNF-alfa došlo k zníženiu bazálnej a GHRH stimulovanej sekrécii GH ako i k bazálnej a TRH stimulovanej sekrécii PRL. Akútne podanie TNF-alfa u oviec však viedlo k zvýšeniu koncentrácií GH v plazme. Zdá sa teda, že v podmienkach in vivo ide pravdepodobne o nepriamy vzťah medzi TNF-alfa a sekréciou hormónov adenohipofýzy, avšak do úvahy treba zobrať aj rozdiely v neuroendokrinnnej regulácii u prežívavcov.

Sledovanie účinku farmakologicky indukovanej hyperprolaktinémie nepotvrdilo pôvodný predpoklad inhibičného účinku PRL na aktivitu HPA osi. Keďže toto sledovanie bolo vykonané u zdravých mladých dobrovoľníkov, nemožno úplne vylúčiť odlišnú reaktivitu endokrinného systému u pacientov s reumatickými ochoreniami. Hyperprolaktinémia sa indukovala podaním periférneho D2 blokátora, domperidonu, ktorý pri koncentráciách použitých v štúdiu neprechádza hematoencefalickou bariérou a neovplyvňuje tak centrálnu neuroendokrinnú funkciu. Odpoveď katecholamínov na hypoglykémiu však podaním D2 blokátora nebola významne ovplyvnená. V literatúre sa doposiaľ neuvádza aká je odpoveď katecholamínov na hypoglykémiu po predchádzajúcom podaní D2 blokátora.

Hyperprolaktinémia prítomná u časti pacientov s reumatickými ochoreniami je zvyčajne mierna. Farmakologická indukcia hyperprolaktinémie dosiahla u dobrovoľníkov v našom sledovaní výrazne vyššie hodnoty ako sú zvyčajne prítomné u reumatických pacientov. Zvýšené hladiny PRL pretrvávali počas celého testu bez ďalšieho významnejšieho zvýšenia počas hypoglykémie. Chýbanie ďalšieho výstupu PRL v intervale 45-90 min možno vysvetliť negatívnou spätnou väzbou PRL na tuberoinfundibulárne dopaminergné neuróny v nucleu arcuatus. Ďalšou možnosťou by mohlo byť

vyčerpanie možnosti syntézy PRL v laktotropných bunkách adenohipofýzy po predchádzajúcom podaní domperidonu.

Pozornosť sa zamerala aj na overenie možného vplyvu PRL na účinok glukokortikoidov na úrovni imunitnej bunky. Počas farmakologicky indukovanej hyperprolaktinémie sme pozorovali obmedzenie účinku kortizolu na vzostup CD11b+CD8+ lymfocytov v periférnej krvi zdravých dobrovoľníkov. Zdá sa teda, že PRL by mohol interferovať s glukokortikoidmi sprostredkovanou redistribúciou CD8+ alebo expresiou markeru CD11b+ na CD8+ lymfocytoch v periférnej krvi. Toto sledovanie naznačuje, že PRL by mohol interferovať s krátkodobým účinkom glukokortikoidov na imunitné funkcie.

CD11b+ je diferenciačným antigénom α reťazcov integrínu CR3 (MAC-1), ktorý patrí do skupiny adhezívnych molekúl. Tie sa zúčastňujú adhezívnych reakcií medzi endotelom a leukocytmi na počiatku zápalovej reakcie. CR3 sa viaže vysokoafinitnou väzbou na ligand ICAM-1 (CD54) na bunkách endotelu a dendritických bunkách. Zistilo sa, že glukokortikoidy znižujú expresiu ICAM-1 receptorov a preto inhibujú adhéziu lymfocytov. Vzostup percentuálneho podielu CD54+ lymfocytov po podaní kortizolu by mohol preto súvisieť so zníženou expresiou ICAM-1. PRL mohol obmedziť down-reguláciu ICAM-1 molekúl, čo mohlo viesť k pozorovanému obmedzeniu vzostupu CD11b+CD8+. Avšak bol zaznamenaný pokles CD54+ lymfocytov 6 hodín po podaní kortizolu bez ohľadu na predchádzajúcu premedikáciu domperidonom. Objasnenie mechanizmu zistenej interakcie bude vyžadovať ďalšie štúdium.

Zvýšená expresia molekúl CD11b a CD62L 4 a 6 hodín po podaní kortizolu je v súhlase so zmenami v expresii adhezívnych molekúl pozorovaných v stavoch spojených so zvýšeným výdajom glukokortikoidov ako napr. chirurgická trauma. Podobné zmeny v expresii molekúl CD11b a CD62L boli zistené i počas infarktu myokardu avšak v uvedenej práci nie sú dostupné údaje o kortizole. Podanie dexametazónu, ktorý je syntetickým kortikoidom viedlo u zdravých mužov k časovo a dávkovo závislému zníženiu expresie CD62L na neutrofiloch a lymfocytoch. Na druhej strane *in vitro* sa nezistil vplyv kortikoidov na expresiu CD62L, čo naznačuje nepriamy efekt v podmienkach *in vivo*.

Ako už bolo spomínané glukokortikoidy sa podieľajú na posune smerom k Th2 cytokínovému profilu, zatiaľ čo PRL sa podieľa na posune k Th1. Nie je jasné, či podanie glukokortikoidov môže ovplyvniť v podmienkach *in vivo* produkciu Th1 a Th2 cytokínov. V našej štúdií sa nepodarilo ukázať vplyv vysokej koncentrácie kortizolu na intracelulárnu produkciu IL-4 a IFN-gama po 4 ani po 6 hodinách od podania kortizolu. Zvýšenie buniek charakteristických tvorbou cytokínov Th2 typu bolo dokázané u astmatikov citlivých na steroidy po užívaní kumulatívnej dávky 40 mg prednizónu počas jedného týždňa. Dávka kortikoidu a dĺžka pôsobenia teda je významným faktorom pri vplyve glukokortikoidov na Th1/Th2 rovnováhu. Interakcia medzi kortizolom a PRL v našom modelovom sledovaní mala krátkodobý charakter. Hyperprolaktinémia u pacientov s reumatickými ochoreniami je však prítomná chronicky. Na základe našich zistení preto nemožno rozhodnúť, či sa podobným mechanizmom zmien

expresie adhezívnych molekúl v patogenéze týchto ochorení uplatňuje nerovnováha medzi účinkom kortikoidov a PRL na imunitnú odpoveď.

V našej nedávnej práci sme analyzovali produkciu panelu cytokínov PBMC pacientov s RA v odpovedi na TLR4 ligand, ktorým bol LPS. Hlavným zistením bolo, že LPS stimulované PBMC pacientov s RA produkovali vyššie koncentrácie IL-6, IL-17 a MCP-1. Nadprodukcia IL-6 je klasickým znakom autoimunitných ochorení vrátane RA. Tvorba IL-17 Th17 lymfocytmi je považovaná v súčasnosti za jeden z kľúčových mechanizmov patogenézy RA. Oba cytokíny sú funkčne prepojené keďže IL-6 indukuje vývoj Th17 buniek z naivných T lymfocytov spolu s TGF-beta. Na druhej strane IL-6 inhibuje TGF-beta indukovanú diferenciáciu T regulačných lymfocytov. Naš výsledok predkladá dôležitý dôkaz, že koncept zapojenia IL-6/IL-17 v patogenéze RA je dôležitý aj v prípade imunitných procesov spúšťaných pomocou TLR4 ligandov.

LPS ako TLR4 ligand je pravdepodobne najčastejším stimulom vrodenej imunity. Počas kontaktu buniek s LPS interaguje TLR4 s CD14 a vzniká receptorový komplex aktivujúci príslušnú signálnu dráhu. Dôsledkom sú rôzne bunkové odpovede s tvorbou cytokínov a chemokínov. Nedávne štúdie ukázali, že TLR4 receptor je prítomný na neutrofiloch, T lymfocytoch a v menšom počte aj na B lymfocytoch. RA synoviocyty vylučujú množstvo IL-6 a metaloproteinázy ako odpoveď na LPS, čo dokumentuje silnú prozápalovú a kĺb deštrujúcu úlohu TLR4 signalizácie. TLR3 a TLR4 sú vo zvýšenej miere exprimované v synoviálnych fibroblastoch od pacientov s RA, čo môže prispievať k perzistencii zápalu a deštrukcii kĺbu. Aktivácia TLR4 je tiež dôležitá z hľadiska imunopatológie RA spojennej s procesmi závislými od IL-1. O dôsledkoch aktivácie TLR4 v PBMC je pomerne málo údajov týkajúcich sa dôsledkov pre RA. PBMC RA pacientov s novodiagnostikovaným ochorením produkovali menej IL-6 a TNF-alfa v porovnaní s PBMC od pacientov s osteoartrózou avšak po stimulácii LPS bol tvorba cytokínov dramaticky zvýšená u RA. Tento výsledok by mohol byť dôsledkom zvýšenej expresie TLR4 na povrchu buniek. Tieto výsledky podporujú pomocnú úlohu TLR4 receptorov vo vývoji zápalovej odpovede a cirkulujúce zápalové bunky mali v našom experimente zvýšenú tvorbu prozápalových cytokínov u pacientov s RA v porovnaní s kontrolami.

Jedným z nových výsledkov je zistenie, že MCP-1 bol produkovaný vo väčšej miere nestimulovanými aj stimulovanými PBMC pacientov s RA v porovnaní s kontrolami. MCP-1, ktorý je ligandom C-C chemokínového receptoru typu 2, je chemoatraktantom monocytov, T lymfocytov, NK buniek a bazofilov a jeho expresia je vysoká v synoviálnom tkanive a tekutine pacientov s RA. Naše výsledky sú v súlade s predchádzajúcimi nálezmi a celkovo poukazujú na možnú úlohu tohto chemokínu v patogenéze RA. Keďže PBMC predstavujú značne heterogénnu zmes rôznych mononukleárných buniek v budúcnosti bude potrebné cielene identifikovať, ktoré z PBMC sú zodpovedné za tento výsledok.

Ďalším našim výsledkom je mierne zvýšená citlivosť PBMC pacientok s RA k spontánnej tvorbe TNF-alfa na glukokortikoidy. Nižšia tvorba TNF-alfa v nestimulovaných PBMC bola v našom sledovaní zistená už pri koncentrácii kortizolu 250 nmol/l v kultivačnom médiu, ktorá zodpovedá plazmatickej koncentrácii kortizolu. Je známe, že aj v rámci pacientov s RA existujú rozdiely v citlivosti na liečbu glukokortikoidmi, ktorá zrejme súvisí s rozdielmi v expresii podtypov receptorov. V našom súbore sme nesledovali citlivosť na nízкодávkovú liečbu prednizónom, avšak tendencia k vyššej citlivosti na kortizol bola zaznamenaná v skupine pacientok neliečených glukokortikoidmi.

METABOLICKÉ DÔSLEDKY CHRONICKÉHO ZÁPALU

Rozvoj akcelerovanej aterosklerózy u RA by mohol byť dôsledkom zvýšeného výskytu metabolických rizikových faktorov. U pacientov s RA sa dokázal zvýšený výskyt metabolického syndrómu a inzulínovej rezistencie. Väčšina veľkých štúdií sa vykonala na pacientoch vyššieho veku, časť z nich sprevádzali komorbidity, ako hypertenzia, poruchy funkcie štítnej žľazy, resp. výskyt tradičných rizikových faktorov, ako centrálna obezita a fajčenie. Tento postup mohol viesť k nadhodnoteniu významu zápalových cytokínov vo vývoji metabolických rizikových faktorov aterosklerózy. Zistenie inzulínovej rezistencie, ako dôležitého faktora vzniku kardiovaskulárnych porúch sa väčšinou zakladala na zistení zníženia HOMA a zvýšenia Quicky indexov, stanovených z jednej vzorky glukózy a inzulínu nalačno.

V našom sledovaní u premenopauzálnych RA pacientiek s chronicky zvýšenými koncentráciami zápalových cytokínov s priemerným trvaním ochorenia približne 7 rokov bez iných komorbít sme po zaťažení glukózou a analýzami v častých časových intervaloch očakávali príznaky poruchy tolerancie na glukózu a hyperinzulinémiu so zníženou citlivosťou na endogénne vylúčený inzulín, ktorý sa mal prejaviť aj v znížení lipolytickej aktivity. Vyšetrenie dynamiky zmien počas oGTT a hodnotenie inzulínových indexov počítaných z odpovedí po podaní glukózy neukázal rozdiel medzi zdravými ženami a pacientkami s RA ani v jednom zo sledovaných parametrov. Zmena sa neprejavila ani u pacientiek liečených nízкодávkovou liečbou glukokortikoidmi, kde vzhľadom na ťažšie riešiteľné ovplyvnenie stavu ochorenia a na antiinzulinový účinok glukokortikoidov sa príznaky metabolickej poruchy mohli očakávať ešte s vyššou pravdepodobnosťou. Avšak v našom súbore sa nenašli zmeny ani v sledovaných ukazovateľoch lipidového metabolizmu. Význam zápalových cytokínov pre vývoj inzulínovej rezistencie sledovali viacerí autori pred a po aplikácii biologickej liečby u pacientov s ťažkým priebehom RA. Jedna štúdia udáva pozitívne ovplyvnenie inzulínovej rezistencie podávaním infliximabu (chimérické monoklonálne protilátky s vysokou afinitou k solubilnému a transmembránovému TNF-alfa), ďalšie práce nezistili zmenu citlivosti na inzulín po anti-TNF-alfa liečbe. Rosenvinge a koektív uvádzajú, že pacienti s indikáciou biologickej liečby mali aktívnu formu

s RA s výraznou inzulínorezistenciou, ktorá nebola ovplyvnená anti-TNF-alfa liečbou adalimumabom, ktorý znížil koncentrácie CRP a IL-6, bez významného ovplyvnenia koncentrácie TNF-alfa v cirkulácii. V našom sledovaní u premenopauzálnych pacientiek sa nedokázal vplyv zápalových cytokínov na vývoj metabolických rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení. Je pravdepodobné, že vplyv zápalových cytokínov na rozvoj kardiovaskulárnych ochorení sa realizuje priamym účinkom na cievny endotel, pričom metabolické faktory majú len prídavnú a nie rozhodujúcu funkciu. Je možné, že poruchy obvyklé vo vysokom veku (úbytok svalovej hmoty a zvýšenie podielu telesného tuku, hypertenzia, zníženie fyzickej aktivity, prípadne fajčenie) umožnia pôsobenie zápalových cytokínov, ktoré sa u premenopauzálnych pacientiek bez komorbít nemohlo prejaviť. Výsledky nepriamo podporujú teóriu, ktorá vysvetľuje zvýšený rozvoj kardiovaskulárnych porúch v dôsledku akcelerovanej aterosklerózy u RA indukciou endotelovej dysfunkcie zápalom. Prítomnosť ďalších klasických rizikových faktorov však samozrejme tento proces pravdepodobne podporuje. Preto kontrola nielen zápalu, ale aj tradičných rizikových faktorov je v prevencii vzniku kardiovaskulárnych porúch u RA nesmierne dôležitá.

Na základe náhodného nálezu novej inzulínovej rezistencie v skupine mužov s AS sa následne sledovala glukózová homeostáza u mužov s AS, ktorí boli neobézny a mali nízku zápalovú aktivitu ochorenia. V sledovaní sa použil intravenózný glukózový tolerančný test s častým odberom vzoriek, ktorý umožňuje veľmi presne zmerať utilizáciu glukózy ako aj sekréciu inzulínu pomocou tzv. minimálneho modelu. Výsledky ukazujú, že títo pacienti napriek nízkej zápalovej aktivite mali zníženú utilizáciu glukózy v druhej fáze testu pričom inzulínová senzitivita bola porovnateľná so zdravými kontrolami. Napriek tomu sa zistila negatívna korelácia medzi sérovou koncentráciou IL-6 a percentom sekrécie beta buniek (%B). Naša štúdia ukazuje na možný vplyv zápalového ochorenia na metabolizmus glukózy ako aj faktorov súvisiacich s ochorením ako možné zníženie pohybovej aktivity.

V sledovaniach sa na overenie in situ tvorby cytokínov využívala metóda mikrodialýzy podkožného tukového tkaniva. Základom tejto techniky je zavedenie špeciálneho katétra vybaveného semipermeabilnou membránou do podkožného tukového tkaniva, z ktorého sa v priebehu sledovania trvajúceho niekoľko hodín kontinuálne premývaním získava vzorka intersticiálnej tekutiny. Táto technika umožňuje okrem kvantifikácie lokálnych zápalových mediátorov aj temporálne vzťahy v ich tvorbe. Napriek minimálnej invazívnosti mikrodialyzačnej techniky sa pozoroval významný vzostup niektorých sledovaných cytokínov v priebehu prvých 2-3 hodín od zavedenia katétra. Po fáze vzostupu nasledovala ich stabilizácia približne do 4. hodiny sledovania. Pozorovaný masívny vzostup IL-6 a TNF-alfa v mikrodialyzáte je veľmi pravdepodobne odrazom nástupu aktívneho zápalového procesu v dôsledku mikrotraumy katétrom v mieste implantácie. Podobne vzostup IL-4 a INF-gama by mohol poukazovať na lokálnu aktiváciu pomocných T lymfocytov, ktoré neskôr riadia procesy získanej aj adaptívnej imunitnej odpovede na zápal. Vzostup IL-8, ktorý je chemoatraktantom neutrofilov,

makrofágov a ďalších imunitných buniek naznačuje ich možnú účasť vplyvom akútnej mikrotraumy. Využitím mikrodialyzačnej techniky s katetrami s podobnou veľkosťou pórov Stallknechtova skupina v Dánsku v dôkladne usporiadanom postupe kontrolovala variabilitu výsledkov adipokínov v mikrodialyzátoch a v plazme medzi osobami a u tej istej osoby. Zistili nízky koeficient variácie pri opakovanom vyšetrení u jednotlivca, ale značné interpersonálne rozdiely v plazme aj v mikrodialyzátoch. Podľa ich zistení, koncentrácia cytokínov dosiahne reprezentatívnu hodnotu za asi 2 hodiny po zavedení katétra.

Z hľadiska regulácie imunitnej odpovede v akútnej fáze je pre patogenézu RA dôležitý fakt, že sa cytokínový profil v mikrodialyzáte medzi pacientkami a kontrolami nelíši. Taktiež sa nezistil vplyv nízкодávkovej liečby glukokortikoidmi na tento proces. Výsledky naznačujú, že ak je u RA naozaj prítomná dysregulácia cytokínov vedúca k prehnanej zápalovej imunitnej odpovedi, ako to tvrdí jedna z teórií autoimunity, táto je prinajmenšom v akútnej fáze zápalu u RA nezmenená. Možné však je, že uvedená dysregulácia cytokínov je prísne špecifická pre ochorením postihnuté tkanivá, v prípade RA hlavne synóviu kĺbov.

ZOZNAM SKRATIEK

17OHP – 17-hydroxyprogesterón

11BHSD1 – 11 beta hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1

AAG – autoimunitná autonómna gangliopatia, autoimunitné autonómne zlyhanie

ACTH – adrenokortikotropný hormón

AMHS – adrenomedulárny hormonálny systém

ANS – autonómny nervový systém

AP-1 – aktivátorový proteín 1

AS – ankylozujúca spondylitída

ASD – androstendión

BMI – body-mass index

CD – rozlišovací znak

CNS – centrálny nervový systém

CRH – kortikotropný hormón

CRP – C reaktívny proteín

DAS28 – skóre aktivity ochorenia

DHEA – dehydroepiandrosterón

DHEAS – dehydroepiandrosterón sulfát

ELISA – enzyme linked immunosorbent assay

EKG – elektrokardiografia

GH – rastový (somatotropný) hormón

GHRH – somatoliberín

G-CSF – granulocytový kolónie stimulujúci faktor

GM-CSF - granulocytový makrofágový kolónie stimulujúci faktor

HDL cholesterol – cholesterol v vysokou denzitou lipoproteínov

HLA – antigén ľudských leukocytov

HPA os – os hypotalamus-hypofýza-nadobličky

ICAM-1 – intracelulárna adhezívna molekula 1

IEMA – imunoenzymometrická analýza

IFN-gama – interferón gama

IGF-1 – inzulínu podobný rastový faktor 1

IL – interleukín

IR HOMA – index inzulínovej rezistencie (homeostasis model assessment)

IRS-1 – inzulín receptorový substrát 1

ISI – index inzulínovej citlivosti

Jak-STAT – Janusová kináza-prepínač a aktivátor signálu transkripcie

LDL cholesterol – cholesterol s nízkou denzitou lipoproteínov

LPS – lipopolysacharid

IRMA – imunorádiometrická analýza

MCP – chemotaktický proteín monocytov

NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

oGTT – orálny glukózotolerančný test

PAI-1 – inhibítor plazmínového aktivátora 1

PBMC – mononukleárne bunky periférnej krvi

PMR – polymyalgia rheumatica

PRL – prolaktín

PsA – psoriatická artritída

pSS – primárny Sjögrenov syndróm

RA – reumatoidná artritída

RAPS – rheumatoid arthritis precursors study

RIA – rádioimunoanalýza

SLE – systémový lupus erythematosus

SSc – systémová skleróza

TGF-beta – transformujúci rastový faktor beta

Th – T pomocný lymfocyt, T helper

TLR – toll-like receptor

TNF-alfa – tumor nekrotizujúci faktor alfa

TRH – tyreoliberín

TSH – tyreotropný hormón

LITERATURA

1. Mackay, I.R., *Travels and travails of autoimmunity: a historical journey from discovery to rediscovery*. *Autoimmun Rev.* 9(5): p. A251-8.
2. Brent, L., *The discovery of immunologic tolerance*. *Hum Immunol*, 1997. 52(2): p. 75-81.
3. Nossal, G.J., *Negative selection of lymphocytes*. *Cell*, 1994. 76(2): p. 229-39.
4. Jerne, N.K., *The generative grammar of the immune system*. *EMBO J*, 1985. 4(4): p. 847-52.
5. Nossal, G.J., K.C. Herold, and C.C. Goodnow, *Autoimmune tolerance and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus*. *Diabetologia*, 1992. 35 Suppl 2: p. S49-59.
6. Reinherz, E.L., et al., *Abnormalities of immunoregulatory T cells in disorders of immune function*. *N Engl J Med*, 1979. 301(19): p. 1018-22.
7. Masi, A.T., *Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases. An overview and future implications*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000. 26(4): p. 1003-17.
8. Suwannalai, P., et al., *Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum.* 64(5): p. 1323-8.
9. Vitali, C., et al., *Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group*. *Ann Rheum Dis*, 2002. 61(6): p. 554-8.
10. Goldstein, D.S., C. Holmes, and R. Imrich, *Clinical laboratory evaluation of autoimmune autonomic ganglionopathy: Preliminary observations*. *Auton Neurosci*, 2009. 146(1-2): p. 18-21.
11. Aarvak, T. and J.B. Natvig, *Cell-cell interactions in synovitis: antigen presenting cells and T cell interaction in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Res*, 2001. 3(1): p. 13-7.
12. Mackay, C.R. and B.A. Imhof, *Cell adhesion in the immune system*. *Immunol Today*, 1993. 14(3): p. 99-102.
13. Romagnani, S., *Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more*. *Immunol Today*, 1991. 12(8): p. 256-7.
14. Rook, G.A., R. Hernandez-Pando, and S.L. Lightman, *Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of the Th1/Th2 balance*. *Immunol Today*, 1994. 15(7): p. 301-3.
15. Miyaura, H. and M. Iwata, *Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids*. *J Immunol*, 2002. 168(3): p. 1087-94.
16. Hu, X., et al., *Inhibition of IFN-gamma signaling by glucocorticoids*. *J Immunol*, 2003. 170(9): p. 4833-9.
17. Bollinger, T., et al., *The influence of regulatory T cells and diurnal hormone rhythms on T helper cell activity*. *Immunology*. 131(4): p. 488-500.
18. Sakaguchi, S., et al., *Regulatory T cells and immune tolerance*. *Cell*, 2008. 133(5): p. 775-87.

19. Boissier, M.C., et al., *Shifting the imbalance from Th1/Th2 to Th17/treg: the changing rheumatoid arthritis paradigm*. Joint Bone Spine, 2008. 75(4): p. 373-5.
20. Kolls, J.K. and A. Linden, *Interleukin-17 family members and inflammation*. Immunity, 2004. 21(4): p. 467-76.
21. Vanden Eijnden, S., et al., *Preferential production of the IL-12(p40)/IL-23(p19) heterodimer by dendritic cells from human newborns*. Eur J Immunol, 2006. 36(1): p. 21-6.
22. Abdollahi-Roodsaz, S., et al., *Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis*. J Clin Invest, 2008. 118(1): p. 205-16.
23. Imrich, R. and J. Rovensky, *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rheumatoid arthritis*. Rheum Dis Clin North Am. 36(4): p. 721-7.
24. Masi, A.T., et al., *Adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal rheumatoid arthritis: a significant correlate or precursor to onset?* Z Rheumatol, 2000. 59 Suppl 2: p. II/54-61.
25. Derijk, R.H., *Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity*. Neuroimmunomodulation, 2009. 16(5): p. 340-52.
26. Fife, M., et al., *Association of familial and sporadic rheumatoid arthritis with a single corticotropin-releasing hormone genomic region (8q12.3) haplotype*. Arthritis Rheum, 2002. 46(1): p. 75-82.
27. Baerwald, C.G., et al., *Corticotropin releasing hormone (CRH) promoter polymorphisms in various ethnic groups of patients with rheumatoid arthritis*. Z Rheumatol, 2000. 59(1): p. 29-34.
28. Donn, R., D. Payne, and D. Ray, *Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. 67(3): p. 342-5.
29. Hardy, R., et al., *Local and systemic glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis*. Ann Rheum Dis, 2008. 67(9): p. 1204-10.
30. Boss, B. and G. Neeck, *Correlation of IL-6 with the classical humoral disease activity parameters ESR and CRP and with serum cortisol, reflecting the activity of the HPA axis in active rheumatoid arthritis*. Z Rheumatol, 2000. 59 Suppl 2: p. II/62-4.
31. Eijsbouts, A.M., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2005. 23(5): p. 658-64.
32. Straub, R.H., et al., *Increased cortisol relative to adrenocorticotrophic hormone predicts improvement during anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2008. 58(4): p. 976-84.
33. La Montagna, G., et al., *Dehydroepiandrosterone sulphate serum levels in systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol, 2001. 19(1): p. 21-6.
34. Straub, R.H., et al., *High prolactin and low dehydroepiandrosterone sulphate serum levels in patients with severe systemic sclerosis*. Br J Rheumatol, 1997. 36(4): p. 426-32.

35. Rovensky, J., et al., *Prolactin and growth hormone responses to hypoglycemia in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2004. 31(12): p. 2418-21.
36. Imrich, R., et al., *Lower adrenocortical and adrenomedullary responses to hypoglycemia in premenopausal women with systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2006. 33(11): p. 2235-41.
37. Nilsson, E., et al., *Blood dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) levels in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis and primary fibromyalgia*. Clin Exp Rheumatol, 1994. 12(4): p. 415-7.
38. Pacheco, M.J., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis*. Semin Arthritis Rheum, 2003. 32(4): p. 266-72.
39. Straub, R.H., et al., *The adrenal steroid status in relation to inflammatory cytokines (interleukin-6 and tumour necrosis factor) in polymyalgia rheumatica*. Rheumatology (Oxford), 2000. 39(6): p. 624-31.
40. Cutolo, M., et al., *Adrenal gland hypofunction in active polymyalgia rheumatica. effect of glucocorticoid treatment on adrenal hormones and interleukin 6*. J Rheumatol, 2002. 29(4): p. 748-56.
41. Miller, L.E., et al., *The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages*. FASEB J, 2000. 14(13): p. 2097-107.
42. Wahle, M., et al., *Failure of catecholamines to shift T-cell cytokine responses toward a Th2 profile in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2006. 8(5): p. R138.
43. Mandl, T., et al., *Autonomic and orthostatic dysfunction in primary Sjogren's syndrome*. J Rheumatol, 2007. 34(9): p. 1869-74.
44. Barendregt, P.J., H.M. Markusse, and A.J. Man In 't Veld, *Primary Sjogren's syndrome presenting as autonomic neuropathy. Case report*. Neth J Med, 1998. 53(5): p. 196-200.
45. Kovacs, L., et al., *Cardiovascular autonomic dysfunction in primary Sjogren's syndrome*. Rheumatology (Oxford), 2004. 43(1): p. 95-9.
46. Barendregt, P.J., et al., *Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in primary Sjogren's syndrome*. Ann Rheum Dis, 2002. 61(3): p. 232-6.
47. Niemela, R.K., et al., *Comprehensive study of autonomic function in a population with primary Sjogren's syndrome. No evidence of autonomic involvement*. J Rheumatol, 2003. 30(1): p. 74-9.
48. Tumiaty, B., et al., *Heart rate variability in patients with Sjogren's syndrome*. Clin Rheumatol, 2000. 19(6): p. 477-80.
49. Imrich, R., et al., *Functional effects of cardiac sympathetic denervation in neurogenic orthostatic hypotension*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. 15(2): p. 122-7.

50. Imrich, R., et al., *Attenuated pre-ejection period response to tyramine in patients with cardiac sympathetic denervation*. Ann N Y Acad Sci, 2008. 1148: p. 486-9.
51. Goldstein, D.S., et al., *Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy*. Parkinsonism Relat Disord, 2008. 14(8): p. 600-7.
52. Mandl, T., et al., *Autonomic nervous dysfunction development in patients with primary Sjogren's syndrome: a follow-up study*. Rheumatology (Oxford). 49(6): p. 1101-6.
53. Imrich, R., et al., *Autoimmune autonomic ganglionopathy: treatment by plasma exchanges and rituximab*. Clin Auton Res, 2009. 19(4): p. 259-62.
54. Rovensky, J., et al., *Increased demand for steroid therapy in hyperprolactinemic patients with rheumatoid arthritis*. Int J Tissue React, 2001. 23(4): p. 145-9.
55. Rovensky, J., et al., *Somatotropic, lactotropic and adrenocortical responses to insulin-induced hypoglycemia in patients with rheumatoid arthritis*. Ann N Y Acad Sci, 2002. 966: p. 263-70.
56. Sattar, N., et al., *Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis*. Circulation, 2003. 108(24): p. 2957-63.
57. Naz, S.M. and D.P. Symmons, *Mortality in established rheumatoid arthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. 21(5): p. 871-83.
58. Symmons, D.P., et al., *Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well*. J Rheumatol, 1998. 25(6): p. 1072-7.
59. Wang, L. and G. Feng, *Rheumatoid arthritis increases the risk of coronary heart disease via vascular endothelial injuries*. Med Hypotheses, 2004. 63(3): p. 442-5.
60. Libby, P., *Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis*. Am J Med, 2008. 121(10 Suppl 1): p. S21-31.
61. Steiner, G. and M.B. Urowitz, *Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment*. Semin Arthritis Rheum, 2009. 38(5): p. 372-81.
62. Khovidhunkit, W., et al., *Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins*. J Infect Dis, 2000. 181 Suppl 3: p. S462-72.
63. Ekdahl, C. and G. Broman, *Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects*. Ann Rheum Dis, 1992. 51(1): p. 35-40.
64. Metsios, G.S., et al., *Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. 16(2): p. 188-94.
65. Paolisso, G., et al., *Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases*. Metabolism, 1991. 40(9): p. 902-7.
66. Dessein, P.H., A.E. Stanwix, and B.I. Joffe, *Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res, 2002. 4(5): p. R5.

67. Dessein, P.H. and B.I. Joffe, *Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2006. 54(9): p. 2765-75.
68. Chung, C.P., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2008. 196(2): p. 756-63.
69. La Montagna, G., et al., *Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis*. Diab Vasc Dis Res, 2007. 4(2): p. 130-5.
70. Jimenez-Balderas, F.J., J.L. Solis, and G. Mintz, *Immunoreactive insulin levels in ankylosing spondylitis*. Arch Invest Med (Mex), 1991. 22(2): p. 121-5.
71. Imrich, R., *The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic diseases (minireview)*. Endocr Regul, 2002. 36(2): p. 95-106.
72. Imrich, R., et al., *Low levels of dehydroepiandrosterone sulphate in plasma, and reduced sympathoadrenal response to hypoglycaemia in premenopausal women with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2005. 64(2): p. 202-6.
73. Imrich, R., et al., *An endocrinologist's view on relative adrenocortical insufficiency in rheumatoid arthritis*. Ann N Y Acad Sci. 1193: p. 134-8.
74. Imrich, R., et al., *Adrenal plasma steroid relations in glucocorticoid-naive premenopausal rheumatoid arthritis patients during insulin-induced hypoglycemia test compared to matched normal control females*. Endocr Regul, 2009. 43(2): p. 65-73.
75. Radikova, Z., et al., *Adrenocortical response to low-dose ACTH test in female patients with rheumatoid arthritis*. Ann N Y Acad Sci, 2008. 1148: p. 562-6.
76. Rovensky, J., et al., *Hormone concentrations in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2005. 23(3): p. 292-6.
77. Straub, R.H., et al., *Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis*. Arthritis Rheum, 2002. 46(3): p. 654-62.
78. Masi, A.T. and J.C. Aldag, *Integrated neuroendocrine immune risk factors in relation to rheumatoid arthritis: should rheumatologists now adopt a model of a multiyear, presymptomatic phase?* Scand J Rheumatol, 2005. 34(5): p. 342-52.
79. Masi, A.T., *Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in a complex pathophysiology?* Clin Exp Rheumatol, 1995. 13(2): p. 227-40.
80. Herrmann, M., J. Scholmerich, and R.H. Straub, *Influence of cytokines and growth factors on distinct steroidogenic enzymes in vitro: a short tabular data collection*. Ann N Y Acad Sci, 2002. 966: p. 166-86.
81. Sternberg, E.M., et al., *Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. 86(7): p. 2374-8.

82. Harkness, J.A., et al., *Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis*. Br Med J (Clin Res Ed), 1982. 284(6315): p. 551-4.
83. Gudbjornsson, B., et al., *Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids*. J Rheumatol, 1996. 23(4): p. 596-602.
84. Kanik, K.S., et al., *Adrenocorticotropin, glucocorticoid, and androgen secretion in patients with new onset synovitis/rheumatoid arthritis: relations with indices of inflammation*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(4): p. 1461-6.
85. Vogl, D., et al., *Serum levels of pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: relation to other adrenal hormones*. J Rheumatol, 2003. 30(2): p. 269-75.
86. Chikanza, I.C., et al., *Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1992. 35(11): p. 1281-8.
87. Chikanza, I.C., et al., *Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications*. Br J Rheumatol, 1993. 32(6): p. 445-8.
88. Eijsbouts, A., et al., *Similar response of adrenocorticotrophic hormone, cortisol and prolactin to surgery in rheumatoid arthritis and osteoarthritis*. Br J Rheumatol, 1998. 37(10): p. 1138-9.
89. Gutierrez, M.A., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with active rheumatoid arthritis: a controlled study using insulin hypoglycemia stress test and prolactin stimulation*. J Rheumatol, 1999. 26(2): p. 277-81.
90. Templ, E., et al., *Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol, 1996. 35(4): p. 350-6.
91. Cutolo, M., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids*. J Rheumatol, 1999. 26(2): p. 282-8.
92. Dekkers, J.C., et al., *Experimentally challenged reactivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2001. 28(7): p. 1496-504.
93. Imrich, R., et al., *An endocrinologist's view on relative adrenocortical insufficiency in rheumatoid arthritis*. Ann N Y Acad Sci, 2010. 1193: p. 134-8.
94. Deighton, C.M., M.J. Watson, and D.J. Walker, *Sex hormones in postmenopausal HLA-identical rheumatoid arthritis discordant sibling pairs*. J Rheumatol, 1992. 19(11): p. 1663-7.
95. Heikkila, R., et al., *Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1998. 57(5): p. 281-5.

96. Cebecauer, L., et al., *Increased prevalence and coincidence of antinuclear and antithyroid antibodies in the population exposed to high levels of polychlorinated pollutants cocktail*. *Endocr Regul*, 2009. 43(2): p. 75-81.
97. Imrich, R., V. Bosak, and J. Rovensky, *Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: the endocrine relations and the pathogenesis. Review*. *Endocr Regul*, 2006. 40(3): p. 83-9.
98. Kerlik, J., et al., *[Evaluation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in female patients with rheumatoid arthritis]*. *Vnitr Lek*. 56(12): p. 1274-8.
99. Rovensky, J., et al., *Cortisol elimination from plasma in premenopausal women with rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2003. 62(7): p. 674-6.
100. Straub, R.H., et al., *Renal clearance and daily excretion of cortisol and adrenal androgens in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(8): p. 961-8.
101. Kerlik, J., et al., *Comparison of salivary cortisol and calculated free plasma cortisol during low-dose ACTH test in healthy subjects*. *Clin Biochem*. 43(9): p. 764-7.
102. Vlcek, M., et al., *Autonomic nervous system function in rheumatoid arthritis*. *Cell Mol Neurobiol*. 32(5): p. 897-901.
103. Dekkers, J.C., et al., *Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease*. *Clin Exp Rheumatol*, 2004. 22(1): p. 63-70.
104. Evrengul, H., et al., *Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis*. *Rheumatol Int*, 2004. 24(4): p. 198-202.
105. Harle, P., et al., *Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems*. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(1): p. 51-6.
106. Kuis, W., et al., *The autonomic nervous system and the immune system in juvenile rheumatoid arthritis*. *Brain Behav Immun*, 1996. 10(4): p. 387-98.
107. Louthrenoo, W., et al., *Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. *QJM*, 1999. 92(2): p. 97-102.
108. Sharabi, Y., et al., *Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension*. *Mov Disord*, 2008. 23(12): p. 1725-32.
109. Goldstein, D.S., et al., *Central dopamine deficiency in pure autonomic failure*. *Clin Auton Res*, 2008. 18(2): p. 58-65.
110. Goldstein, D.S., et al., *Neurocirculatory and nigrostriatal abnormalities in Parkinson disease from LRRK2 mutation*. *Neurology*, 2007. 69(16): p. 1580-4.
111. Imrich, R., et al., *Adrenomedullary response to glucagon in patients with primary Sjogren's syndrome*. *Cell Mol Neurobiol*. 32(5): p. 903-6.

112. Imrich, R., D.S. Goldstein, and D.M. Jacobowitz, *Prevalence of anti-locus coeruleus immunoreactivity in CSF of patients with autonomic failure*. Clin Auton Res, 2006. 16(6): p. 401-5.
113. Imrich, R., M. Vigas, and J. Rovensky, *Different threshold for prolactin response to hypoglycaemia in patients with rheumatoid arthritis?* Ann Rheum Dis, 2005. 64(3): p. 515; author reply 515-6.
114. Rovensky, J., et al., *Prolactin and growth hormone responses to hypoglycemia in patients with systemic sclerosis and psoriatic arthritis*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1069: p. 145-8.
115. Kanik, K.S. and R.L. Wilder, *Hormonal alterations in rheumatoid arthritis, including the effects of pregnancy*. Rheum Dis Clin North Am, 2000. 26(4): p. 805-23.
116. Saito, H., et al., *Growth hormone and the immune response to bacterial infection*. Horm Res, 1996. 45(1-2): p. 50-4.
117. Ukropec, J., et al., *Adipokine protein expression pattern in growth hormone deficiency predisposes to the increased fat cell size and the whole body metabolic derangements*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(6): p. 2255-62.
118. Honegger, J., et al., *Interleukin-1 beta modulates the acute release of growth hormone-releasing hormone and somatostatin from rat hypothalamus in vitro, whereas tumor necrosis factor and interleukin-6 have no effect*. Endocrinology, 1991. 129(3): p. 1275-82.
119. Zoli, A., et al., *Prolactin/cortisol ratio in rheumatoid arthritis*. Ann N Y Acad Sci, 2002. 966: p. 508-12.
120. Zoli, A., et al., *ACTH, cortisol and prolactin in active rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 2002. 21(4): p. 289-93.
121. Jorgensen, C., et al., *Dysregulation of the hypothalamo-pituitary axis in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1995. 22(10): p. 1829-33.
122. Harel, G., et al., *Prolonged effects of tumor necrosis factor-alpha on anterior pituitary hormone release*. Peptides, 1995. 16(4): p. 641-5.
123. Daniel, J.A., et al., *Regulation of the growth hormone and luteinizing hormone response to endotoxin in sheep*. Domest Anim Endocrinol, 2002. 23(1-2): p. 361-70.
124. Imrich, R., et al., *Hyperprolactinemia does not influence hypothalamic-pituitary-adrenocortical function during hypoglycemia in women*. Int J Tissue React, 2002. 24(2): p. 73-8.
125. Joubert-Bression, D., et al., *Effect of oestradiol on dopamine receptors and protein kinase C activity in the rat pituitary: binding of oestradiol to pituitary membranes*. Ciba Found Symp, 1990. 153: p. 156-68; discussion 168-71.
126. Imrich, R., et al., *Pharmacological hyperprolactinemia attenuates hydrocortisone-induced expression of CD11b on human CD8+ cells in vivo*. Neuroimmunomodulation, 2004. 11(3): p. 133-40.

127. Pitzalis, C., et al., *Corticosteroids inhibit lymphocyte binding to endothelium and intercellular adhesion: an additional mechanism for their anti-inflammatory and immunosuppressive effect.* J Immunol, 1997. 158(10): p. 5007-16.
128. Fassbender, K., et al., *Inverse association between endogenous glucocorticoid secretion and L-selectin (CD62L) expression in trauma patients.* Life Sci, 1999. 65(23): p. 2471-80.
129. Neumann, F.J., et al., *Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction.* Circulation, 1995. 92(4): p. 748-55.
130. Jilma, B., et al., *Dexamethasone down-regulates the expression of L-selectin on the surface of neutrophils and lymphocytes in humans.* Clin Pharmacol Ther, 1997. 62(5): p. 562-8.
131. Daynes, R.A. and B.A. Araneo, *Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin 2 and interleukin 4.* Eur J Immunol, 1989. 19(12): p. 2319-25.
132. Moynihan, J.A., et al., *Alterations in interleukin-4 and antibody production following pheromone exposure: role of glucocorticoids.* J Neuroimmunol, 1994. 54(1-2): p. 51-8.
133. Montgomery, D.W., *Prolactin production by immune cells.* Lupus, 2001. 10(10): p. 665-75.
134. Leung, D.Y., et al., *Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma.* J Exp Med, 1995. 181(1): p. 33-40.
135. Kimura, A. and T. Kishimoto, *IL-6: regulator of Treg/Th17 balance.* Eur J Immunol. 40(7): p. 1830-5.
136. Bettelli, E., et al., *Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells.* Nature, 2006. 441(7090): p. 235-8.
137. Sabroe, I., et al., *Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 in human peripheral blood granulocytes: a critical role for monocytes in leukocyte lipopolysaccharide responses.* J Immunol, 2002. 168(9): p. 4701-10.
138. Yang, R.B., et al., *Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling.* Nature, 1998. 395(6699): p. 284-8.
139. Sabroe, I., S.K. Dower, and M.K. Whyte, *The role of Toll-like receptors in the regulation of neutrophil migration, activation, and apoptosis.* Clin Infect Dis, 2005. 41 Suppl 7: p. S421-6.
140. Jin, B., et al., *The effects of TLR activation on T-cell development and differentiation.* Clin Dev Immunol. 2012: p. 836485.
141. Peng, S.L., *Signaling in B cells via Toll-like receptors.* Curr Opin Immunol, 2005. 17(3): p. 230-6.
142. Brentano, F., D. Kyburz, and S. Gay, *Toll-like receptors and rheumatoid arthritis.* Methods Mol Biol, 2009. 517: p. 329-43.
143. Ospelt, C., et al., *Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis.* Arthritis Rheum, 2008. 58(12): p. 3684-92.

144. Abdollahi-Roodsaz, S., et al., *Local interleukin-1-driven joint pathology is dependent on toll-like receptor 4 activation*. Am J Pathol, 2009. 175(5): p. 2004-13.
145. Kowalski, M.L., et al., *Increased responsiveness to toll-like receptor 4 stimulation in peripheral blood mononuclear cells from patients with recent onset rheumatoid arthritis*. Mediators Inflamm, 2008. 2008: p. 132732.
146. Huang, Q., et al., *Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2007. 56(7): p. 2192-201.
147. Loetscher, P., et al., *Monocyte chemotactic proteins MCP-1, MCP-2, and MCP-3 are major attractants for human CD4+ and CD8+ T lymphocytes*. FASEB J, 1994. 8(13): p. 1055-60.
148. Koch, A.E., et al., *Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis*. J Clin Invest, 1992. 90(3): p. 772-9.
149. Kageyama, Y., et al., *Etanercept reduces the serum levels of macrophage chemotactic protein-1 in patients with rheumatoid arthritis*. Mod Rheumatol, 2009. 19(4): p. 372-8.
150. Koch, A.E., et al., *Macrophage inflammatory protein-1 alpha. A novel chemotactic cytokine for macrophages in rheumatoid arthritis*. J Clin Invest, 1994. 93(3): p. 921-8.
151. Kozaci, D.L., Y. Chernajovsky, and I.C. Chikanza, *The differential expression of corticosteroid receptor isoforms in corticosteroid-resistant and -sensitive patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(4): p. 579-85.
152. Panoulas, V.F., et al., *Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(9): p. 1477-82.
153. Han, C., et al., *Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2006. 33(11): p. 2167-72.
154. Raterman, H.G., et al., *The metabolic syndrome is amplified in hypothyroid rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study*. Ann Rheum Dis. 69(1): p. 39-42.
155. Raterman, H.G., et al., *Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk*. Ann Rheum Dis, 2008. 67(2): p. 229-32.
156. Dessein, P.H., et al., *Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2007. 34(5): p. 943-51.
157. Kiortsis, D.N., et al., *Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2005. 64(5): p. 765-6.
158. Rosenvinge, A., et al., *Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNFalpha therapy*. Scand J Rheumatol, 2007. 36(2): p. 91-6.
159. Triggiani, M., et al., *Secretory phospholipases A2 induce cytokine release from blood and synovial fluid monocytes*. Eur J Immunol, 2002. 32(1): p. 67-76.
160. Ofei, F., et al., *Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM*. Diabetes, 1996. 45(7): p. 881-5.

161. Montecucco, F. and F. Mach, *Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2009. 48(1): p. 11-22.
162. Dhawan, S.S. and A.A. Quyyumi, *Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease*. Curr Atheroscler Rep, 2008. 10(2): p. 128-33.
163. Penesova, A., et al., *Attenuated insulin response and normal insulin sensitivity in lean patients with ankylosing spondylitis*. Int J Clin Pharmacol Res, 2005. 25(3): p. 107-14.
164. Pacini, G. and R.N. Bergman, *MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test*. Comput Methods Programs Biomed, 1986. 23(2): p. 113-22.
165. Pachler, C., et al., *Subcutaneous adipose tissue exerts proinflammatory cytokines after minimal trauma in humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. 293(3): p. E690-6.
166. Murdolo, G., et al., *In situ profiling of adipokines in subcutaneous microdialysates from lean and obese individuals*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008. 295(5): p. E1095-105.
167. Nielsen, N.B., et al., *Interstitial concentrations of adipokines in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue*. Regul Pept, 2009. 155(1-3): p. 39-45.
168. Calcagni, E. and I. Elenkov, *Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1069: p. 62-76.

Úvod do imunológie a patogenéza vybraných autoimunitných ochorení.

MUDr. Richard Imrich, DrSc.

Rozsah 60 strán, 3,88 AH, prvé vydanie, ISBN 978-80-223-4267-4