

NOVÉ PŘÍSTUPY K LÉČBĚ NEINFEKČNÍCH UVEITID

Doc. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D.

Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Uveitida neboli nitrooční zánět postihuje zejména mladší a střední věkovou skupinu obyvatel, které ohrožuje slepotou. Prevalence uveitidy se uvádí 40–70 případů na 100 000 obyvatel a roční incidence 17–52 případů na 100 000 obyvatel. Anatomicky se uveitidy dělí na přední, intermediální, zadní uveitidy a panuveitidy. Dle etiologie se rozlišují uveitidy infekční a neinfekční. Zvláštní skupinu tvoří tzv. uveální maskující syndromy. Přibližně 20 % uveitid je asociováno se systémovým onemocněním.

Naším cílem bylo získat nové poznatky o mechanismech autoimunitní uveitidy a testovat nové způsoby léčby, které nebyly u uveitid studovány nebo jejichž efekt je sporný. Hlavní důraz byl kladen na zjištění úlohy mikroorganismů v procesu uveitidy.

K dosažení cílů byl využit myší model experimentální autoimunitní uveitidy (EAU) včetně modelu bezmikrobního a byly analyzovány vzorky nitroočních tekutin pacientů. U myší kmene C57BL/6J byla hodnocena intenzita zánětu *in vivo* klinicky a *post mortem* histologicky. Posuzován byl efekt imunomodulační léčby. Ke zjištění vlivu mikroorganismů v rozvoji EAU byla intenzita zánětu porovnána mezi skupinami bezmikrobních a konvenčních myší. U konvenčních myší byl sledován i efekt širokospektrých antibiotik. Dále byl hodnocen účinek probiotických bakterií *Escherichia coli* Nissle 1917. Ve vzorcích lymfatické tkáně byly analyzovány populace T-lymfocytů a intracelulárních cytokinů průtokovou cytometrií. U pacientů s autoimunitní uveitidou byly ve vzorcích nitroočních tekutin sledovány stopy po proběhlém infekčním procesu a hodnoceny hladiny cytokinů a dalších faktorů.

Zhodnocení efektu imunomodulační léčby na experimentálním modelu prokázalo účinnost mykofenolát mofetilu, což podporuje jeho širší využití při léčbě autoimunitní zadní uveitidy v humánní medicíně. Snížení bakteriálního osídlení vedlo k poklesu intenzity zánětu, a tím potvrdilo význam mikroorganismů v procesu autoimunitní uveitidy, a to jak u bezmikrobních myší, tak u konvenčních myší léčených antibiotiky. Myši léčené probiotiky dosáhly signifikantně nižšího stupně uveitidy oproti kontrolám. Měření subpopulací T-lymfocytů a cytokinů neukázalo signifikantní rozdíl mezi skupinami. Také výsledky analýzy nitroočních tekutin podporují hypotézu o vlivu infekce při vzniku autoimunitní uveitidy.

V budoucnu plánujeme provést analýzu mikrobiomu na experimentálním modelu u konvenčních myší i u pacientů s uveitidou a rozšířit experimenty na gnotobiotických modelech myší kolonizovaných určenými typy bakterií. Významný dopad pro humánní medicínu by mohlo mít definování prospěšných kmenů bakterií, které by navodily tolerogenní imunitní odpověď a byly efektivní při léčbě pacientů s autoimunitní uveitidou. Dlouhodobým cílem je dospět k cílené regulaci faktorů vyvolávajících autoimunitní uveitidu, a tím snížit procento slepoty vzniklé následkem uveitidy.

Vybrané publikace k tématu:

1. Svozílková P., Heissigerová J., Břichová M., Kalvodová B., Dvořák J., Říhová E.: The role of pars plana vitrectomy in the diagnosis and treatment of uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2011; 21: 89-97.
2. Heissigerová J., Seidler Štangová P., Klímová A., Svozílková P., Hrnčíř T., Štěpánková R., Kverka M., Tlaskalová-Hogenová H., Forrester J.V.: The Microbiota Determines Susceptibility to Experimental Autoimmune Uveoretinitis. *J Immunol Res.* 2016; 2016:5065703. doi: 10.1155/2016/5065703.
3. Seidler Štangová P., Dušek O., Klímová A., Heissigerová J., Kučera T., Svozílková P.: Metronidazole Attenuates the Intensity of Inflammation in Experimental Autoimmune Uveitis. *Folia Biol. (Praha)* 2019; 65: 265-274.