

## **Abstrakt:**

Autoimunitní choroby patří v současné době k nejzávažnějším medicínským tématům, zejména díky obecně se zvyšujícímu počtu pacientů s těmito chorobami. Na jejich patogenезi se podílejí pravděpodobně z velké části dědičné faktory a dále buněčné a humorální interakce ovlivněné faktory zevního prostředí, jejichž poznání je důležité jak z hlediska diagnosticko-terapeutického a tak s ohledem na bazální imunologii.

Cílem práce bylo najít vztah genetických alterací a produkce autoprotilátek, klinické manifestace onemocnění; definovat kloubní autoantigeny, dále prokázat autoreaktivní původ leukemických buněk; roli B lymfocytů v patogenезi onemocnění a konečně vypracovat metodu detekce B lymfocytů rozeznávajících definovaný autoantigen.

Genetickou analýzou byly identifikovány některé predipoziční polymorfismy, jejich asociace nebyla vždy spojena s klinickými formami onemocnění ani nebyly využitelné k predikci průběhu nemoci. Navíc frekvence alel IL-1RN\*2 nebo PD1.3 vykazovaly etnicko-geografické rozdíly a GWA studie odhalily kritickou roli velikosti souborů při posuzování významnosti konkrétního polymorfismu.

Jako klinicky nejpřesnější a nejcitlivější marker k predikci progresu erosivní formy RA byla vytipována kombinace stanovení anti-CCP a IgM RF. V synoviální tekutině a tkáni pacientů s RA byla potvrzena endogenní přítomnost chrupavkových proteinů MIA a HC gp-39 s imunogenními vlastnostmi. Byl podán přímý důkaz rozvoje leukemického onemocnění z původně autoreaktivního B buněčného klonu specifického pro vlastní erytrocyty. U pacientů se SjS byla u paměťových B lymfocytů prokázána heterogenita na molekulární úrovni a abnormální retence Ig mRNA.

Byla vyvinuta metoda přímé detekce CD19<sup>+</sup> B lymfocytů rozeznávajících peptidy obsahující citrulin. Tato populace je rovněž heterogenní na molekulární úrovni, její specifické odstraňování z periferní krve nebo kloubní tkáně pravděpodobně nebude prakticky proveditelné.