**ИМУНОФАРМАКОЛОГИЈА– НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 11**

**ИМУНСКА ОСНОВА НЕУРОЛОШКИХ БОЛЕСТИ**

**МУЛТИПЛА СКЛЕРОЗА**

Најчешћа и најзаступљенија аутоимунска болест централног нервног система је мултипла склероза чији су неуролошки, имунопатолошки и вирусолошки аспект предмет интензивног истраживања.

Мултипла слероза је дефинисана као хронична болест ЦНС-а посредована имунским механизмима. Болест је први пут описао 1868. године француски лекар *Jean-Martin Charcot*, а карактеришу је фокални плакови примарне демијелинизације у белој маси мозга и кичмене мождине са релативно очуваним аксонима. Етиологија болести за сада није позната а патогенеза је делимично разјашњена. Осетљивост на ову болест одређују како генетски тако и фактори околине, а за развој болести кључни су имунски механизми. Аутореактивни Т лимфоцити специфични за компоненте мијелинског омотача су најважније ћелије у започињању патолошког процеса, а друге компоненте имунског система као што су антитела, комплемент, CD8+ T лимфоцити и солубилни фактори које продукују ћелије имунског система оштећују ткиво централног нервног система. Већина лекова који се тренутно користе за лечење мултипле склерозе делују на имунски систем или модулишу инфламатoрни процес. Ограничени позитивни ефекти терапије антиинфламаторним, имуномодулаторним и имуносупресивним агенсима, доказани контролисаним клиничким студијама, односе се углавном на ране стадијуме болести и сводe се на ублажавање клиничких поремећаја и превенирање нових. На основу ових терапијских студија, изведен је опште прихваћен концепт да мултипла склероза започиње инфламаторним, а касније се наставља неуродегенеративним процесом који касније може да се развија независно од инфламације. Главну потврду за аутоимунску природу болести чине налази добијени истраживањима експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса (ЕАЕ), болести која се развија у осетљивих животиња имунизацијом антигенима ЦНС-а и чије су клиничке и патолошке карактеристике сличне са онима у мултиплој склерози, на основу чега је широко прихваћен као експериментални модел за проучавање мултипле склерозе.

Поред инфламаторних процеса у ткиву ЦНС-а се дешавају и дегенеративни процеси који узрокују клинички видљиве неуролошке промене. Дегенеративне промене обухватају губитак аксона у лезијама, дифузна оштећења беле масе, оштећења кортикалне и дубоких сивих маса. Етиологија мултипле склерозе, уосталом као свих других аутоимунских болести, није позната, али се зна да болест настаје код особа са генетском предиспозицијом изложених одређеним спољашњим факторима.

**Ток болести и клиничке манифестације**

Ток болести и клиничке манифестације МС су хетерогени. Код већине оболелих болест у почетку, у чак 85 процената, има фазе релапса и ремисија. Овај облик болести карактерише иницијална епизода неуролошке дисфункције (клинички изоловани синдром), коју следи период ремисије без клиничких манифестација, затим следи фаза релапса па поновне ремисије. Релапси се поклапају са инфламацијом и демијелинизацијом у ЦНС-у које се у белој маси уочавају магнетном резонанцом. После сваког релапса се смањује степен опоравка оболелих, тако да за деценију до две око 80 процената оболелих развија секундарно прогресивну мултиплу склерозу. Око 10% оболелих никада и не уђе у фазу релапса, већ је болест примарно прогресивна. У секундарно прогресивном облику болести више и нема типичних инфламацијских лезија већ је неуролошки поремећај удружен са атрофијом ЦНС-а, смањењем волумена мозга и значајним губитком аксона. У око 10% оболелих се болест дијагностикује као примарна прогресивна МС коју карактеришу стално погоршање болести без релапса. Ако се болест јави у старијем животном добу, чешћи је прогресивни тип МС него облик са релапсима и ремисијама што указује да промене које се дешавају у мозгу са старењем имају одређену у улогу у спором али сталном погоршању неуролошких поремећаја.

**Етиологија мултипле склерозе**

***Имуногенетска основа*.** Популационе, породичне и студије близанаца показале су да је преваленца мултипле склерозе већа у породицама у којима већ постоје оболели од ове болести. Најближи рођаци оболелих имају 20 до 50 пута (2%–5%) већи ризик да развију мултиплу склерозу него остатак популације а конкордантне стопе код монозиготних близанаца износе од 20% до 35%. Умереност конкордантне стопе у овом случају може да буде и последица фактора околине, али студије усвојене раздвојене деце су указале да генетски фактор вероватно има већи утицај. Подаци добијени на основу анализа више од 20 узорака целокупног генома у различитим популацијама оболелих од мултипле склерозе и у различитим географским подручјима, указале су да на развој болести најјачи утицај имају један или више гена лоцираних у зони главног комплекса хистокомпатибилнсти (MHC) у хромозомском подручју 6p21, а одређене генске конфигурације носе 10%–60% релативног ризика за обољевање од мултипле склерозе. Kод белаца је повећан ризик за развој мултипле склерозе повезан са HLA-DRB1\*1501. DR2 хомозиготи развијају тежи облик мултипле склерозе. Показана је и адитивна и независна протективна улога DQA1\*0102/-B1\*0602 гена. Удруженост I класе HLA алела са појавом мултипле склерозе је мања. Једино алели HLA-A3 и HLA -B7 имају већу учесталост међу оболелим од мултипле склерозе док HLA-A201 има протективну улогу. Гени који се код оболелих од мултипле склерозе јављају удружено са хаплотипом DR15 су гени за фамилију TGF-*β*, CTLA-4 (енг. *Cytotoxic T Lymphocyte–Associated Antigen*), гени за фамилију цитокина TNF-α, за антагонисту рецептора IL-1 и за естрогене рецепторе. Клинички посматрано са хаплотипом DR15 често су удружени: ранији почетак болести, већа учесталост облика са ремисијама и релапсима (РР-MС), женски пол, оптички неуритис, иницијална захваћеност кичмене мождине патолошким процесом и интензивније олигоклоналне траке у ликвору. Појава одређених алела полиморфних гена (CCR2, IL-10Rα и Fas-L) је повезана са смањеним ризиком од развоја мултипле склерозе, док су одређени алели гена за CCR5, IL-10, IL-4 Rα, IL-2 Rβ, IFN-γ, витамина D и рецептора за естроген удружени са већим ризиком од обољевања. У студијама ЕАЕ откривени су гени који повећавају разик од настанка мултипле склерозе. На пример неки алели гена за α ланац рецептора за IL-7 предиспонирају развој хроничног ЕАЕ код мишева а касније је исто показано и код људи. Већина *non-*MHC гена који су удружени са већим ризиком од развоја мултипле склерозе су гени који кодирају молекуле који учествују у реакцијама и специфичне и неспецифичне имуности, што указује да оба типа имуности учествују у развоју аутоимунских болести.

***Негентски фактори и инфективни окидачи*.** Претпоставља се да инфективни агенси, али и навике и понашање утичу на испољавање болести. Податак да се болест 1.6–2.0 пута чешће јавља код жена указује да и хормони и други полно специфични молекули могу да буду фактор ризика за развој мултипле склерозе на шта указује и мањи број релапса у току трудноће и погоршање болести после порођаја, погоршање у току менструације, постојање корелације између високих нивоа естрадиола и ниских нивоа прогестерона и тежине болести измерено MRI, полних разлика у осетљивости на развој ЕАЕ са протективном улогом тестостерона и терапеутског ефекта естриола у РР-МС. Прецизан механизам којим полни хормони утичу на ризик од развоја мултипле склерозе није познат али се вероватно ради о стимулаторном ефекту естрогена на продукцију проинфламаторних цитокина и супротног ефекта андрогена.

Показатељи да фактор околине доприноси развоју мултипле склерозе су: (a) инциденца болести је најмања у појасу екватора а идући ка половима расте (б) иако је инциденца мултипле склерозе већа у подручјима САД-а настањеним емигрантима из Северне Европе ипак је упола мања у поређењу са инциденцом у Европи. (в) уколико особа мигрира из подручја са високом преваленцом мултипле склерозе у подручје ниске преваленце пре 15-16 године живота она стиче низак ризик за појаву болести, међутим уколико се миграција догоди касније, после15-16 године, ризик се не мења. Узрок овоме може да буде смањена изложеност сунчевим зрацима која зависи од географске ширине, што утиче на функцију имунорегулаторних ћелија или на синтезу витамина Д. Друга тврдња је подпомогнута налазима у ЕАЕ и налазом удружености полиморфизма гена за рецептор за витамин Д и мултиплу склерозу у Јапану. Продукција мелатонина зависи од излагања сунцу. Мањак сунчевих зрака изазива већу продукцију мелатонина који појачава Th1 имунски одговор који је удружен са развојем мултипле склерозе. Географска дистрибуција одражава и ниво економске развијености земље. Инциденца мултипле склерозе је веома ниска у Азији, а највећа преваленца је у Јапану који је и наразвијенија земља у Азији. Поред тога преваленца је порасла са социоекономским развојем последњих деценија. Могуће је да се оваква ситуација објасни „хигијенском хипотезом“, смањено или одложено излагање инфекцијама у детињству у развијеним земљама мења имунски одговор и потенцира развој аутоимунских и алергијских болести.

***Микроорганизми као изазивачи мултипле склерозе*.** Проспективне студије су указале да се релапси мултипле склерозе често јављају после вирусних инфекција што је сагласно и са налазима да се епидемије мултипле склерозе јављају у срединама са малом инциденцом болести у претходно изолованим срединама (Фарска острва). Истраживања на моделу ЕАЕ такође указују да бактерије и вируси могу да буду окидачи аутоимунског процеса. Студија из 1993. године је показала да скоро 100% трансгених мишева који експримирају TCR специфичан за антиген мијелинског омотача (MBP) развијају EAE уколико се гаје у нестерилним условима, а ако се гаје у *specific-pathogen-free* условима овакви мишеви остају здрави. На вирусну етиологију мултипле склерозе могу да укажу многе демијелинизирајуће болести: прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија узрокована JC вирусом, постинфективни енцефалитис и субакутни склерозирајући паненцефалитис (SSPE) узрокован малим богињама, HSV енцефалитис, HIV енцефалопатија. Експериментални модели демијелинизирајућих болести као што је енцефаломијелитис изазван вирусом TMEV(*Theiler’s Murine Encephalomyelitis Virus*), такође указују на значај вируса у развоју мултипле склерозе. Као највероватнији могући узрочници мултипле склерозе код људи истичу се херпес (HHV-6 и EBV) и ретро-вируси јер дају перзистентне латентне инфекције, показују неуротропизам и убиквитарни су. Серумски ниво IgG анти-EBV пре почетка мултипле склерозе је означен као значајан предиктор болести, велики проценат особа са мултиплом склерозом је имао инфективну мононуклеозу а већи ризик да развију мултиплу склерозу имају особе које су је прележале у ранијем узрасту. Међу бактеријама најчешће се као изазивачи мултипле склерозе помињу хламидије. Механизми којима микроорганизми могу да утичу на развој мултипле склерозе су молекулска мимикрија, *bystander* активација и утицај суперантигена.

**Хистолошке карактеристике мултипле склерозе**

Хистолошке промене које прате мултиплу склерозу се разликују од промена које прате остале инфламаторне болести ЦНС-а и то нарочито по присутву великих, мултифокалних плакова демијелинизације. Плак је последица запаљењске реакције и формирања инфилтрата које чине лимфоцити и активирани макрофаги и/или микроглија, што узрокује демијелинизацију. Код оболелих од мултипле склерозе плакови могу да буду активни и неактивни. **Активна лезија** је инфилтрисана макрофагима и ћелијама микроглије а у интрацитоплазматским гранулама ових ћелија се налазе компоненте мијелинског омотача укључујући и MOG (енг. *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein,* MOG) што указује да ове ћелије имају улогу и у уклањању мијелинског дебрија. **Инактивна лезија** је промена која садржи поља демијелинизације и реминерализације са или без макрофага. Макрофаги, и ако их има, не садрже продукте деградације компоненти мијелинског омотача.

Још увек је преовлађујући и углавном опште прихваћен став да мултипла склероза почиње формирањем акутне инфламаторне лезије аутоимунске природе коју прати неуродегенерација која се манифестује различитим неуролошким поремећајима. Мада је мијелински омотач главна мета ткивне деструкције, и нервне ћелије и астроцити могу да буду захваћени. Оштећење аксона се јавља и у активним лезијама док је у хроничним плаковима густина неурона редукована 50-70% у поређењу са здравим ткивом а губитак аксона је у директној корелацији са неуролошким поремећајимаРезултат ових процеса је атрофија мозга и кичмене мождине, праћена дилатацијом можданих комора.

Ако је демијелинизација делимично реверзибилна због реминерализације, деструкција аксона је иреверзибилна. Тако су у основи форме мултипле склерозе са релапсима и ремисијама инфламација и демијелинизација, а иреверзибилни неуролошки дефицит је узроковани углавном деструкцијом аксона.

**Патофизиологија мултипле склерозе**

Ткиво ЦНС-а је веома осетљиво на инфламацијске стимулусе, а има и веома ограничену способност регенерације. Услед постојања крвно мождане баријере која спречава продор токсичних материја и ћелија у ЦНС као и одсуства лимфног система у ЦНС-у, ткиво ЦНС-а се традиционално описује као имунски привилеговано ткиво. Крвно мождану баријеру граде тесно спојене ендотелне ћелије које садрже пумпе којима елиминишу токсичне и распадне продукте метаболизма из ЦНС-а у системску циркулацију; као и базалне мембране и продужеци астроцита који формирају глијалну мембрану. Зато, да би циркулишуће ћелије продрле у ЦНС, морају да мигрирају кроз ендотел у периваскуларни простор, а потом да кроз глијалну мембрану инфилтришу паренхим централног нервног система. Уколико је глијална мембрана интактна, ћелије не улазе у паренхим ЦНС-а већ су локализоване периваскуларно. Ћелије микроглије су резидентна ћелијска популација у ЦНС-у, а по активацији мењају облик формирајући многобројне протоплазматске продужетке сличне активираним макрофагима и продукују бројне проинфламацијске цитокине, хемокине, азот моноксид (NO) комуницирајући са другим ћелијама у ЦНС-у па тако активирају астроците што оштећује крвно мождану баријеру и омогућује леукоцитима продор у ткиво ЦНС-а.

Кључну улогу у развоју инфламације у мултиплој склерози имају помагачки CD4+ Т лимфоцити. Th1 и Th17 ћелије су главне субпопулације ефекторских CD4+T лимфоцита укључених у развој болести. У прилог овом мишљењу говори целуларни састав инфилтрата ЦНС-а и цереброспиналне течности као и резултати добијени испитивањем експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса. У ЕАЕ имунизација експерименталних животиња компонентама мијелина изазива болест посредовану CD4+ Т лимфоцитима која је слична мултиплој склерози а исту болест развијају и осетљиве наивне животиње након пасивног трансфера енцефалитогених CD4+ T ћелија. EAE не може да се пренесе антителима а само у одређеним случајевима то је могуће трансфером CD8+ T лимфоцита. На улогу CD4+ T ћелија у мултиплој склерози поред ових налаза индиректно указује и податак да најјачу генетску предиспозицију за развој мултипле склерозе имају особе са одређеним алелима II класе HLA који презентују антигене управо CD4+ T лимфоцитима.

Хронична инфламација карактеристична за мултиплу склерозу започиње у околини венула. Већину лимфоцита у инфилтратима плакова чине CD8+ Т лимфоцити које карактерише и интензивна клонска експанзија на месту лезије. CD4+ T и В лимфоцити се углавном налазе у периваскуларном простору и менингеама. У менингеама а нешто ређе у периваскуларном *Virchow Robin*-овом простору јављају се агрегати запаљењских ћелија организованих у структуре налик секундарним лимфним фоликулима што прати активна демијелинизација и оштећење неурона и аксона у церебралном коретексу оболелих од мултипле склерозе. Мултиплу склерозу првенствено карактерише оштећење олигодендроцита а сматра се да је имунска реакција усмерена ка једном или више антигена мијелина. Међутим прецизан имунски механизам који директно оштећује мијелин није јасно показан. Имунски одговор посредован CD8+ T лимфоцитима и антителима усмерен је тако да селективно оштећује циљне ћелије које исказују одређени антиген. Међутим иако активне лезије у мултиплој склерози садрже CD8+ T лимфоците, цитотоксична активност ових ћелија као и интеракција са олигодендроцитима је веома ретка и виђа се код особа које имају ретку варијанту акутне мултипле склерозе (*Marburg*-ов тип).

За разлику од Т лимфоцита, број инфилтришућих В лимфоцита у ЦНС-у варира у току прогресије болести. Клонови В лимфоцита могу да се нађу у менингеама, паренхиму и ликвору, а инратекални В лимфоцити продукују антитела која се детектују у ликвору и имају дијагностички значај. Код оболелих од примарне или секундарно прогресивне МС број плазмоцита расте са годинама. Менингее пацијената са секундарно прогресивном формом болести садрже и терцијерне лимфне структуре које садрже агрегате плазмоцита, В и Т лимфоцита као и фоликуларне дендритске ћелије и резултат су дуготрајне инфламације. Клиничке студије су показале да су моноклонска антитела специфична за CD20, попут ритуксимаба, веома ефикасна у редуковању релапса. Ови лекови уклањају већину субсетова В лимфоцита али не и диферентоване плазмоците који продукују аутоантитела, па је вероватно да свој ефекат остварују смањивањем способности В лимфоцита да презентују антигене и инхбицијом продукције проинфламацијског IL-6 у В лимфоцитима.

У лезијама се, на местима активне демијелинизације, могу наћи и депозити компоненти комплемента и имуноглобулина, али само у одређеној субпопулацији оболелих. У лезијама у ЦНС-у оболелих од мултипле склерозе оштећене су, у различитом обиму, скоро све компоненте ЦНС-а. Инфламација јесте кључни догађај у патогенези мултипле склерозе јер активација микроглије и макрофага има за последицу ослобађање слободних радикала који утичу на активност митохондрија и тако оштећују ткиво ЦНС-а.

**EAE**

ЕАЕ је најшире коришћен модел за идентификовање и карактеризацију оштећења ткива изазваног имунским механизмима. EAE је први уведени и најбоље окарактерисани експериментални модел за неку хуману болест. Имунизацијом компонентама мијелинског омотача или хомогенатима мозга експерименталне животиње у великом проценту развијају болест.

У овом систему су откривена 3 нова терапеутика за мултиплу склерозу: митоксантрон (антрацендион, цитостатик и имуносупресив), глатирамер ацетат (мешавина полипептида која садржи аланин, лизин, тирозин), и натализумаб (хуманизовано моноклонско антитело специфично за α4β1 интегрин).

Први докази који су потврдили да су у основи ЕАЕ аутоимунски процеси били су: пасивни трансфер болести антиген специфичним Т лимфоцитимапропагираним *in vitro* а нарочито доказивање присуства аутореактивних Т лимфоцита код наивних мишева.

**ИМУНОДИЈАГНОСТИКА МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ**

**За постављање дијагнозе мултипле склерозе неопходно је** 1. јављање типичних симптома дисеминованих у времену и простору у комбинацији са 2. визуализационим техникама (магнетна резонанца), 3. прегледом ликвора и 4.испитивањем евоцираних потенцијала.

Типични налази добијени прегледом ликвора оболелих од мултипле склерозе:

* Лимфоцитна плејоцитоза (˃ 50 ћел/dl) се налази у акутним егзацербацијама
* Повећан IgG индекс ликвора (70-80% пацијената), јавља се услед интратекалне синтезе, имуноглобулина углавном IgG класе
* Електрофореза ликвора показује типичне дискретне траке имуноглобулина (свака је моноклонска), тзв олигоклоналне траке. Нису присутне у серуму и индикатор су ингтратекалног хуморалног имунског одговора. 90-95% пацијенат има у ликвору олигоклоналне траке које перзистирају и не мењају се, могу само да се јаве додатне траке. Антигенска специфичност олигоклоналних трака није позната.
* Повећан однос IgG /албумин указује на интратекалну синтезу антитела. Повећан ниво антитела у ликвору настао само као последица нарушавања крвно-мождане баријере увек ће да прати и повећан ниво албумина у ликвору, јер тада и албумини пролазе у ЦНС, а ако постоји интратекална синтеза имуноглобулина овај однос је увек увећан.

**Миастенија гравис (МГ)**

Миастенија гравис је не тако честа болест коју карактерише слабост мишића укључујући и мишиће који покрећу очне јабучице, а у чијој основи лежи поремећај неуромишићне трансмисије. Основна клиничка одлика свих миастенија је слабост и патолошки замор при понављаним или продуженим активностима једне или више група скелетних мишића до немогућности извођења покрета, односно до настајања парализа мишића.

Најучесталији облик МГ је стечена аутоимунскаа МГ, а знатно ређи облици МГ су: транзиторна неонатална и јатрогена МГ. Транзиторна неонатална МГ је последица пасивног трансплацентног преноса антитела оболелих мајки на новорођенчад. Симптоми и знаци транзиторне неонаталне МГ се спонтано повлаче после три недеље и деца остају здрава. У прве три недеље по рођењу лечење је успешно применом инхибитора холинестеразе.

Јатрогена МГ се односи на пенициламинску МГ, која настаје код болесника лечених д-пенициламином због друге основне болести, најчешће реуматоидног артритиса. По прекиду примене пенициламина знаци МГ се повлаче код више од половине болесника и тада је у питању реверзибилна пенициламинска МГ, код осталих нема повлачења знакова и развија се аутоимунска МГ.

Слабост је резултат поремећаја преноса сигнала са нерва на мишић у неуромускуларној синапси. Последица је деловања аутоантитела на ацетилхолинске рецепторе на постсинаптичкој мембрани мишића. Ова антитела утичу на смањење рецептора лизом посредованом комплементом, убрзањем интернализације и вероватно блокирањем рецептора. Етиологија миастеније гравис није позната иако постоје налази који указују на инфективне агенсе као могуће узрочнике, а постоји удруженост са одређеним HLA алелима (HLA-DR3 HLA-B8).

**Имунопатогенеза МГ**

Tачан механизам губитка толеранције на aцетилхолинске рецепторе још увек није у потпуности разјашњен. Кључну улогу у индукцији и одржавању симптома болести имају антитела на aцетилхолинске рецепторе, али развој болести зависи и од Т лимфоцита, што потврђује улога тимуса у њеној патогенези. На значај тимуса у патогенези МГ управо је указало запажање да је тимус измењен код чак 80% оболелих од МГ. Најчешћа промена тимуса је лимфофоликуларна хиперплазија која се среће код 50-70% оболелих, а знатно ређа тумор тимуса - тимом, који је присутан код око 10-15% болесника. Код преосталих 20% болесника тимус је нормалан или инволуисан тј. атрофиран и замењен масним ткивом. Сва досадашња истраживања су показала да сензибилизација на aцетилхолинске рецепторе у МГ вероватно настаје унутар тимуса. Показано је да епителне и миоидне ћелије тимуса, као и поједине субпопулације тимусних лимфоцита експримирају aцетилхолинске рецепторе. Међутим сама експресија рецепторских субјединица није довољна за настанак МГ, неопходна је промена тимусне микросредине са поремећајем диферентовања Т лимфоцита и вероватно неадекватним развојем регулаторних Т лимфоцита.

Епителне и миоидне ћелије које експримирају ацетилхолинске рецепторе ослобађавају ове молекуле, а ослобођене рецепторе преузимају ћелије које презентују антигене и приказују их Т лимфоцитима. Аутореактивни диферентовани CD4+ Т лимфоцити препознају епитоп ацетилхолинског рецептора и стимулишу В лимфоците на продукцију специфичних антитела унутар тимуса, са каснијом миграцијом у периферне лимфоидне органе. У прилог овакве хипотезе говори чињеница да се код већине оболелих од МГ јавља тимусна хиперплазија коју карактерише хиперпластична медула са обиљем герминативних центара који су окружени зоном Т лимфоцита. Овако измењен тимус садржи велики број Т лимфоцита специфичних за ацетилхолинске рецепторе и повећан број В лимфоцита који продукују специфична антитела. На улогу тимуса у патогенези МГ указује и патохистолошки налаз тимуса оболелих од МГ где се уочавају В ћелијски лимфоидни фоликули у медули тимуса са развијеним герминативним центрима, док је кортекс тимуса најчешће неизмењен или показује знаке делимичне атрофије.Тимусни периваскуларни простори су проширени и испуњени лимфоидним инфилтратима. За разлику од хиперпластичног тимуса, у тимому није доказано присуство ацетилхолинских рецептора, међутим ћелије тимома експримирају протеин који дели заједничку антигенску детерминанту са цитоплазматским делом ацетилхолинског рецептора. Могуће објашњење за удружену појаву МГ и тимома могло би да лежи у претпоставци да антитуморска или паранеопластична аутоимуна реакција бива покренута туморским антигенима.

Антитела на ацетилхолинске рецепторе су поликлонска и састоје се од различитих класа имуноглобулина G. Везивање антитела за рецептор омета нормално везивање ацетилхолина и директно омета функцију неуромишићне трансмисије. Поред тога антитела на ацетилхолинске рецепторе могу да вежу два суседна рецептора што изазива убрзану интернализацију и деградацију ових рецептора. Најважнији пут којим антитела на ацетилхолинске рецепторе остварују свој ефекат је активација система комплемента. Коначан ефекат оваквог деловања антитела је лиза постсинаптичке мембране, деструкција њених секундарних набора и смањење броја расположивих рецептора у региону моторне плоче. Резултат је слабост и заморљивост мишића.

**ИМУНОДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИЈА МГ**

За постављање дијагнозе важно је налажење антитела на ацетилхолинске рецепторе у серуму, скоро 90% оболелих има ова антитела. Ова антитела су IgG класе и пролазе плаценту, али само 10% беба чије мајке имају миастенију развију неонаталну миастенију, јер се онтитела блокирају феталним антиидиотипским антителима IgМ класе.

Лечење миастеније гравис подразумева супресију продукције специфичних антитела (преднизон и азатиоприн). Пацијенти са тешким симптомима добро реагују на плазмаферезу. Тимектомија код особа које имају увећан тимус или тимом уклања не само плазмоците који продукују антитела него и извор антигена. Ово лечење се спроводи упоредо са конвенционалном применом антихолинестеразних лекова.

**НЕУРОПАТИЈЕ ПОСРЕДОВАНЕ ИМУНСКИМ МЕХАНИЗМИМА**

**Акутни идиопатски полинеуритис (*Guillain-Barré* синдром)**

Болест субакутног тока коју карактерише инфилтрација периферних нерава лимфоцитима и макрофагима и последична демијелинизација.

Половина ових случајева се јавља после инфекције дигестивног тракта (Campylobacter jejuni). Постоје налази који указују да је у патогенезикључна продукција аутоантитела на ганглиозиде периферних нерава, а да је инфекција окидач. Јавља се повећање нивоа протеина у ликвору и јављају се IgG олигоклоналне траке. Код 70% оболелих могу да се детектују антитела на GM1b ганглиозид.

Код већине пацијенат опоравак је спонтан али код тежих форми болести индикована је примена високих доза интравенских имуноглобулина. Могућа је и плазмафереза уколико се обави у року од 48 сати под појаве симптома.

**Хроничне инфламаторне полинеуропатије**

Периферне неуропатије које се разликују од Guillain-Barré синдрома по клиничком току који може да буде са релапсима и ремисијама или прогресиван. Јавља се обично код људи у средњим годинама. Етиологија је непозната. Неки од оболелих имају антитела на ганглиозиде. Лечење плазмаферезом, интравенским имуноглобулинима и преднизолоном само у неким случајевима даје позитивне ефекте.

**Мултифокална моторна неуропатија**

Јављају се само моторни испади, углавном симетрично. Јављају се аутоантитела на ганглиозид GM1. Стање се погоршава након примене стероида и лечење интравенским имуноглобулинима је третман избора јер код 70% оболелих терапија применом IVIG уклања симптоме и знаке болести.