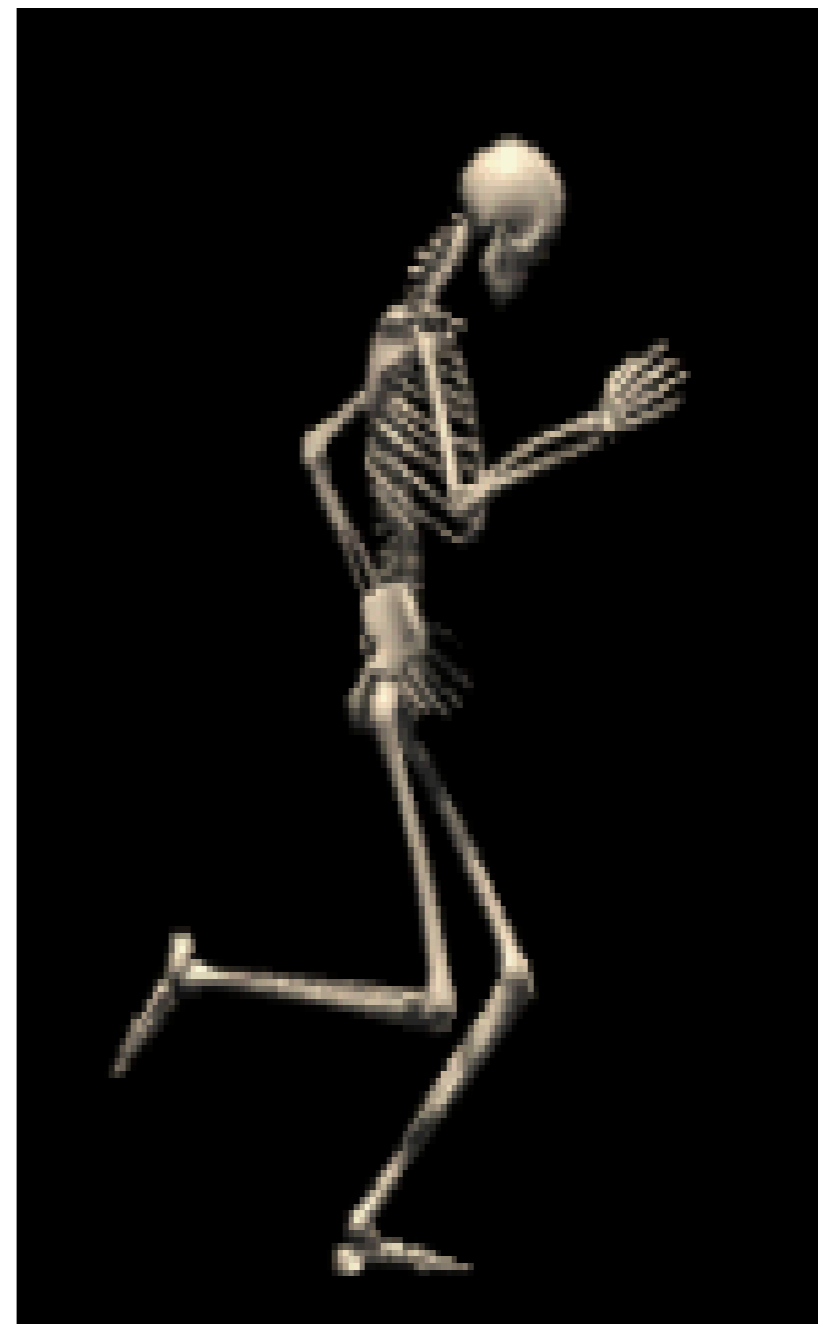


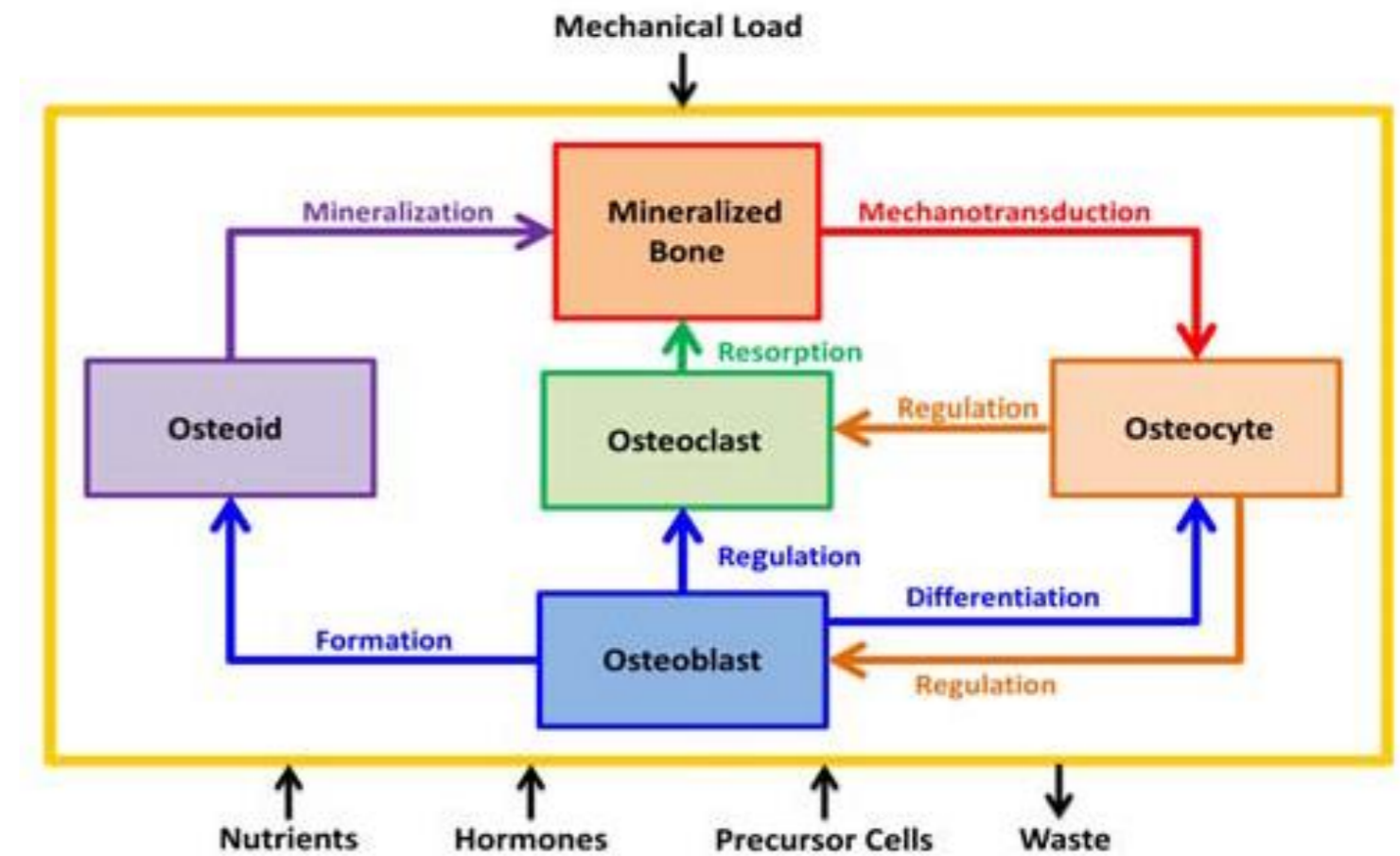
*Patofyziologie  
musculoskeletálního  
systému*

# Kosti

- Pevné,
- při zátěži se neohýbají.
  
- flexible - absorb the energy imposed by loading as potential energy by elastic then plastic deformation.
- Pokud se kosti deformují příliš málo nebo příliš moc, může dojít ke strukturálním změnám.
  
- Vysoká míra remodelace snižuje obsah minerálů v kosti, což vede ke ztrátě tuhosti.



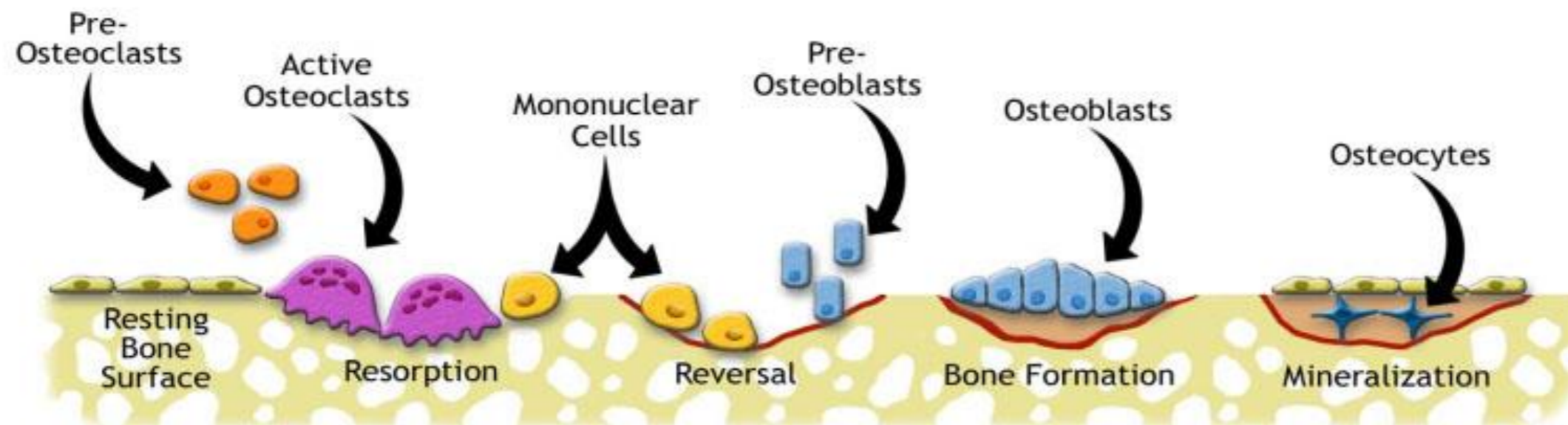
# Remodelace kostí



# Remodelace kostí

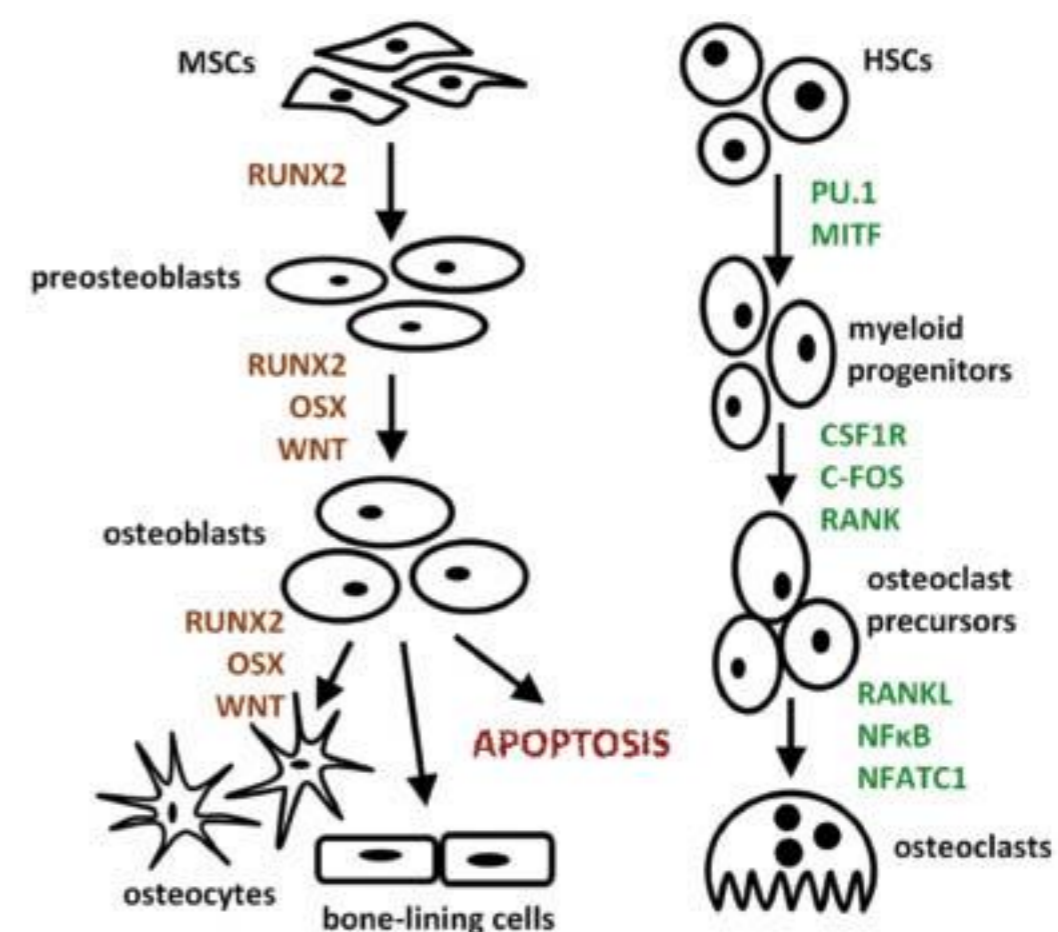
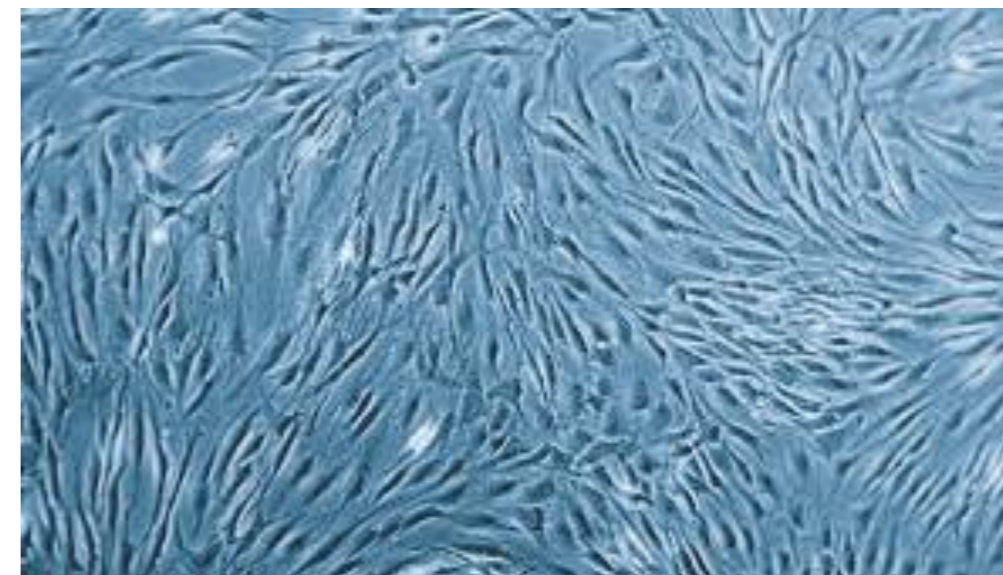
- Vysoce koordinované
- vyžaduje synchronizovanou aktivitu osteoklastů, osteoblastů a osteocytů
- v mikroanatomické struktuře oddělené od dutiny kostní dřeně, ale přístupné mikrokapilárami

## Bone Remodeling Cycle



# Tvorba kostí

- začíná diferenciací osteoblastů a vystavěním organického osteoidu, který se skládá převážně z kolagenu typu I.
- ukončena po osteoblastem zprostředkované mineralizaci organické matrice.
- obnoven povrch kosti

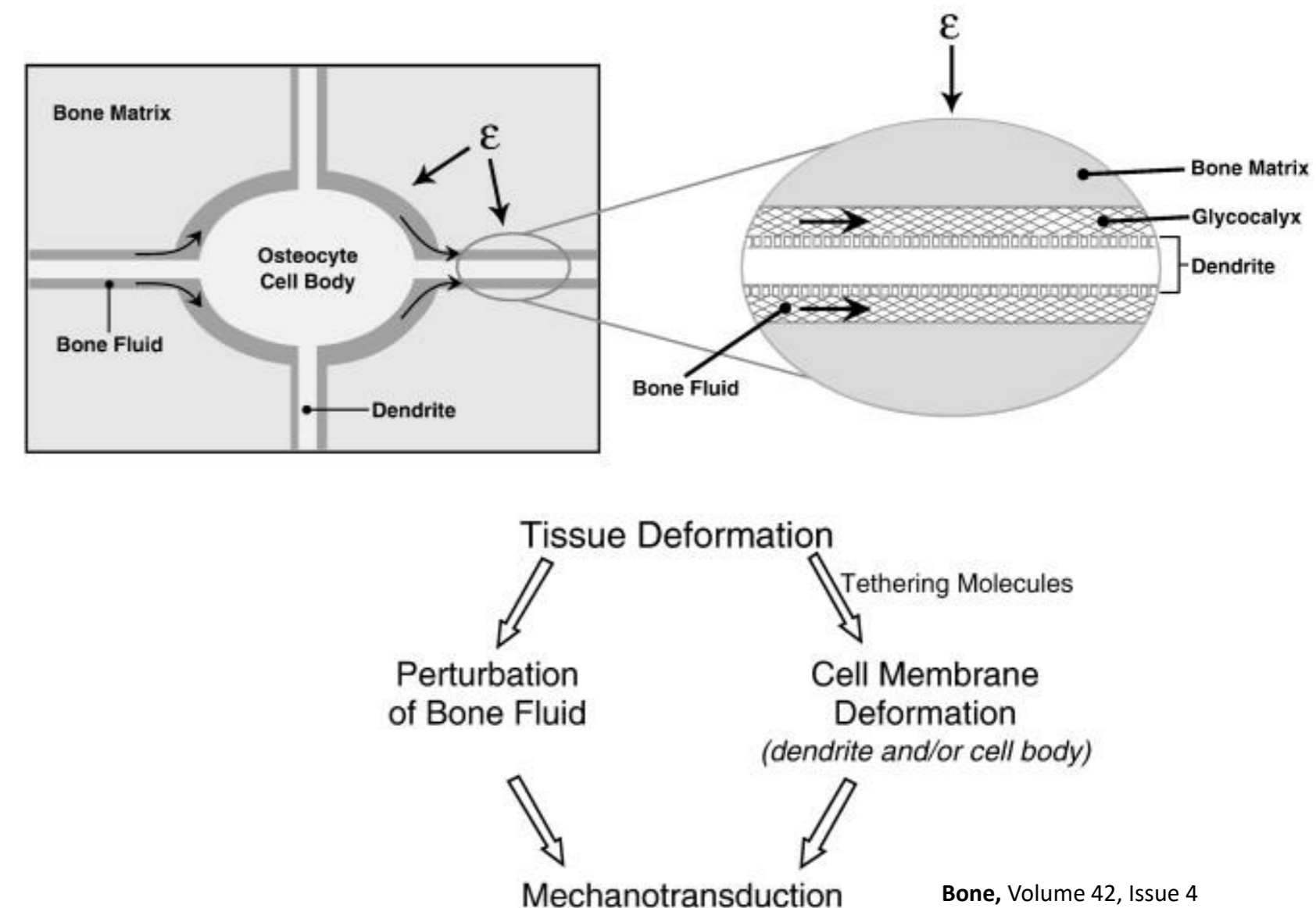
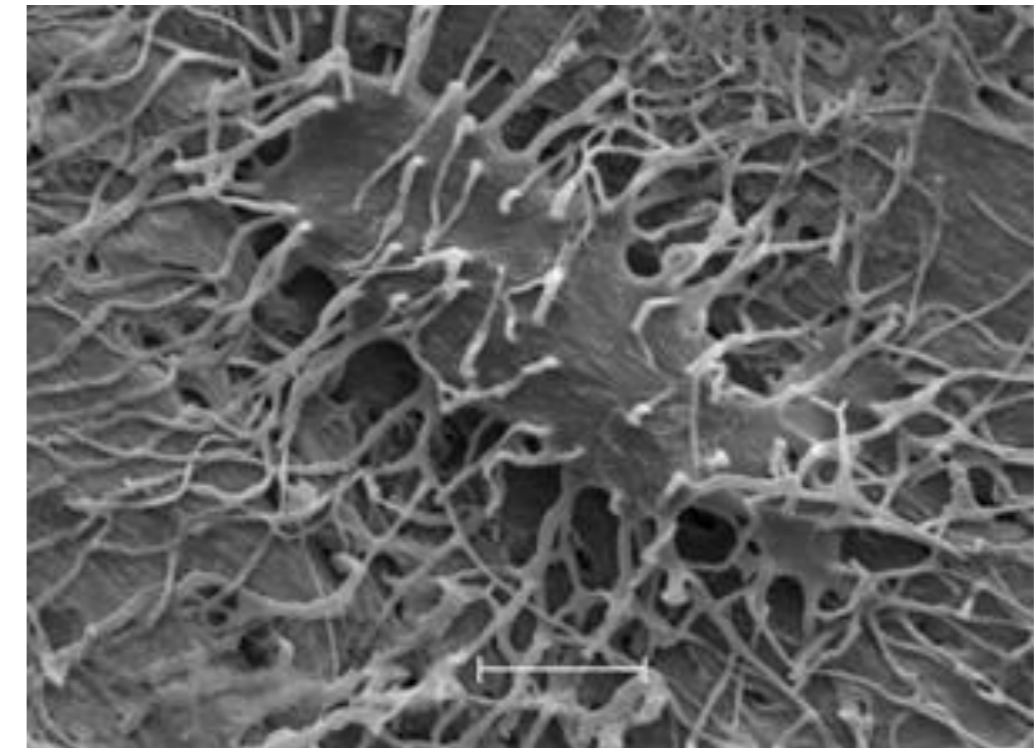


The osteoblast lineage derives from MSCs under the control of the transcriptional regulator RUNX2. The multipotent differential capacity of MSCs can also give rise to chondrocyte, adipocyte, myocyte and other cell lineages, utilizing lineage-specific transcription factors SOX9, PPAR $\gamma$ 2 and MYOD/MYF5, respectively. RUNX2 is indispensable in all stages of osteoblast differentiation. After reaching maturity, three different potential fates await osteoblasts. Cells that become entombed within the bone matrix are called osteocytes, bone-lining cells cover all bone surfaces while the remainder undergo apoptosis



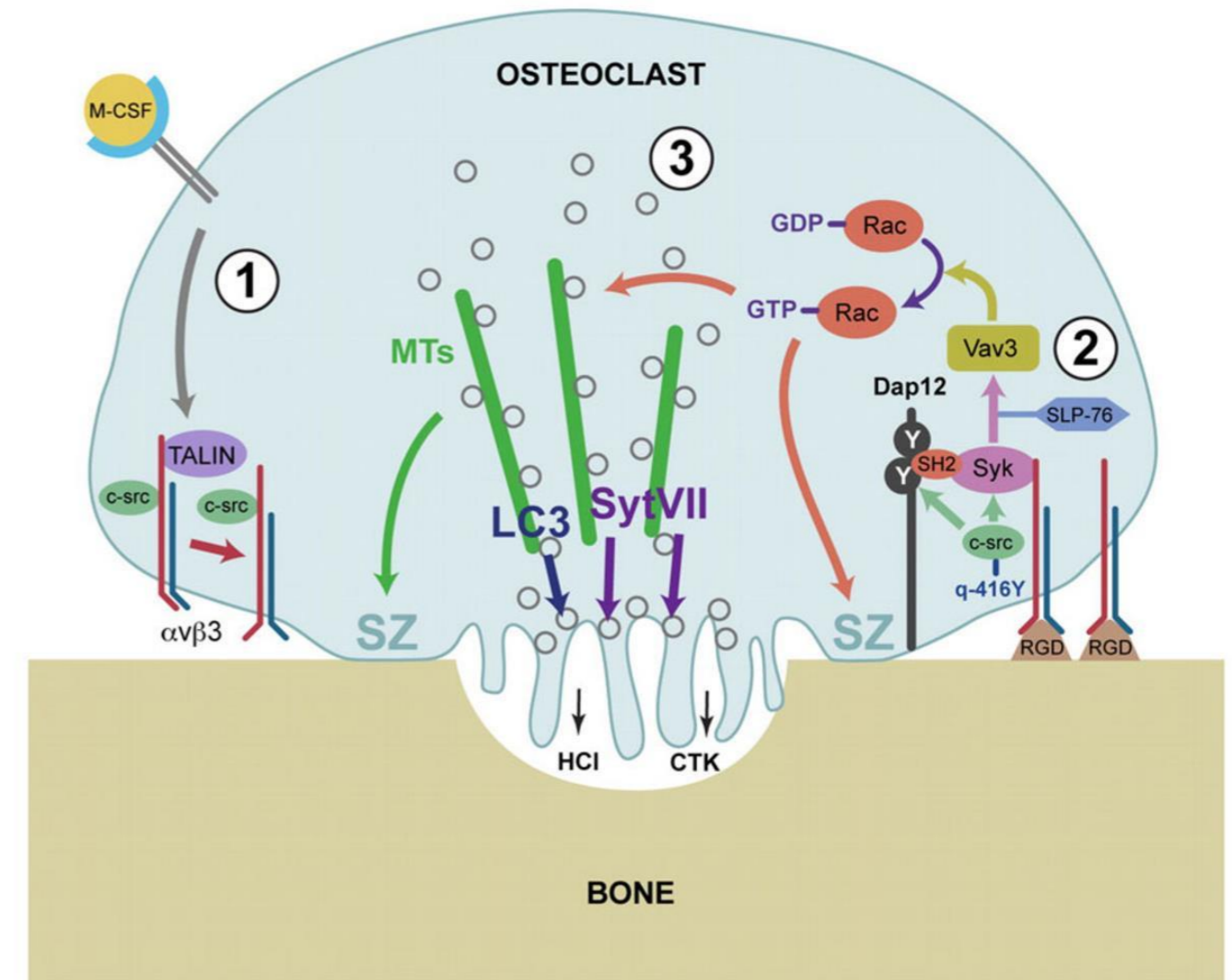
# Osteocyty

- terminálně diferencované osteoblasty zanořeny v kostní matrici
- představují téměř 95% všech buněk ve zralé kostní tkáni – tvoří síť v mineralizované kosti.
- „mechanosensing“ buňky - detekují mechanické namáhání a související kostní mikropoškození
- reagují zahájením resorpce kostí a regulací remodelace kostí.
- 



# Zralé osteoklasty

- velké, mnohojaderné, krátkodobé, vysoce aktivní buňky připojené k povrchu kosti
- zodpovědní za disociaci minerálů a enzymatickou degradaci zbývající organické matrix.
- po dokončení resorpce zprostředkované osteoklastem jsou odstraněny zbytky kolagenu
- resorpční lakuny jsou připraveny pro následnou osteoblastem zprostředkovanou tvorbu kostí



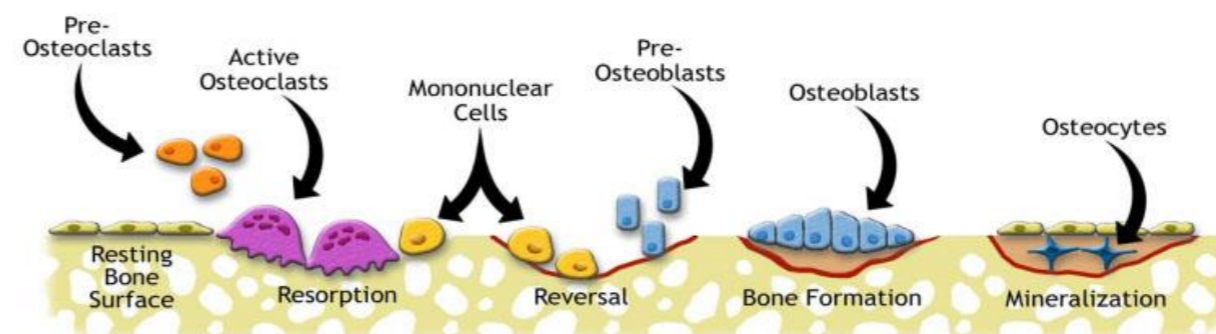
Proposed mechanism organizing the cytoskeleton of resorbing osteoclasts. 1). M-CSF occupying its receptor, c-fms, stimulates inside-out  $\alpha v \beta 3$  activation by inducing talin association with the  $\beta 3$  cytoplasmic domain that binds c-src constitutively. 2). Clustering of the integrin by RGD ligand increases avidity as well as affinity by outside-in activation. The liganded integrin activates c-src as evidenced by Y416 phosphorylation. Activated c-src tyrosine phosphorylates ITAM proteins that recruit Syk to the integrin by binding Syk-SH2 domains. c-src activates  $\beta 3$ -associated Syk that phosphorylates Vav3 in the context of SLP-76. Vav3 then shuttles Rac-GDP to its activated GTP-associated state. 3). Rac-GTP prompts association of lysosome-derived secretory vesicles with microtubules (MTs) that deliver them to the bone-apposed plasma membrane into which they insert under the influence of Syt VII and LC3. Rac-GTP and MTs also promote sealing zone (SZ) formation. Secretory vesicle fusion focally expands the plasma membrane forming the ruffled border and eventuating in discharge of cathepsin K (CTK) and HCl into the resorptive microenvironment.

[orthobullets.com/basic-science/9002/bone-cells](http://orthobullets.com/basic-science/9002/bone-cells)

# Remodelace kosti

- **Aktivace osteoklastů**
- **Resorbční fáze**-v důsledku aktivace osteoklastů-krátká
- **Reverzní fáze**-kostní povrch je pokryt mononukleáry, ale novotvorba kosti dosud nezačala-krátká
- **Formační fáze**-produkce osteblastů ve vlnách v kostní matrix-dlouhá. Tyto buňky se postupně seřadí, proniknou do kosti jako osteocyty a podlehnou apoptóze.

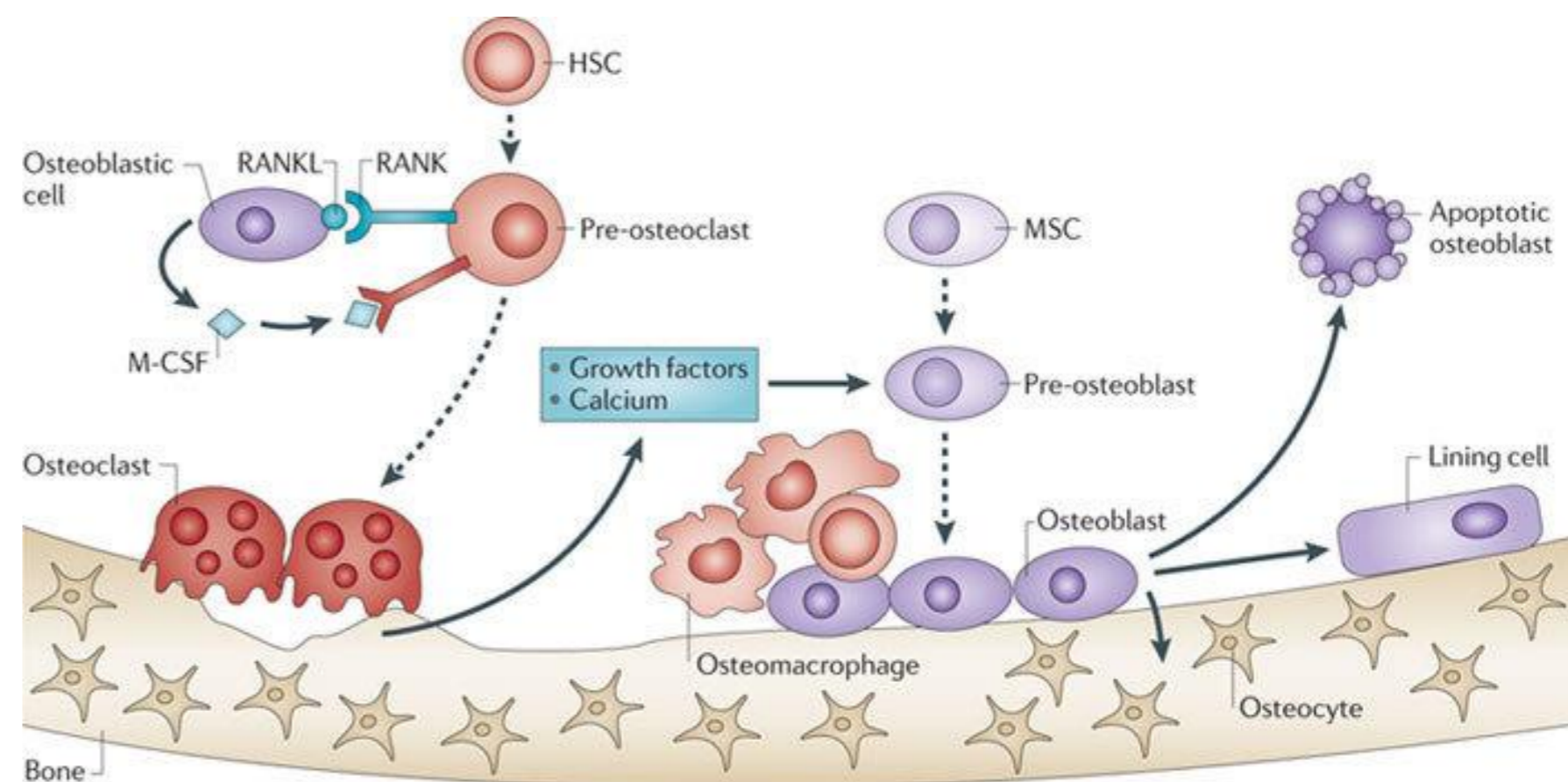
Bone Remodeling Cycle





# RANK/RANKL/OPG system

- jeden z nejdůležitějších regulátorů kostní resorpce a přestavby
- RANK, který se nachází na povrchu pre-osteoklastů a jejich prekurzorů, a jeho ligand RANKL jsou nezbytné pro tvorbu, diferenciaci, aktivitu a přežití osteoklastů.
- RANKL je produkován buňkami osteoblastské linie, stejně jako jinými typy buněk v rozpustných i membránově vázaných formách.
- Vazba RANKL na RANK má za následek aktivaci transkripčních faktorů NF $\kappa$ B a NFATC1 a expresi osteokotogenních genů.
- OPG, produkované osteoblasty a několika dalšími typy buněk, funguje jako inhibiční receptor vazbou na RANKL, čímž zabraňuje aktivaci RANK.
- inhibice RANKL vede k rychlému zastavení osteoklastické formace, aktivace a přežití, je rozhodující pro potlačení kostní resorpce a udržení kostní hmoty



# Ostatní modulace systému RANK/RANKL/OPG

Prozánětlivé cytokiny vylučované různými imunitními buňkami

včetně aktivovaných T buněk, B buněk, makrofágů, žírných buněk a přirozených NK buněk

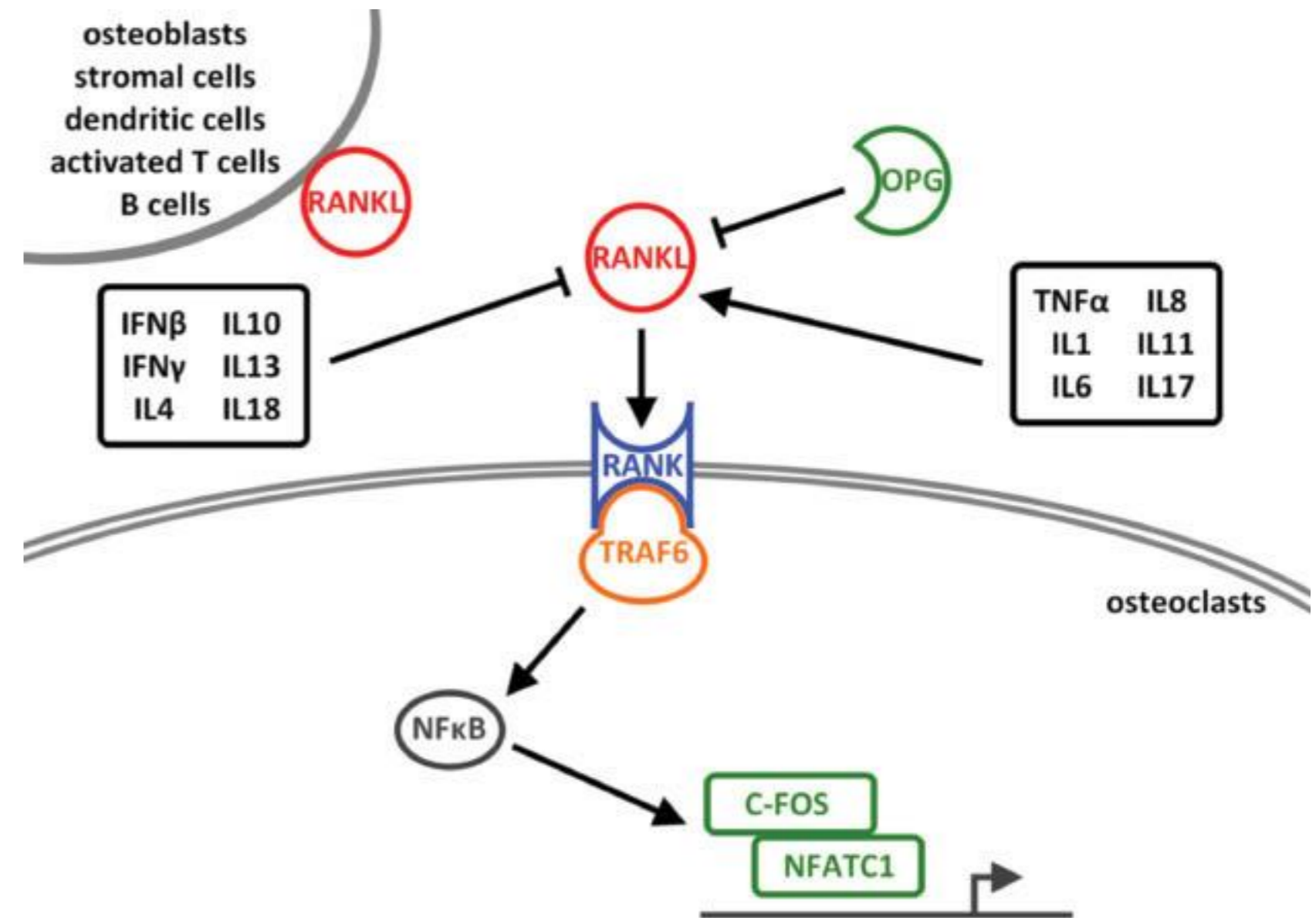
TNF $\alpha$ , IL1, IL6, IL8, IL11 a IL17

- osteokotogenní cytokiny podporující diferenciaci a aktivitu osteoklastizátorů zprostředkovaných RANKL,

IFN $\gamma$ , IL4, IL10, IL13 a IL18

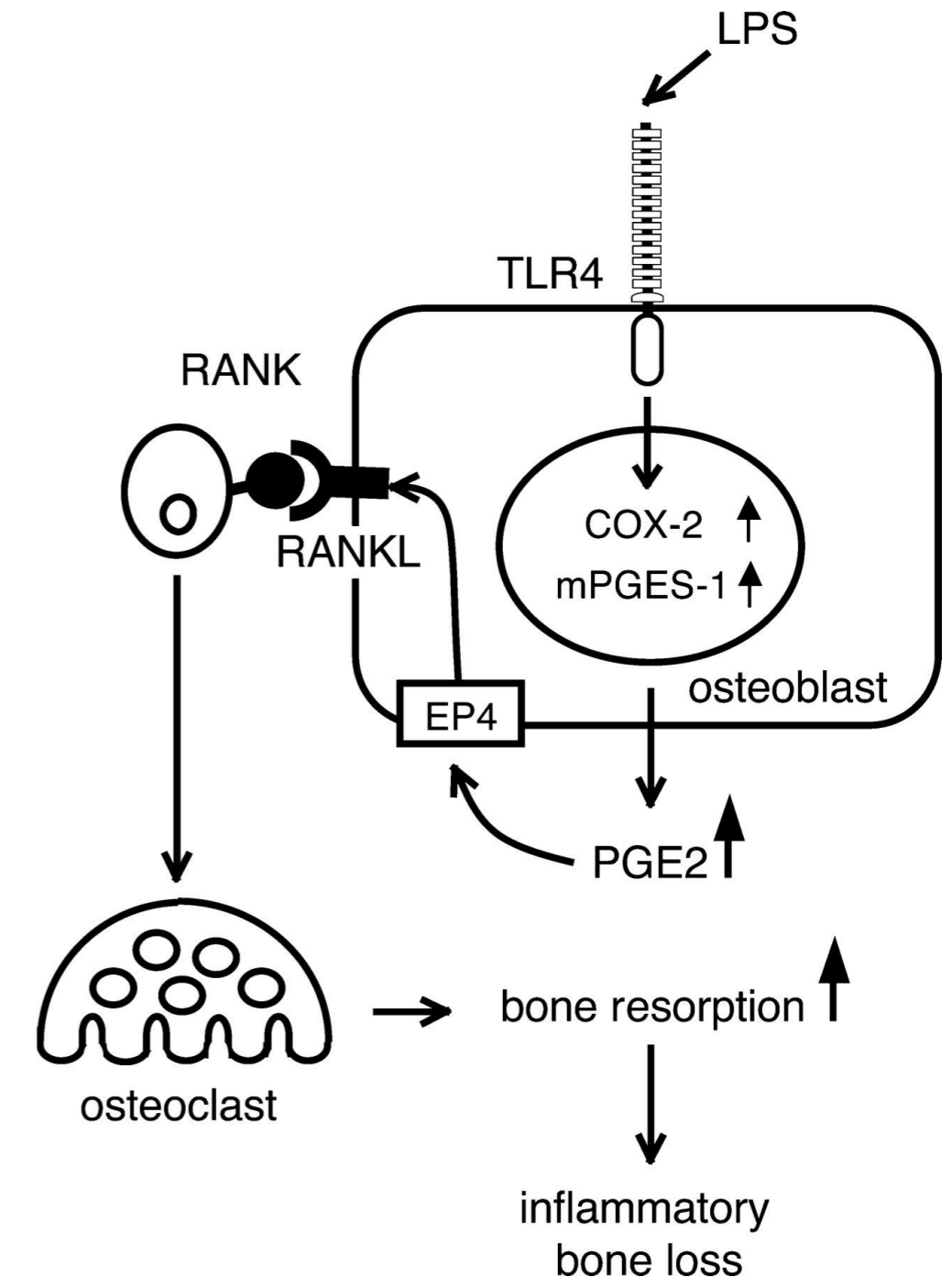
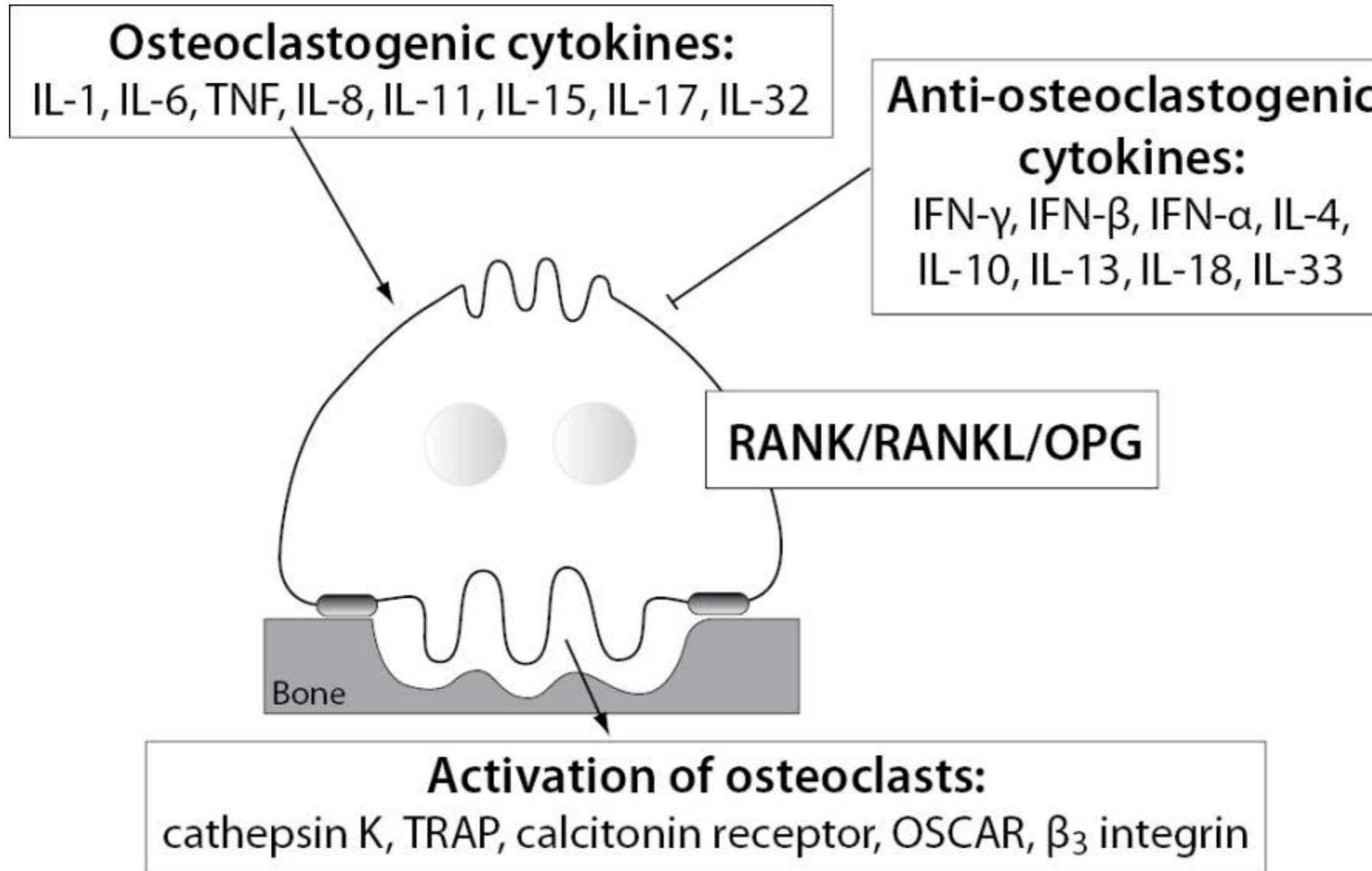
- antiosteokotogenní cytokiny IFN $\beta$ , inhibují osteoklasty systémem RANK/RANKL/OPG.

Některé cytokiny mohou mít na osteoklasty opačné účinky (např. IL-23)



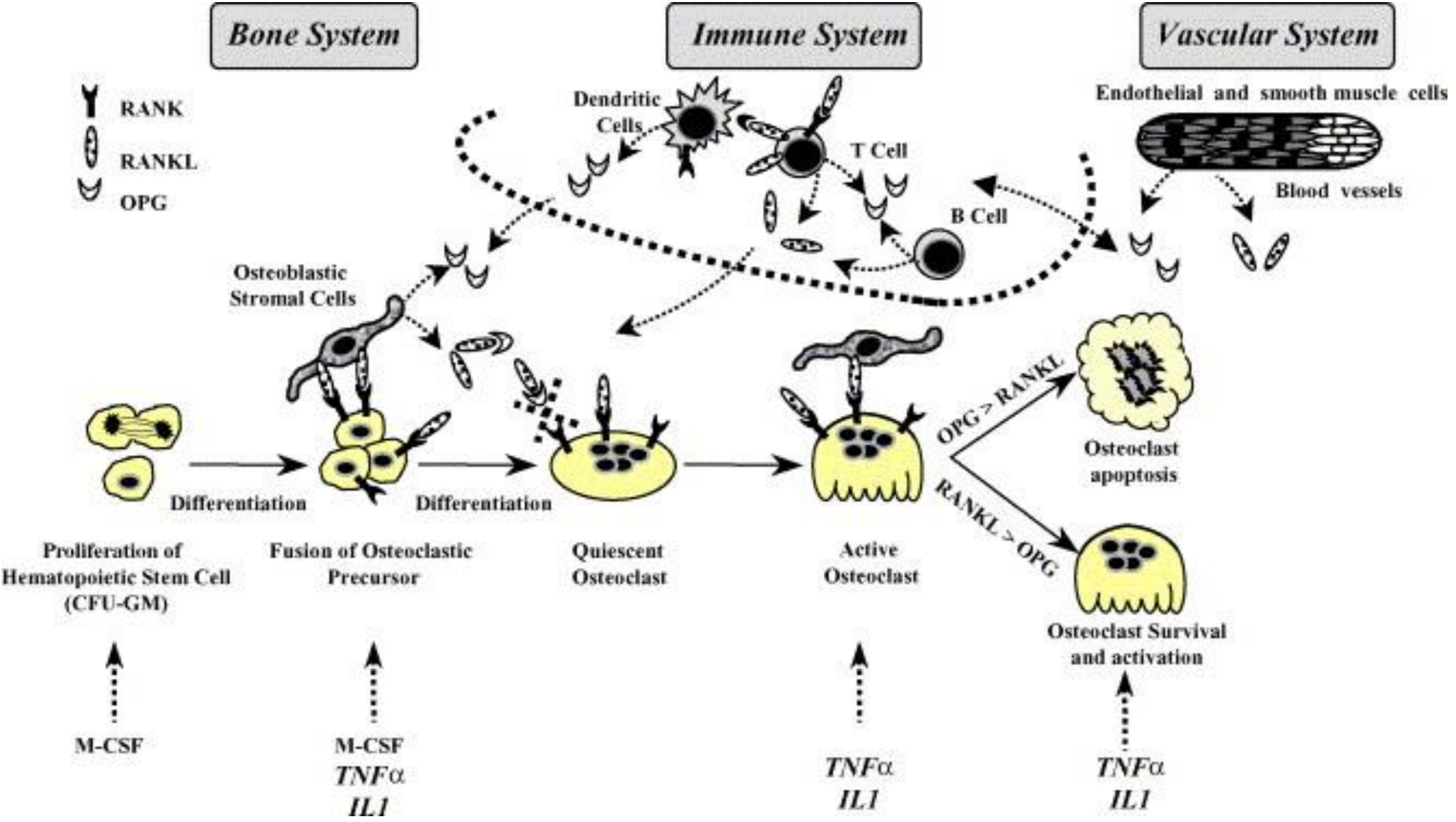
RANK/RANKL/OPG system. The RANK/RANKL/OPG system is essential for the formation and differentiation of osteoclasts, their resorptive activity and survival. The binding of RANKL to RANK results in the recruitment of TRAF6, which activates various protein kinase pathways and transcription factors like NF $\kappa$ B. The activated NF $\kappa$ B up-regulates the expression of C-FOS, which subsequently interacts with NFATC1 to induce the expression of osteoclastogenic genes. Conversely, OPG prevents the activation of RANK by binding RANKL.

# Cytokiny a prostaglandiny





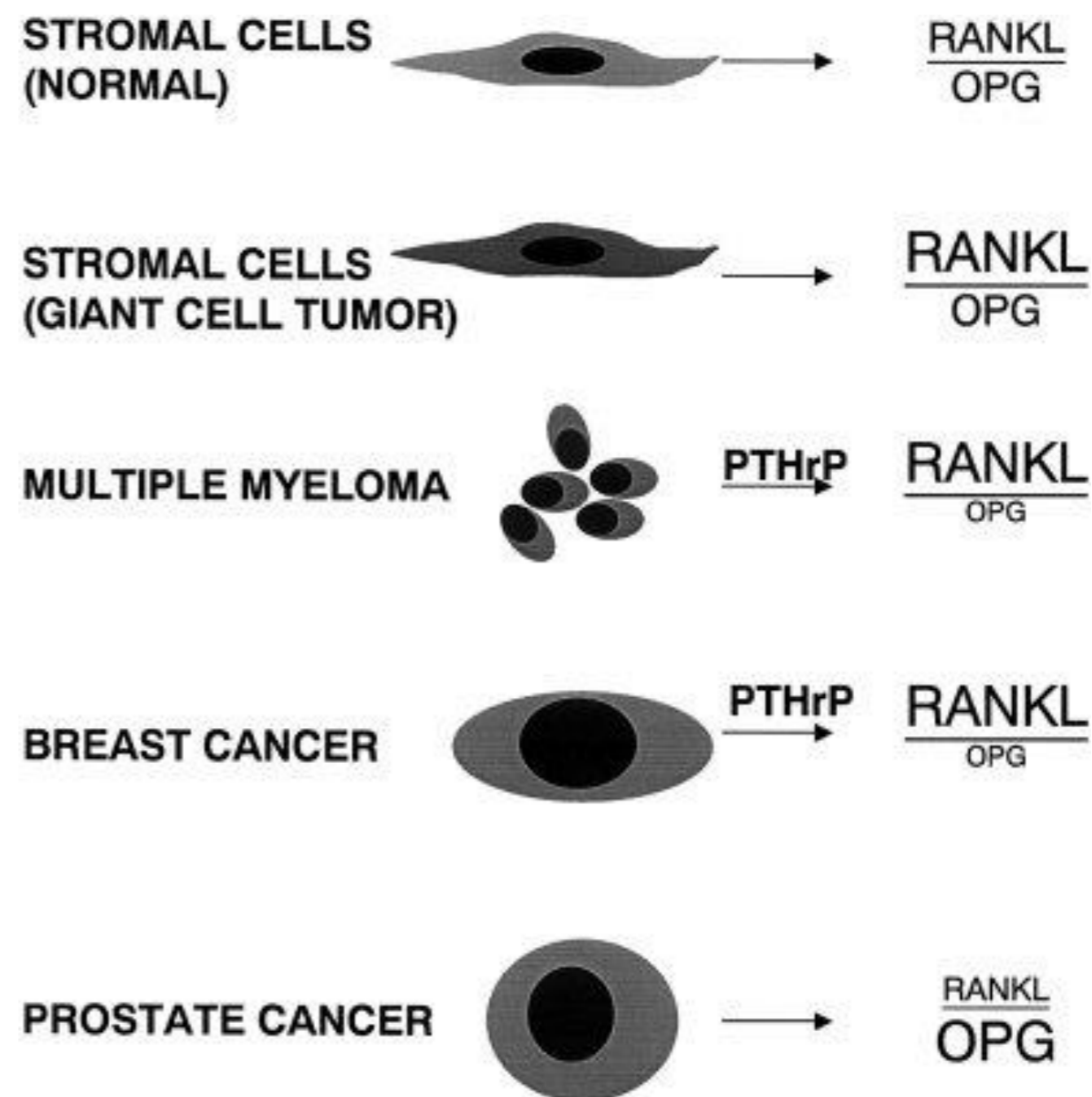
# Osteo-immunomodulační komplex





# Aktivace RANK/RANKL/OPG

- Normální stromální buňky zajišťují stabilní poměr RANKL/OPG, který je nutný pro adekvátní kostní remodelaci.
- Stromální buňky odvozené z obrovských tumorózních buněk zvýšeně exprimují RANKL, což má za následek zvýšení poměru RANKL/OPG s následným excesivním vývojem velkých polynukleárních osteoklastů.
- Myelom a některé formy karcinomu prsu produkují PTHrP, který indukuje RANKL a inhibuje OPG, což favorizuje osteolýzu a hyperkalcémii během maligního onemocnění.
- Opačný vývoj u rakoviny prostaty, který favorizuje spíše možnost rozvoje osteoblastického potenciálu.

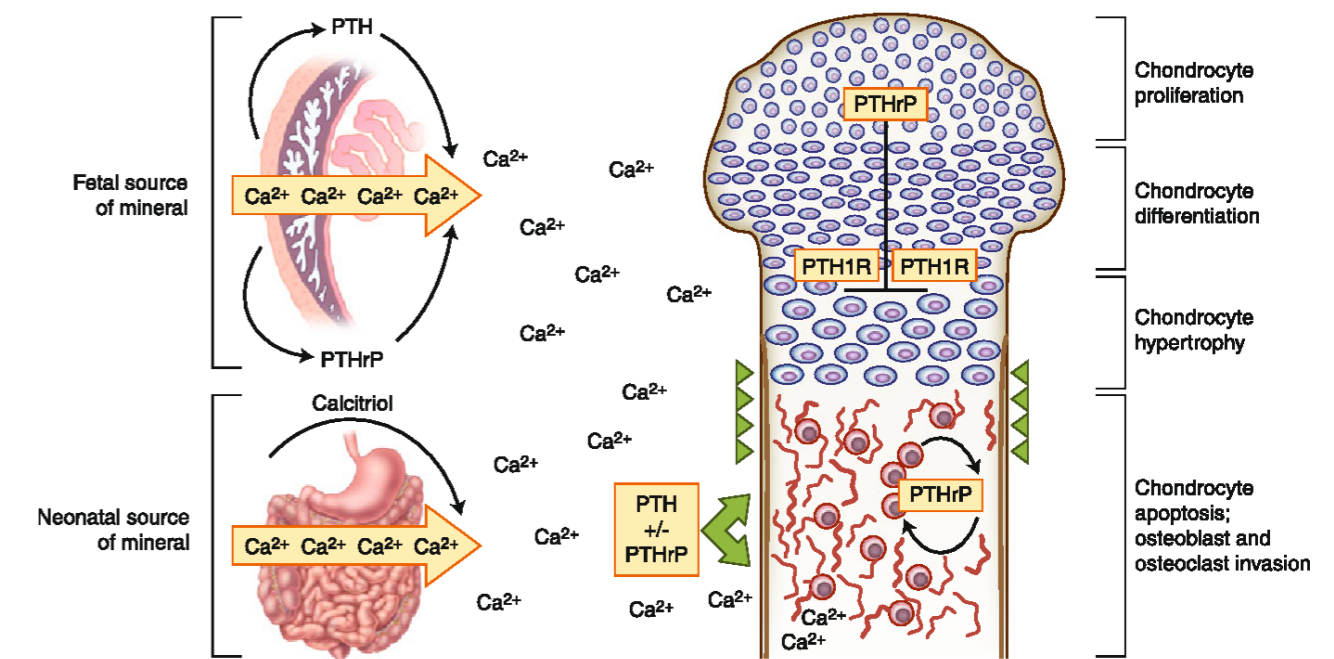
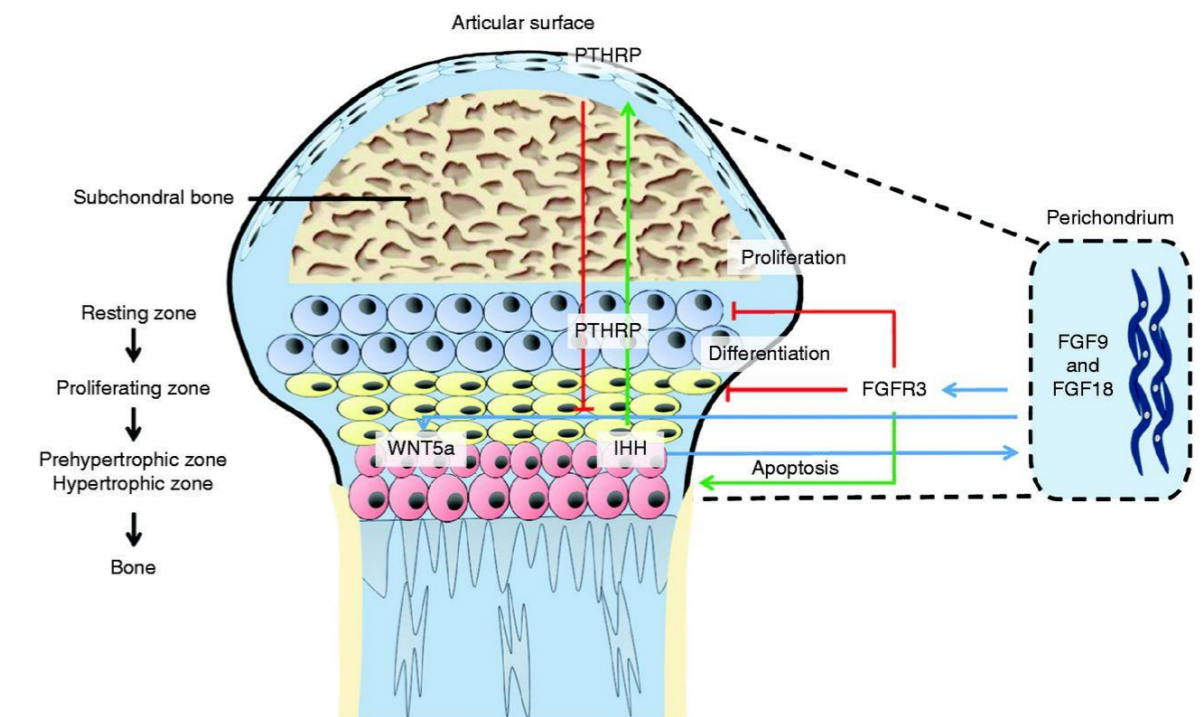


## Parathyroid Hormone Relation Peptide (PTHrP)

- PTHrP byl objeven jako mediátor syndromu "***humoral hypercalcemia of malignancy,, (HHM)***).
- Při tomto syndromu dochází u různých typů rakovin, obvykle v nepřítomnosti kostních metastáz, k produkci látek podobných PTH, které mohou způsobit biochemické abnormality jako
- ***Hyperkalcémie***
- ***Hypofosfatémie***
- ***Zvýšená exkrece cAMP močí***
- Tyto účinky se podobají účinku PTH, ale objevují se v nepřítomnosti detekovatelných cirkulujících hladin PTH.

# Účinky PTHrP

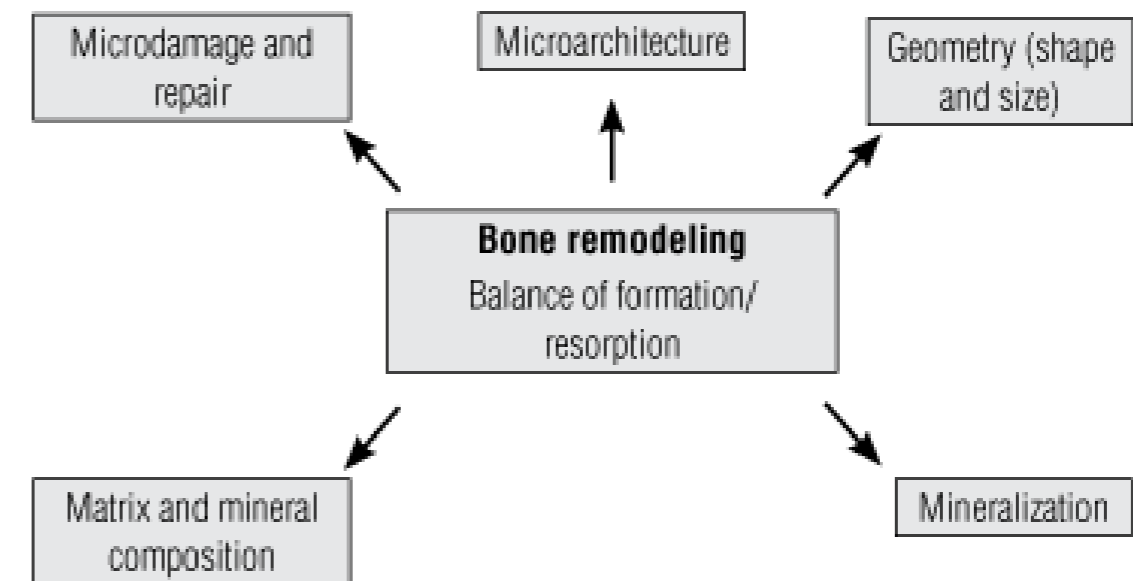
- **Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu v mnohých fetálních i dospělých tkáních.** Největší účinky má na kost. Největší změny na chrupavčitých růstových ploténkách, kde v nepřítomnosti PTHrP dochází k redukci proliferace chondrocytů s akcentací diferenciace a apoptózy chondrocytů
- **Normální vývoj chrupavčité růstové ploténky.** Ve fetálním období PTH hraje dominantně anabolickou roli ve vývoji trabekulární kosti. PTHrP reguluje vývoj růstové ploténky.
- Postnatálně PTHrP jako parakrinní/autokrinní regulátor přebírá **anabolickou roli pro homeostázu kosti**, kdežto PTH především udržuje hladinu  $Ca^{++}$  v ECT prostřednictvím resorbce kostí.



<b>Gene</b>	<b>Mutation</b>	<b>Disease</b>
RANK	18 bp duplication	Familial expansile osteolysis
	27 bp duplication	Early onset Paget's disease
	15 bp duplication	Expansile skeletal hyperphosphatasia
RANKL	Deletion of amino acids 145-177	Autosomal recessive osteopetrosis
	A single nucleotide change (596T-A) in exon 8 of both alleles	Autosomal recessive osteopetrosis
	Deletion of two nucleotides (828_829delCG)	Autosomal recessive osteopetrosis
OPG	Deletion making OPG inactive	Juvenile Paget's disease
	20 bp deletion resulting in premature termination of OPG translation	Juvenile Paget's disease



# Patofyziologie kosti



# Skeletal fragility

Kosterní křehkost může být důsledkem:

neschopnost vytvořit kostru optimální hmotnosti a síly během růstu;

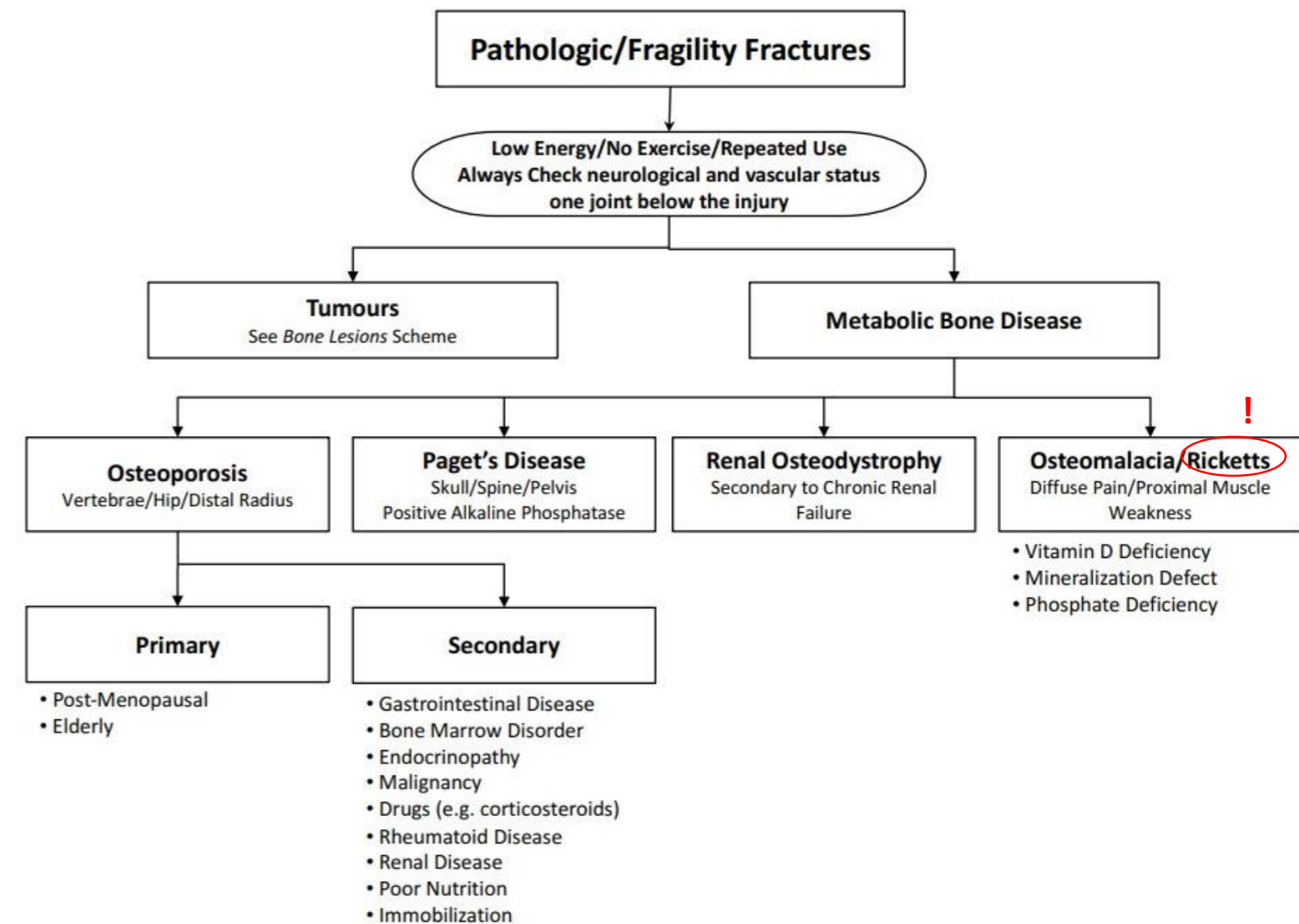
nadměrná resorpce kostí, která vede ke snížení kostní hmoty a mikroarchitektonickému zhoršení vlastností kosti;

a nedostatečná formační reakce na zvýšenou resorpci během remodelace kostí.



# Patologické fraktury

- Tumory
  - primární
  - sekundární (metastatické) (nejčastější)
- Metabolické
  - osteoporóza (nejčastější)
  - osteomalácie
  - Pagetova choroba
  - hyperparathyroidismus



# Patologické fraktury u pediatrické populace

- Fraktura asociovaná s
  - minimálním traumatem
  - nezvyklá lokalizace fraktury
  - abnormální struktura na RTG
- příčina změn normální biomechaniky kostí
  - kostních nádorů (benigních i maligních),
  - metabolická onemocnění
  - osteogenesis imperfecta,
  - infekce



Common predisposing benign and malignant lesions by age (adapted with permission from Arkader A, Dormans JP. Pathologic fractures associated with tumors and unique conditions of the musculoskeletal system. In: Beaty JH, Skaggs DL, Flynn JM, Waters K, eds. Rockwood and Wilkins' fractures in children. Seventh ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010:120–191)

Age (yrs)	Benign lesions	Malignant lesions
0 to 5	Osteomyelitis Eosinophilic granuloma Hand-Schuller-Christian disease	Metastatic tumours (neuroblastoma, Wilm's tumour) Leukaemia Ewing sarcoma Fibrosarcoma Eosinophilic granuloma/ Letterer-Siwe disease
5 to 10	Unicameral bone cyst (UBC) Aneurysmal bone cyst (ABC) Nonossifying fibroma (NOF) Osteochondroma Fibrous dysplasia Enchondroma/Ollier disease Neurofibromatosis/Congenital pseudarthrosis of the tibia	Leukaemia Osteogenic sarcoma Ewing sarcoma
10 to 20	Unicameral bone cyst Aneurysmal bone cyst Nonossifying fibroma Osteochondroma Fibrous dysplasia Chondroblastoma Giant cell tumour Osteoid osteoma	Leukaemia Lymphoma Osteogenic sarcoma Ewing sarcoma

# Poruchy kostní remodelace

Metabolické kostní onemocnění:

- Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
- Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)
- Křivice/osteomalacie (zpomalená kostní remodelace)
- Pagetova choroba

# Metabolická onemocnění kostí

- Osteoporóza je nejčastější metabolickou abnormalitou kosti. Je popisováno jako "tichá epidemie" postihující jednu ze dvou žen a jeden z pěti mužů, starší než 50 let.
- definováno jako systémové kosterní onemocnění charakterizované sníženou kostní hmotou a mikro-architektonickým zhoršením struktury kosti, což vede k zlomeninám s malým nebo bez traumatu.
- 



Normal

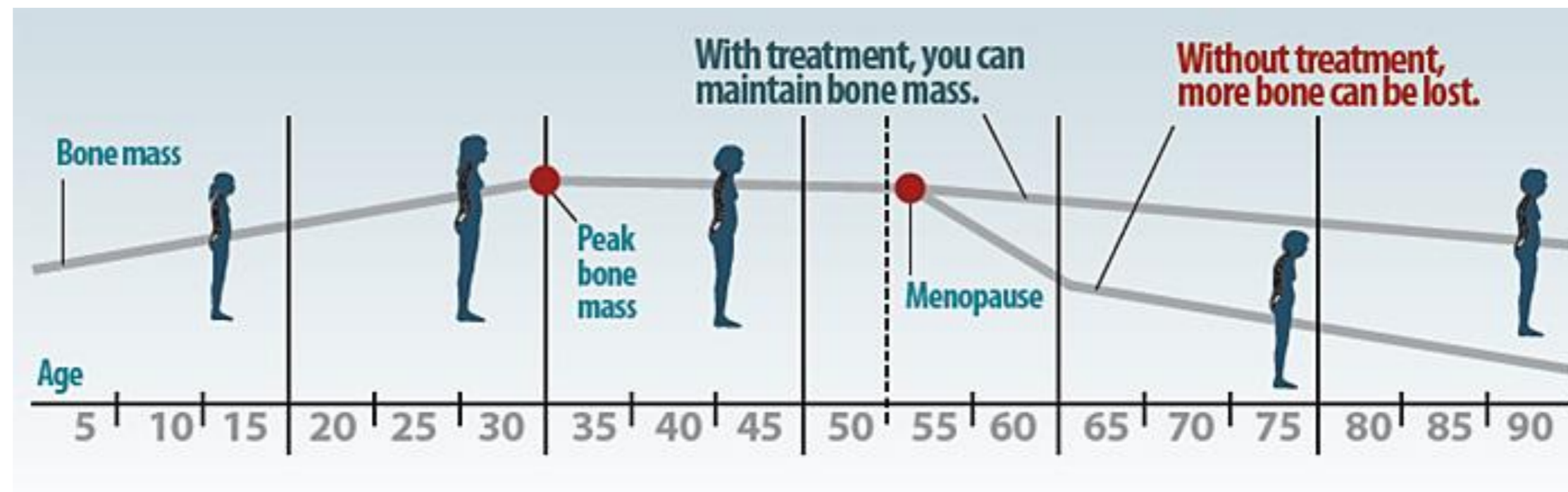


Osteoporotic bone

*© Arman 2004*

# Osteoporóza

- Kostní hmota jedince v pozdějším životě je výsledkem vrcholu kostní hmoty nahromaděné během nitroděložního života, dětství a puberty, stejně jako následné míry úbytku kostní hmoty.
- Ačkoli genetické faktory silně přispívají k vrcholu kostní hmoty, faktory životního prostředí v nitroděložním životě, dětství a dospívání modulují geneticky determinovaný vzorec růstu skeletu.



# Etiopathogenesis of osteoporosis

- complex interactions among local and systemic regulators of bone cell function.
- The heterogeneity of osteoporosis may be due to
  - differences in the production of systemic and local regulators,
  - changes in receptors,
  - signal transduction mechanisms,
  - nuclear transcription factors, and
  - enzymes that produce or inactivate local regulators.
- Since the first human osteoporosis study indicated an association among bone mass, fragility, and polymorphisms in the *vitamin D receptor (VDR)* gene, more than 30 candidate genes have been reported that might influence skeletal mass and fragility.
- Since osteoporosis is a complex, polygenic disorder, the contributions of specific gene polymorphisms are likely to be relatively small, but may still be clinically important.



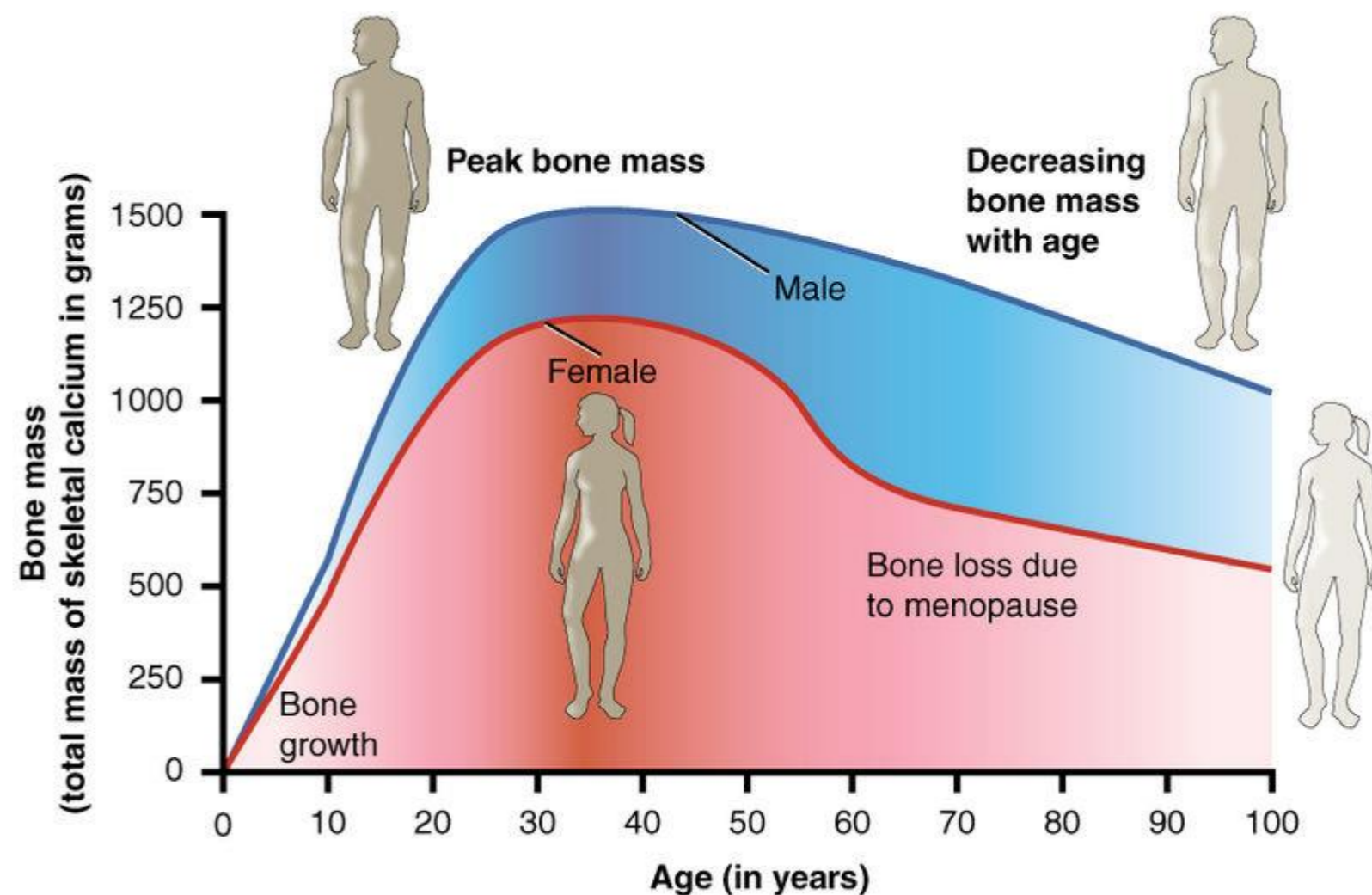
# Základní patogenetické mechanismy osteoporózy

Fragilita skeletu může být způsobena

- (a) neschopností produkovat kostru optimální masy a síly během růstu
- (b) zvýšenou kostní resorbci, která má za následek snížení kostní masy a porušení mikroarchitektury kosti
- (c) neadekvátní novotvornou odpovědí kosti na zvýšenou resorbci během kostní remodelace.
- Kostní remodelace představuje u dospělé kosti hlavní aktivitu. Kostní remodelace neboli BMU(=bone multicellular units).

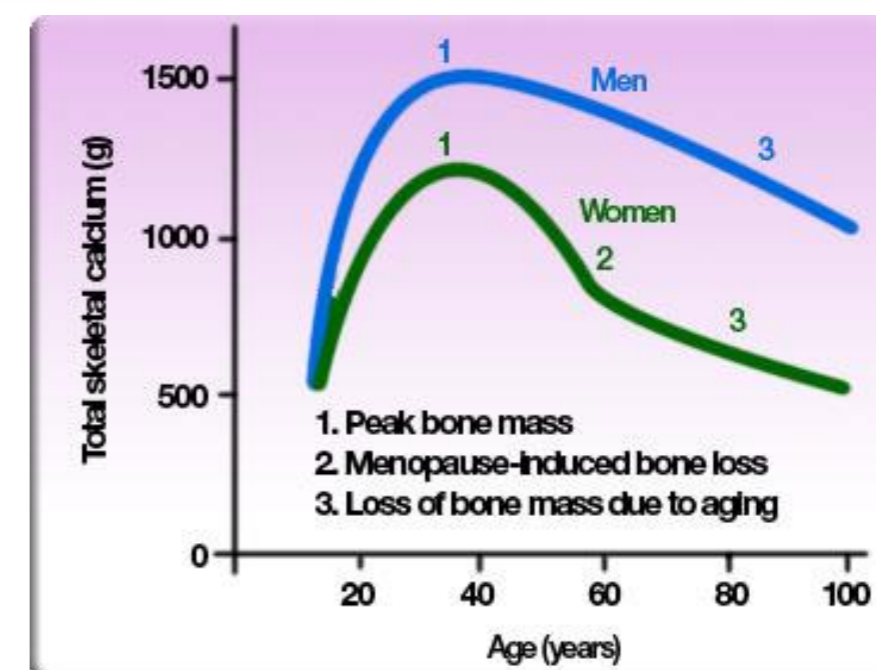
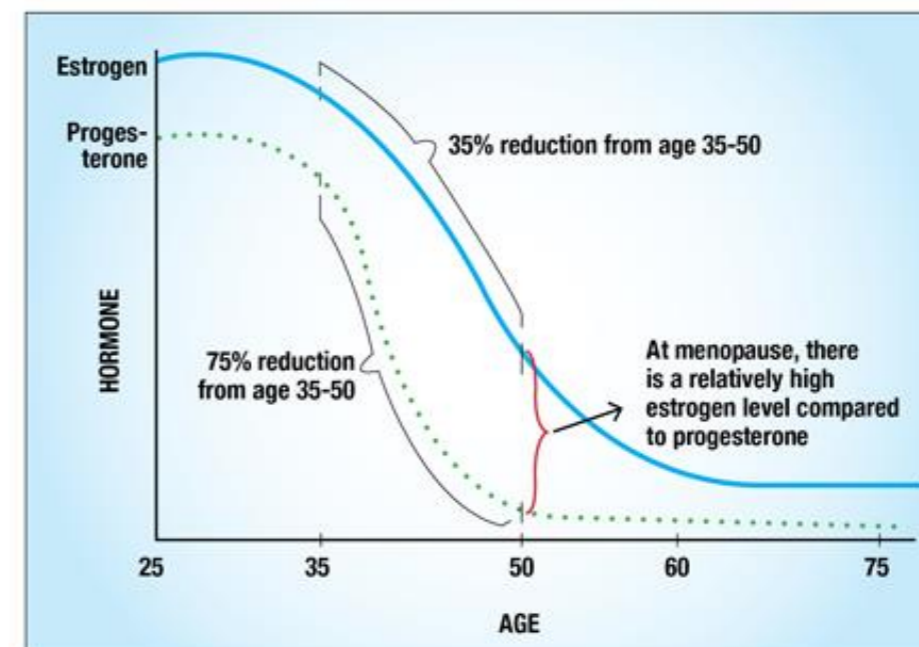
# Příčiny osteoporózy

- Nedostatek estrogenů
- Nadbytek glukokortikoidů
- Nedostatek vitamínu K2
- Nedostatek pohybu-imobilizace obecně

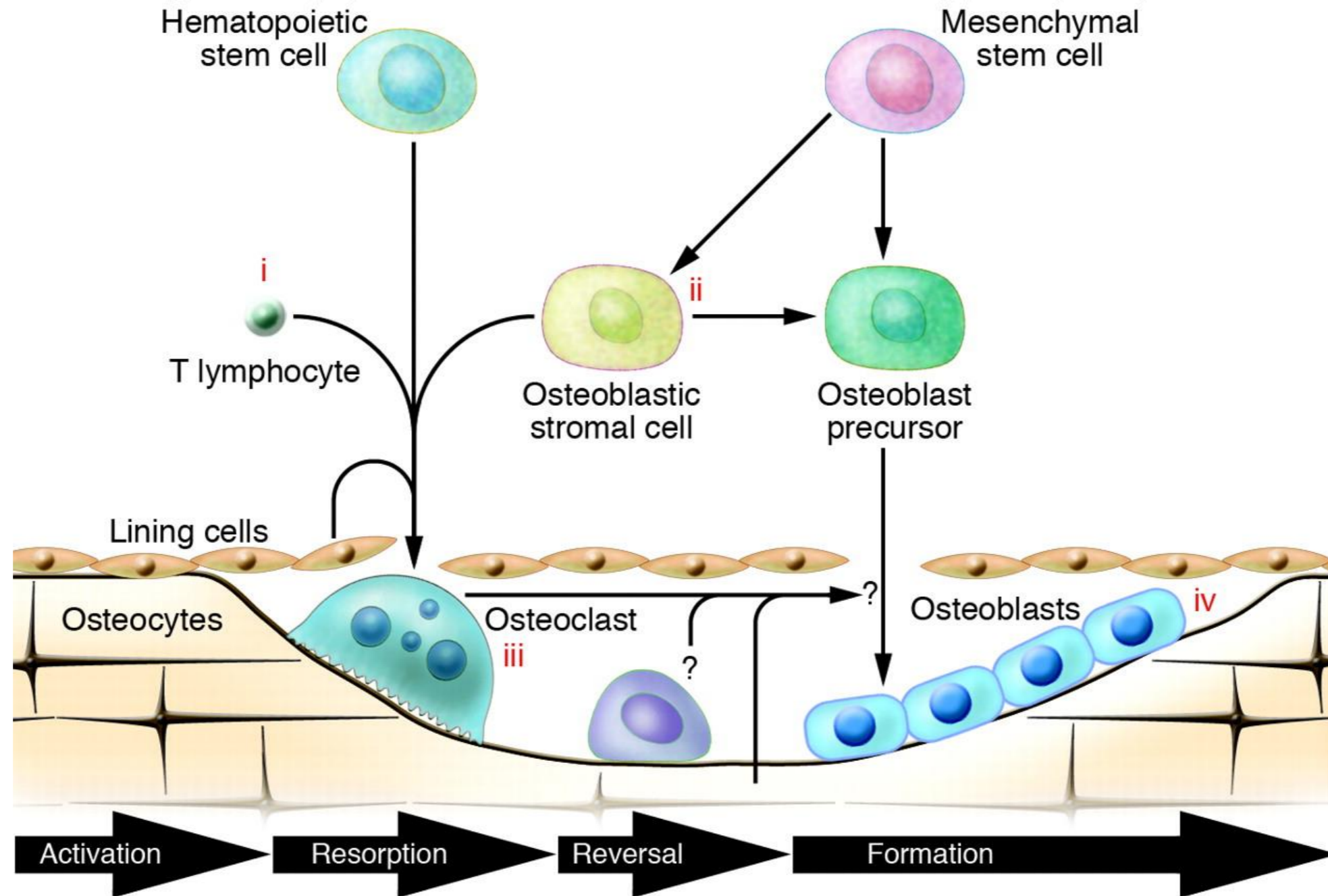


# Estrogeny a kost

- Estrogeny jsou kritické pro uzavírání epifyzálních štěrbin v pubertě u dívek i u hochů
- Estrogeny regulují kostní obrat u žen i u mužů
- Hladiny estrogenů udržujících kostní hmotu jsou nižší než hladiny pro udržení funkce klasických cílových orgánů proestrogeny (prsní žláza a děloha). Tato vyšší senzitivita kostry na estrogeny zřejmě souvisí s věkem.
- Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenů než androgenů.
- Během menopauzy dochází v důsledku poklesu estrogenů k akceleraci jak markerů destrukce, tak novotvorby kostí.
- Deficit estrogenů narušuje novotvorbu během kostní remodelace reagující na mechanické zatížení, což vede v letech po menopauze k progresivní ztrátě denzity kostí.
- Léčení estrogeny zvyšuje kostní masu i u 80 letých žen.



# Remodelling of bones. Estrogen action places (i)



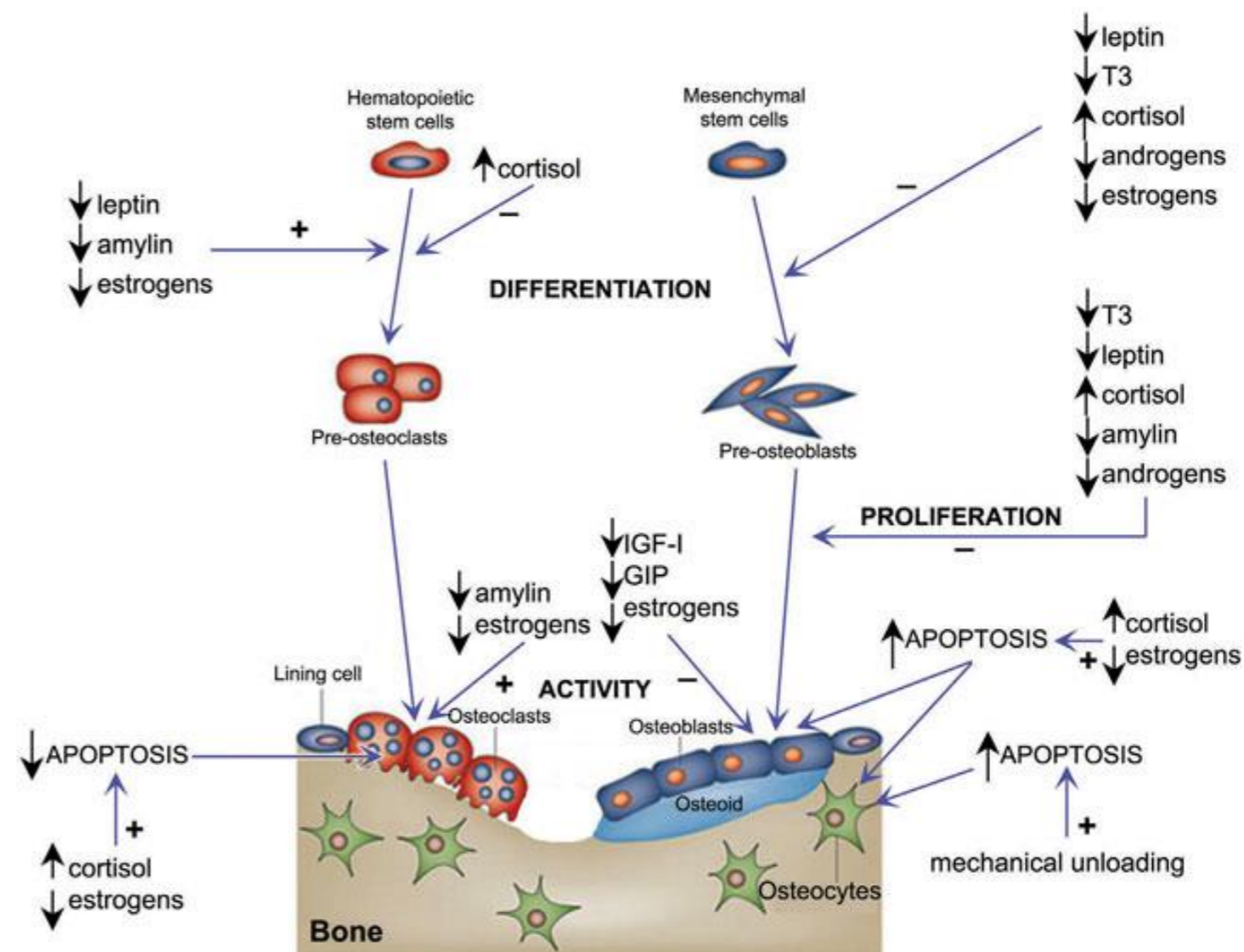
Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325





# Osteoporóza indukovaná kortikoidy

- Modifikují proliferativní a metabolické aktivity kostních buněk.
- Inhibují osteoblastogenezi
- Redukují životní poločas osteoblastů, což vede ke snížené novotvorbě kostí.
- U chronicky vysoké hladině glukokortikoidů (Cushingův syndrom, léčba glukokortikoidy) metabolicky použita jako **substrát pro glukoneogenezi!**



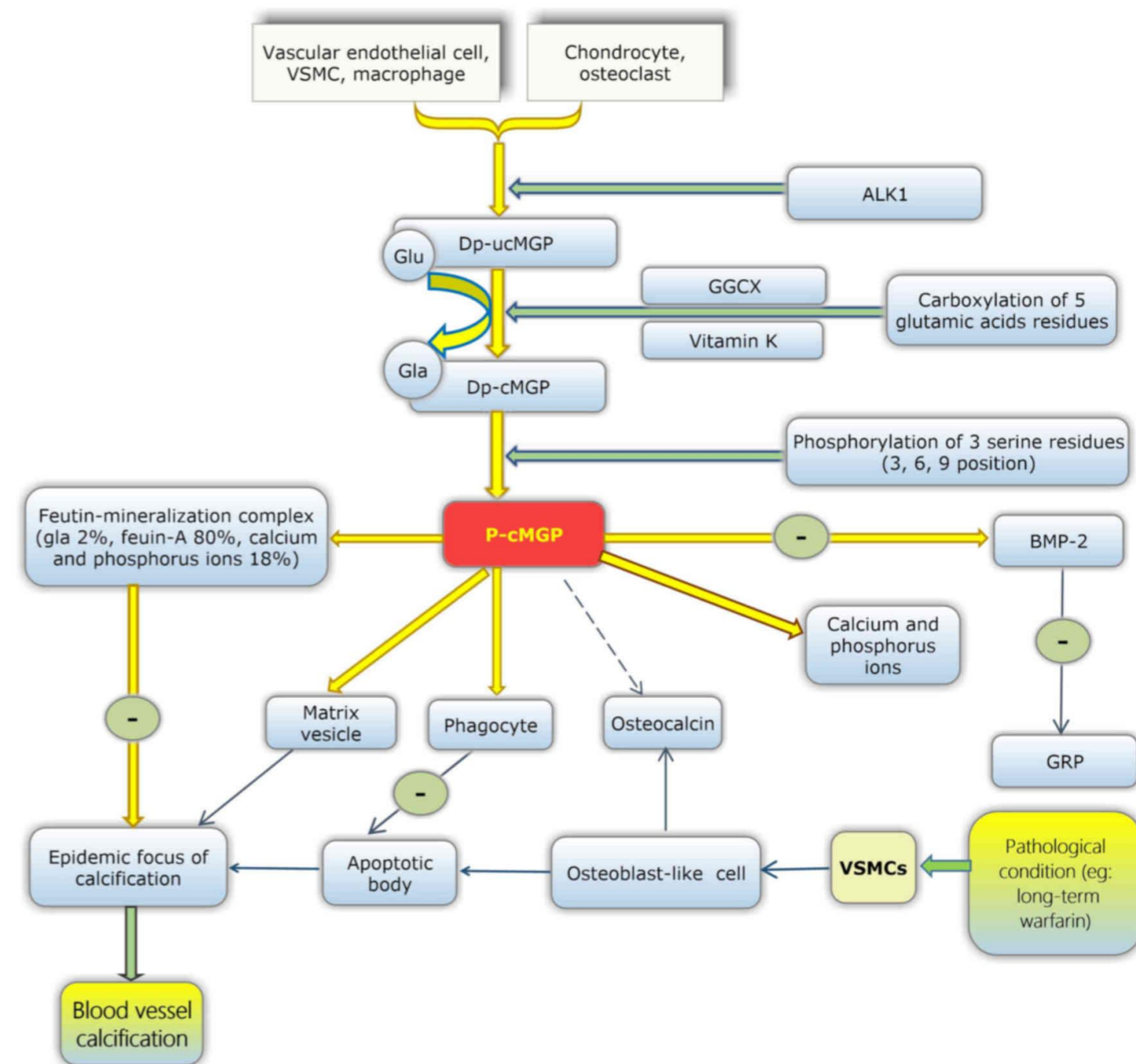


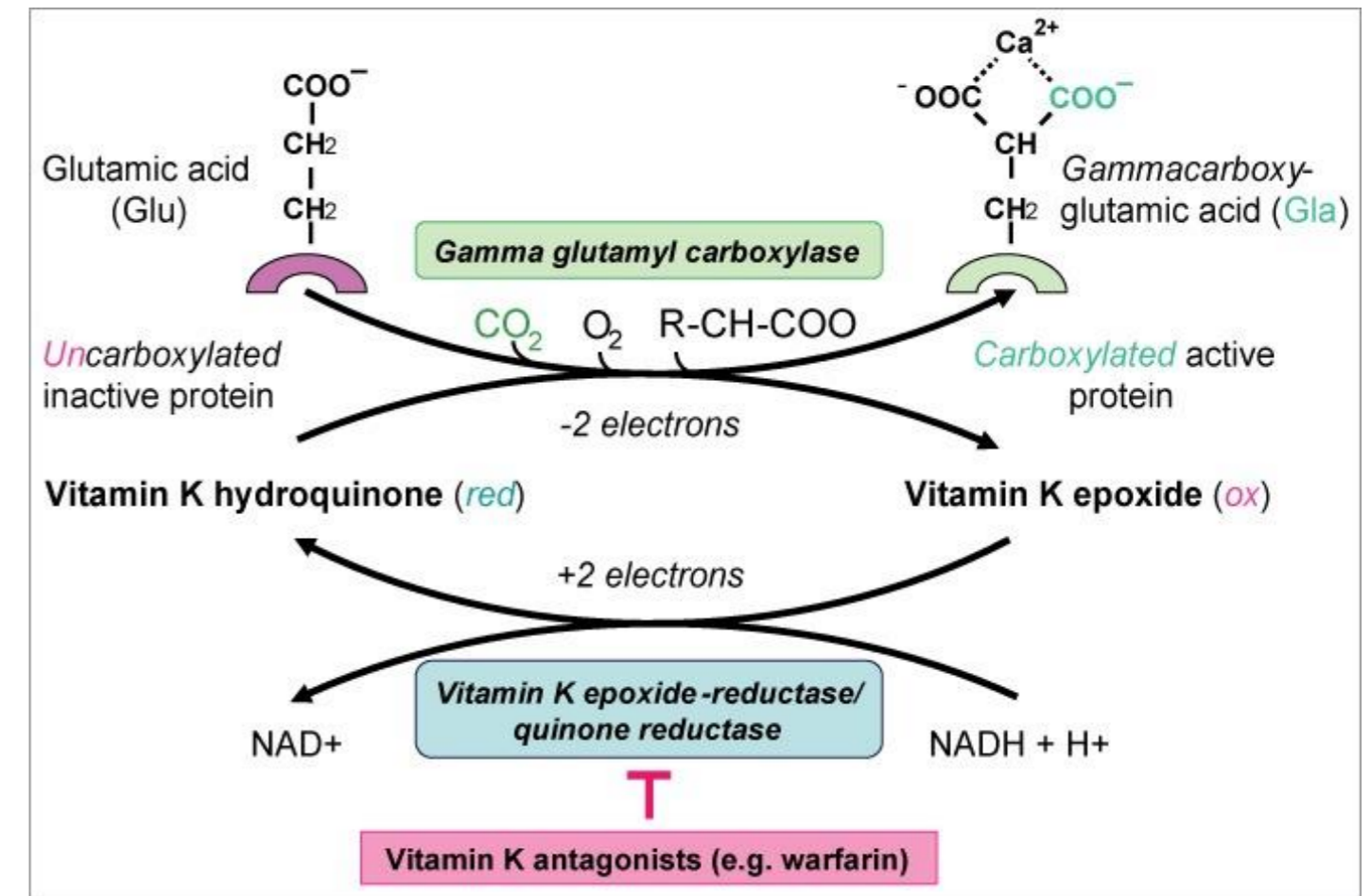
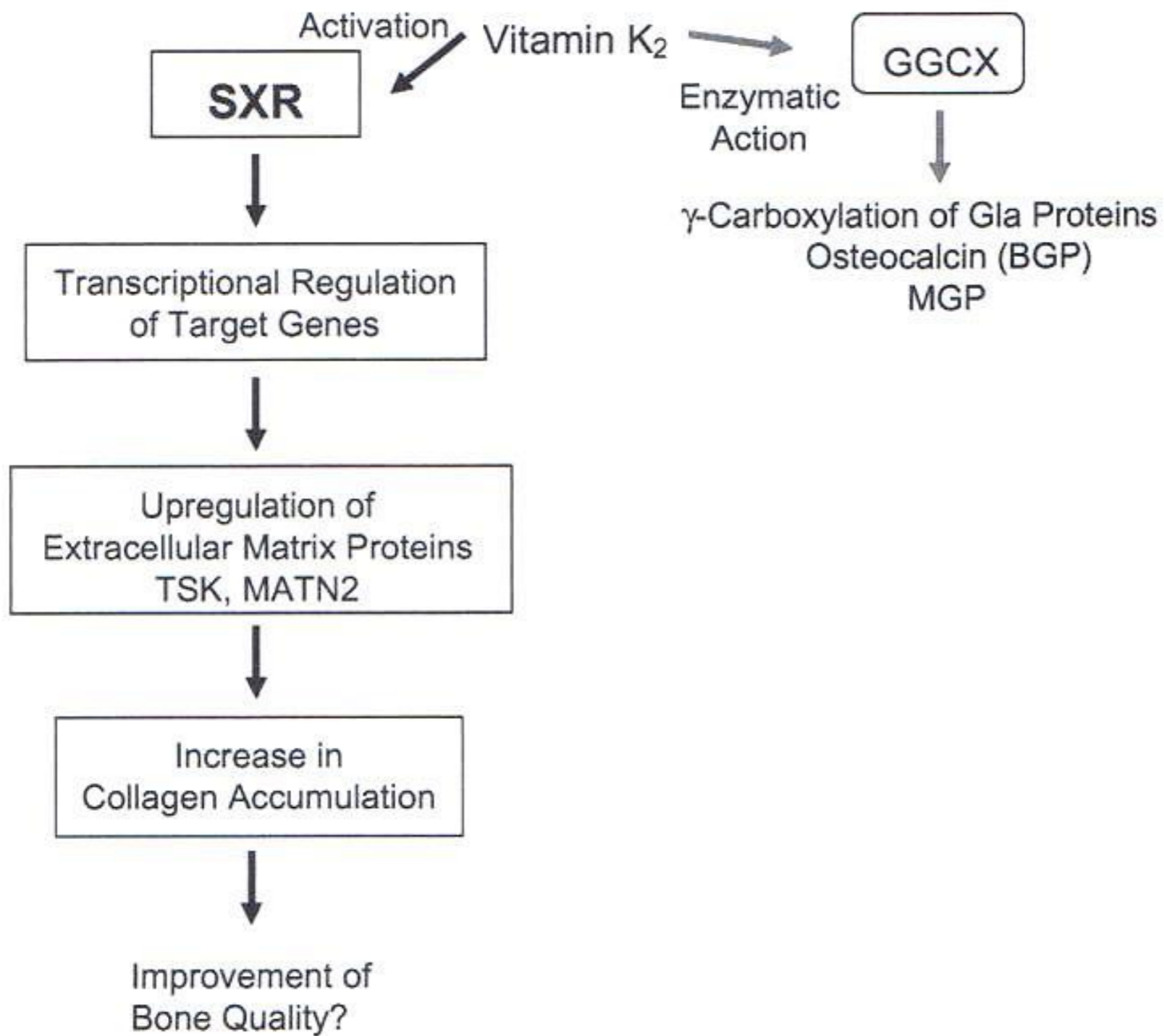
## Časté nežádoucí účinky glukokortikoidní terapie - osteoporóza indukovaná glukokortikoidy

- Osteoporóza vyvolaná glukokortikoidy je nejčastějším typem iatrogenní osteoporózy a častou příčinou sekundární osteoporózy.
- Odhaduje se, že 50% pacientů užívajících glukokortikoidy po dobu delší než 6 měsíců se bude vyvíjet sekundární osteoporóza.
- Absolutní riziko osteoporózy vyvolané glukokortikoidy je vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších vzhledem k jejich základnímu riziku zlomenin souvisejícího s věkem, ačkoli relativní riziko zlomenin y související s užíváním glukokortikoidů může být ještě vyšší u pacientů mladších 65 let.

# Vitamin K a kosti

- Vitamin K<sub>2</sub> je podstatným kofaktorem pro  $\gamma$ -karboxylázu, enzym, který katalyzuje konverzi specifických reziduí kyseliny glutamové kyseliny na rezidua Gla.
- Vitamin K<sub>2</sub> je potřebný pro  $\gamma$ -karboxylaci proteinů kostní matrix obsahujících Gla, jako je MGP (= matrix Glaprotein) a osteokalcin.
- Nekompletní  $\gamma$ -karboxylace osteokalcinu a MGP vede k při nedostatku vitamínu K osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur. Vitamin K<sub>2</sub> stimuluje syntézu osteoblastických markerů a depozici kosti.
- Vitamin K<sub>2</sub> snižuje resorpci kosti inhibicí tvorby osteoklastů a jejich resorbční aktivity.
- Léčení vitaminem K<sub>2</sub> indukuje apoptózu osteoklastů, ale inhibuje apoptózu osteoblastů, což vede ke zvýšené tvorbě kosti.
- Vitamin K<sub>2</sub> podporuje expresi osteocalcinu (zvyšuje jeho mRNA), což je možno dále modulovat podáváním 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>vitamínu D<sub>3</sub>.





Dermato-endocrinology, 01 Jan 2014, 6(1):e968490

**Fig. 3.** SXR- and vitamin K<sub>2</sub>-dependent regulatory mechanisms of bone metabolism in osteoblastic cells. SXR promotes collagen accumulation in osteoblastic cells by regulating the transcription of its target genes including those encode extracellular matrix proteins. Vitamin K<sub>2</sub> plays a role in the posttranslational modification of Gla proteins by functioning as a coenzyme of  $\gamma$ -glutamyl carboxylase (GGCX) and also acts as a potent SXR ligand in bone metabolism

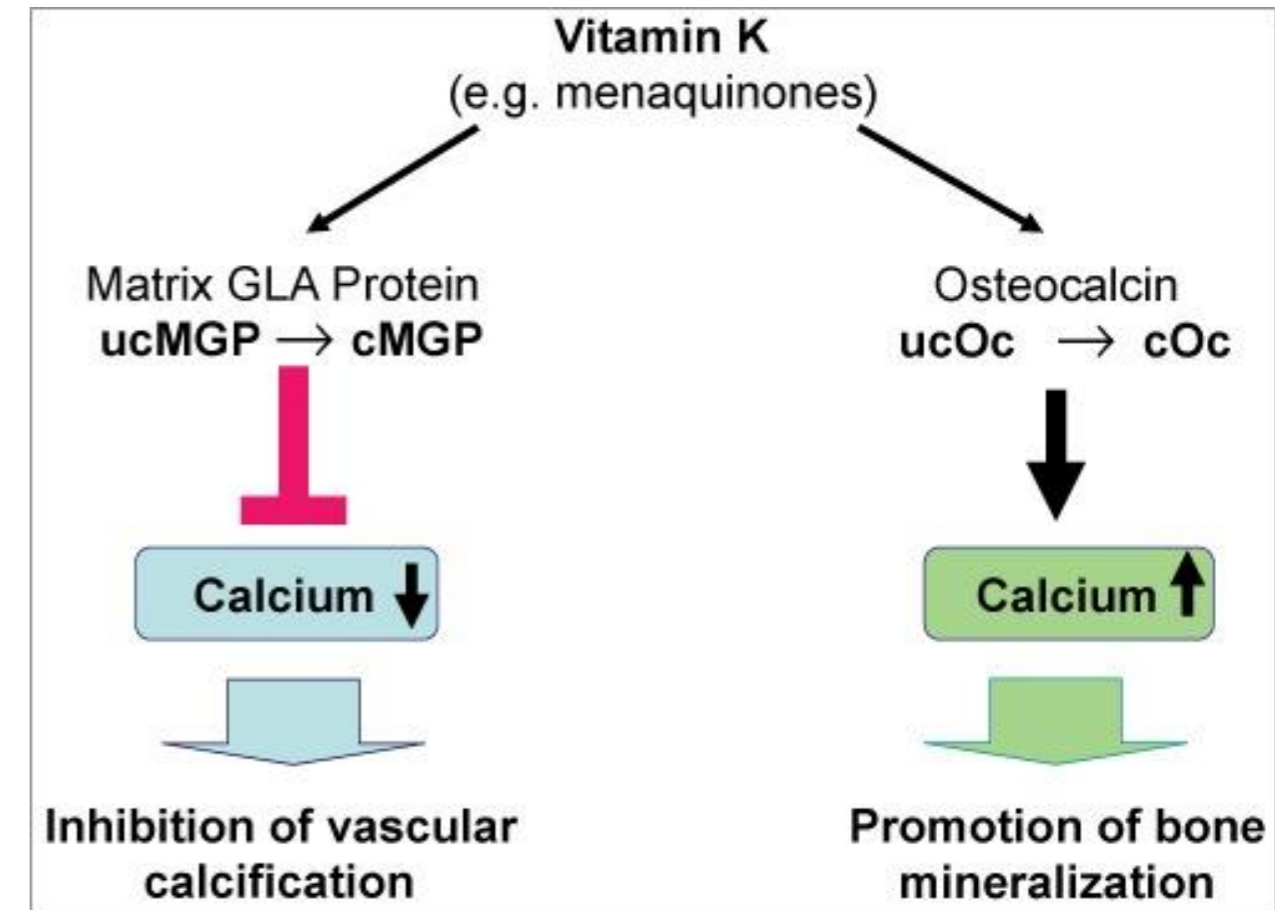
- Vitamin K<sub>2</sub> je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost, které působí prostřednictvím SXR zvýšení exprese osteoblastických markerů.
- Původně SXR znám jako xenobiotický senzor...

Vitamin K dependent Gla protein	Function
Liver	Hepatic carboxylation
Clotting factors II, VII, X and XII	Haemostasis (procoagulant activity)
Protein C, S and Z	Haemostasi (anticoagulant activity)
Various tissues	Extra hepatic carboxylation
Osteocalcin	Calcium and bone metabolism
Matrix-Gla-Protein	Inhibitor of vascular calcification (cartilaginous tissue, vascular wall of the vascular smooth muscle cells)
Growth-arrest specific gene 6 (Gas6)	Cell growth (endothelium, smooth muscle cells), apoptosis, phagocytosis (?)
Transmembrane GLA-protein	Signal transduction to phosphatidylserine (?)
Periostin	Bone metabolism, cell migration, angiogenesis (?)
Other: carboxylase, transthyretin, Gla-rich-Protein (GRP)	To date mainly unknown



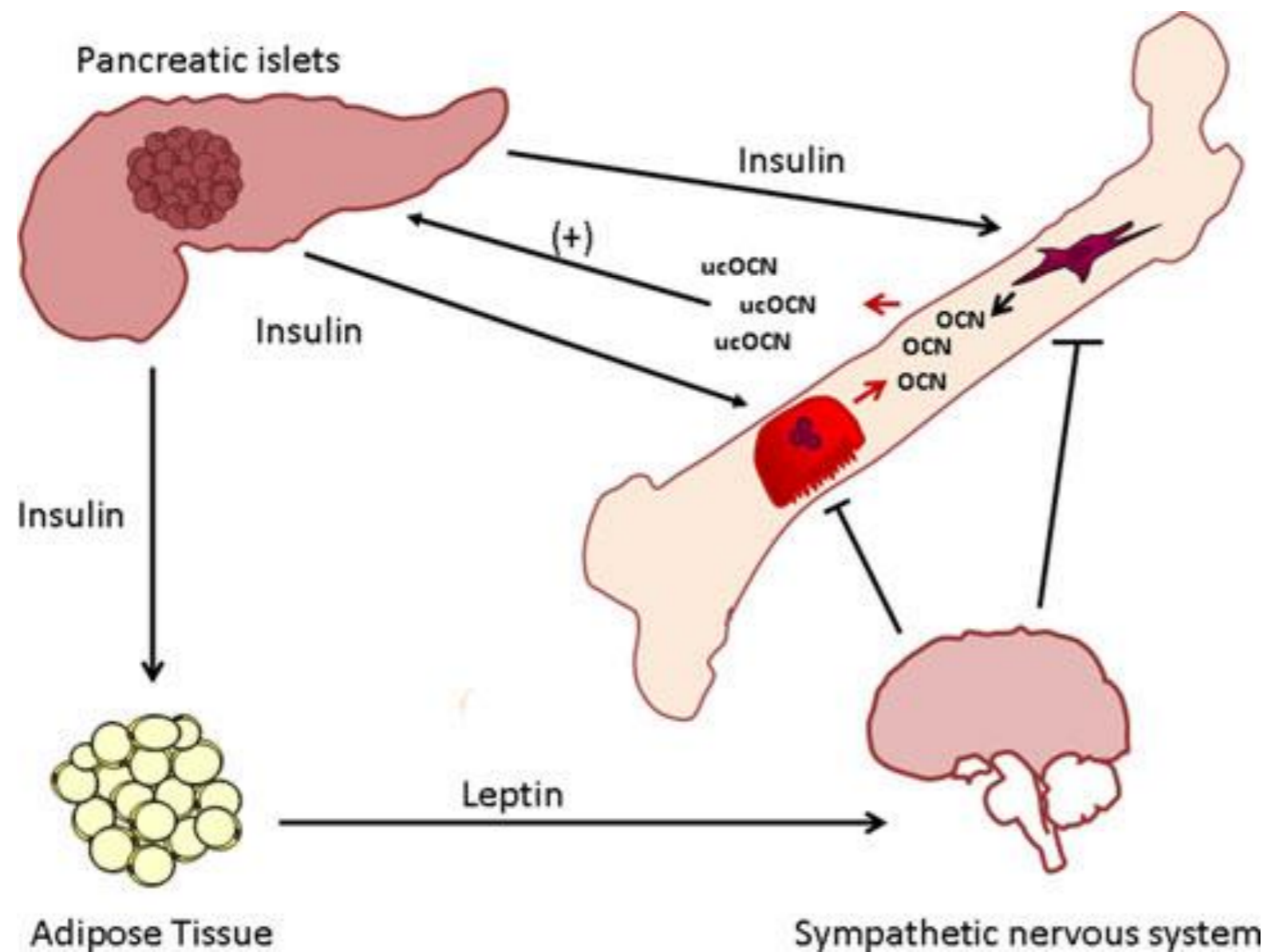
# Deficit vitaminu K

- Nedostatek vzniká při poruše resorpce tuků ve střevech, jaterním selhání.
- Poruchy srážlivosti krve –nebezpečí u kojenců, život ohrožující krvácení (hemoragie).
- Řidnutí kostí –osteoporóza –špatná karboxylace osteokalcinu a snížená aktivita osteoblastů.
- Za normálních okolností nedochází k nedostatku, je v potravě hojně zastoupen.



Dermato-endocrinology, 01 Jan 2014, 6(1):e968490

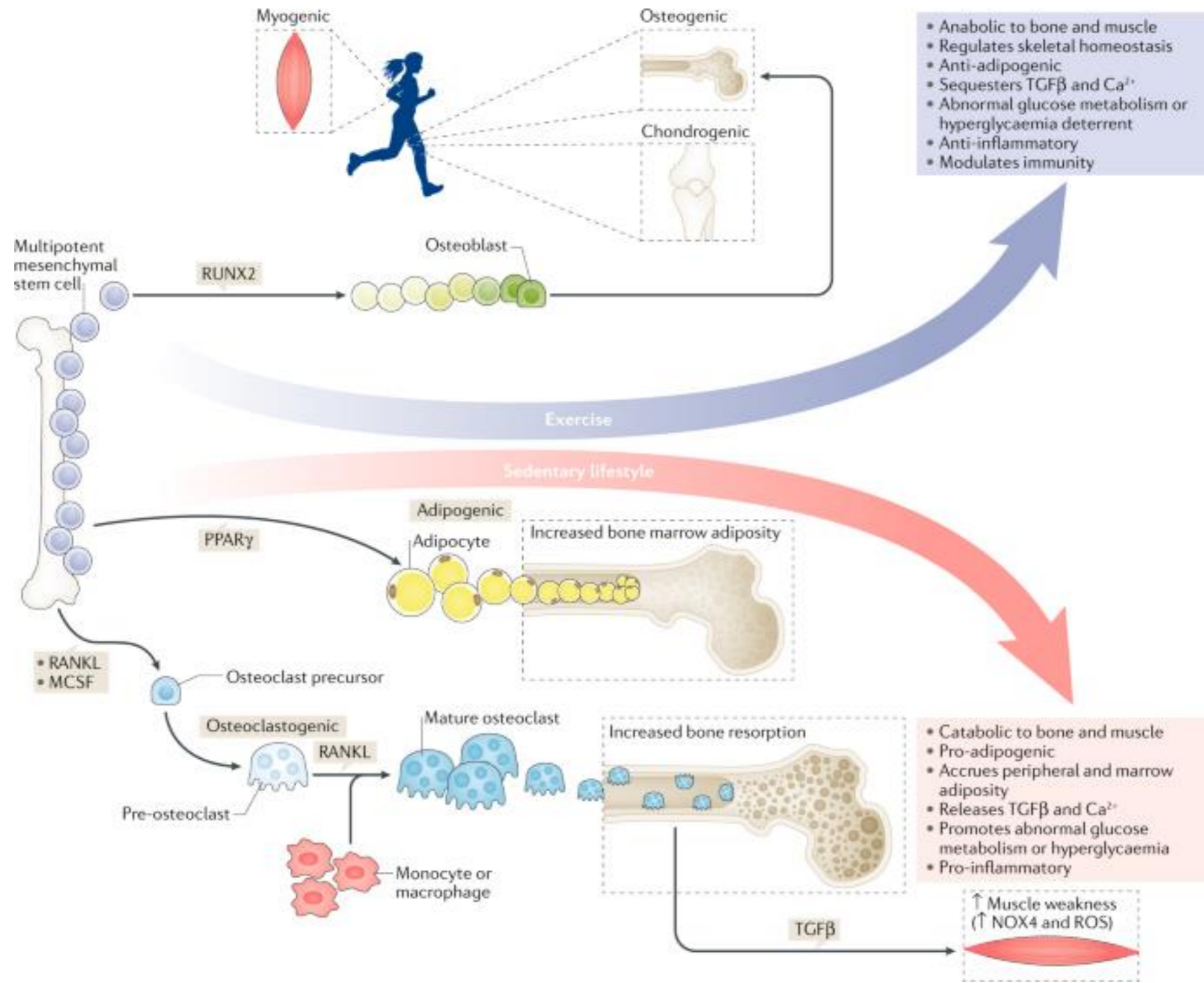




Glukokortikoidy  
obecně působí  
jako antagonisté  
inzulínu ...

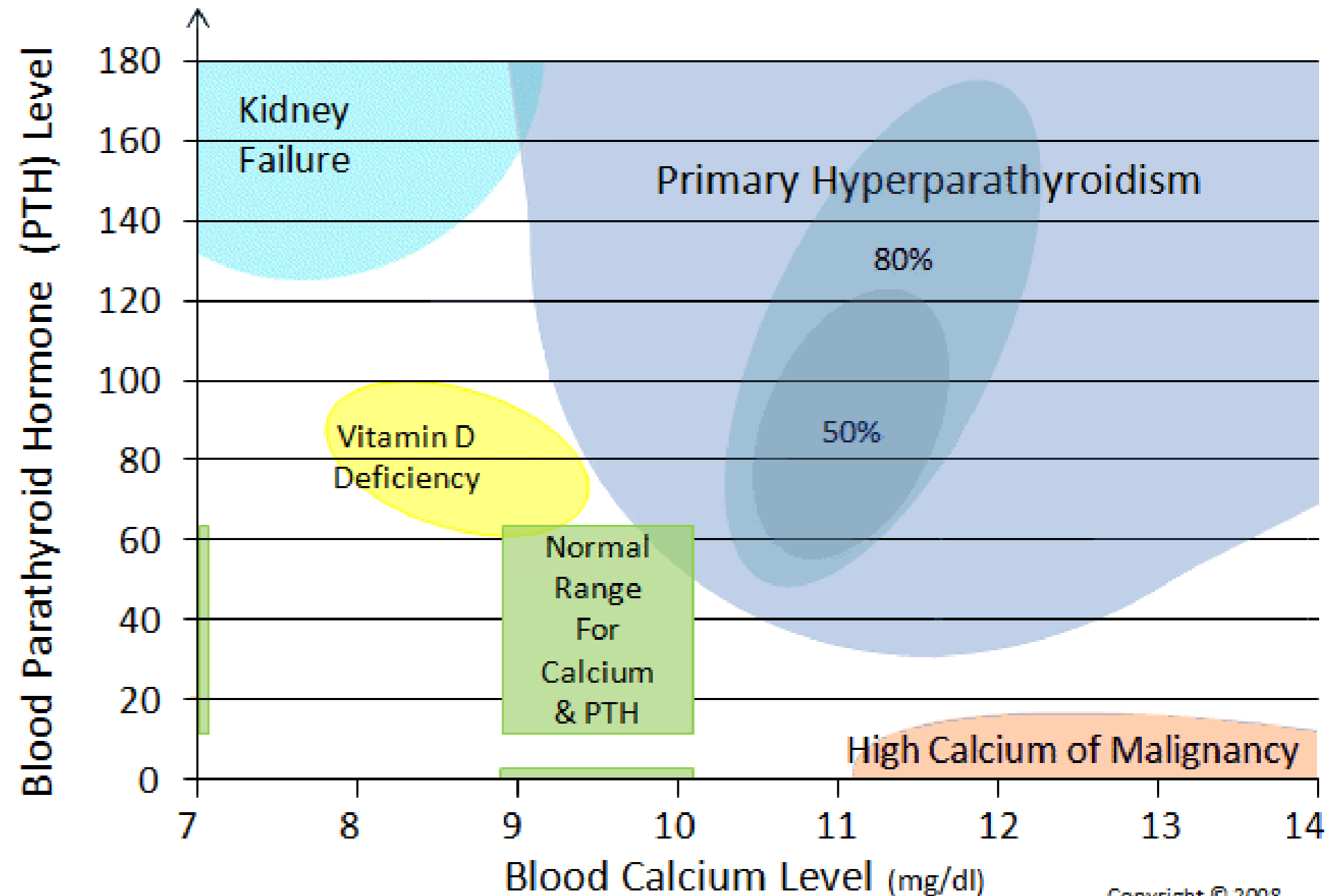
Předpokládaná reciproká endokrinní regulace funkcí kosti a tukové tkáně: Karboxylovaný osteokalcin (OCN) je produkován osteoblasty a je následně vázán na hydroxyapatitový minerál vyzrálé kosti.

Během resorpce kosti řízené osteoklasty se uvolňuje do cirkulace nekarboxylovaný osteokalcin (ucOCN), odkud významně podporuje produkci inzulínu pankreatem. Inzulín zvyšuje expresi OCN osteoblasty a zároveň podporuje jeho dekarboxylaci působenou osteoklasty. Inzulín má také pozitivní vliv na sekreci leptinu adipocyty, což vede k inhibici kostní produkce i resorpce hypotalamickým vlivem leptinu. Produkce ucOCN je tak snížena a dochází k modulaci orexigenních efektů ucOCN na produkci inzulínu pankreatem.



# Osteodystrofie

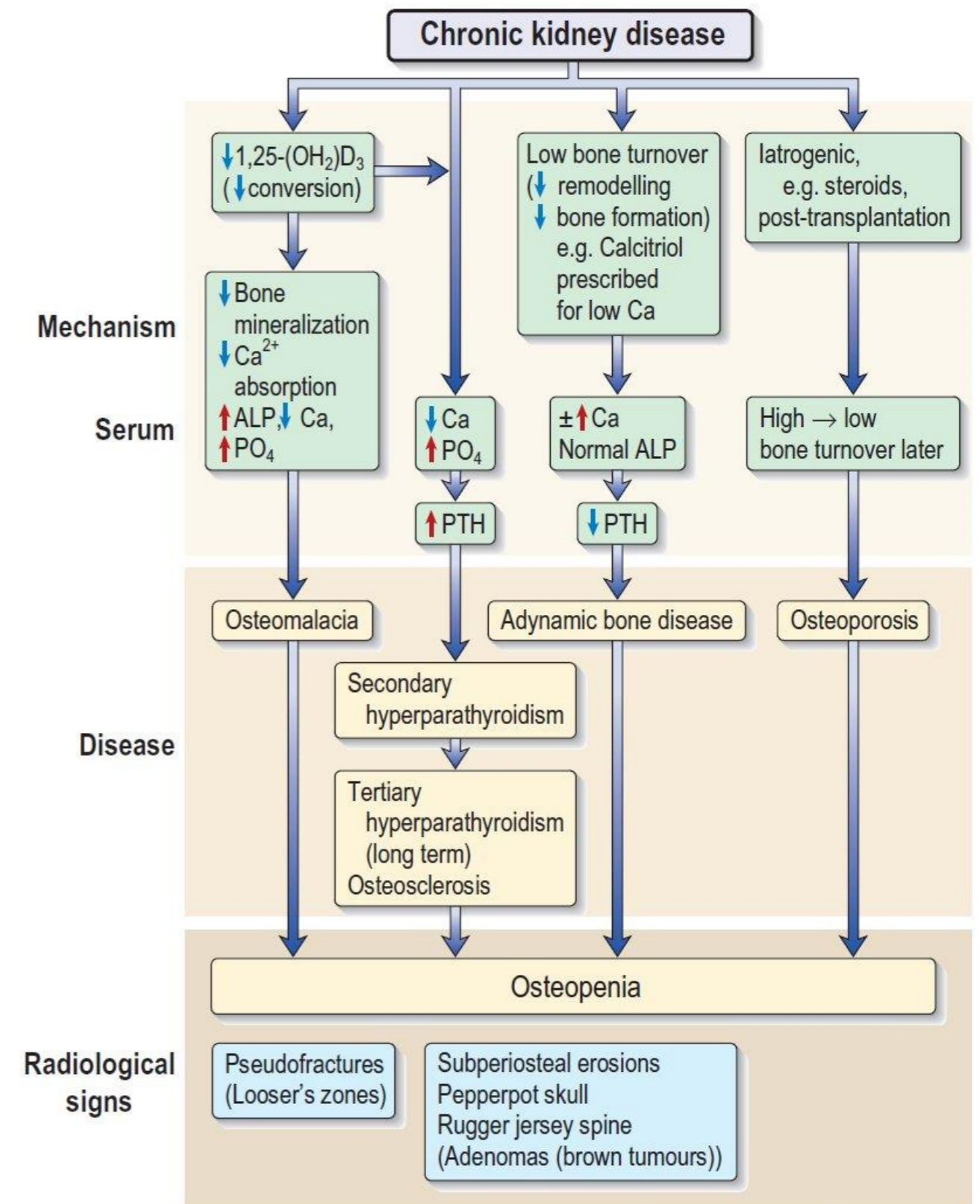
- *Primární hyperparathyreoidismus* je následkem onemocnění příštítných tělísek, nejčastěji adenomu.
- Příznaky: chronická hypekalcémie, nefrokalcinóza, **osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.



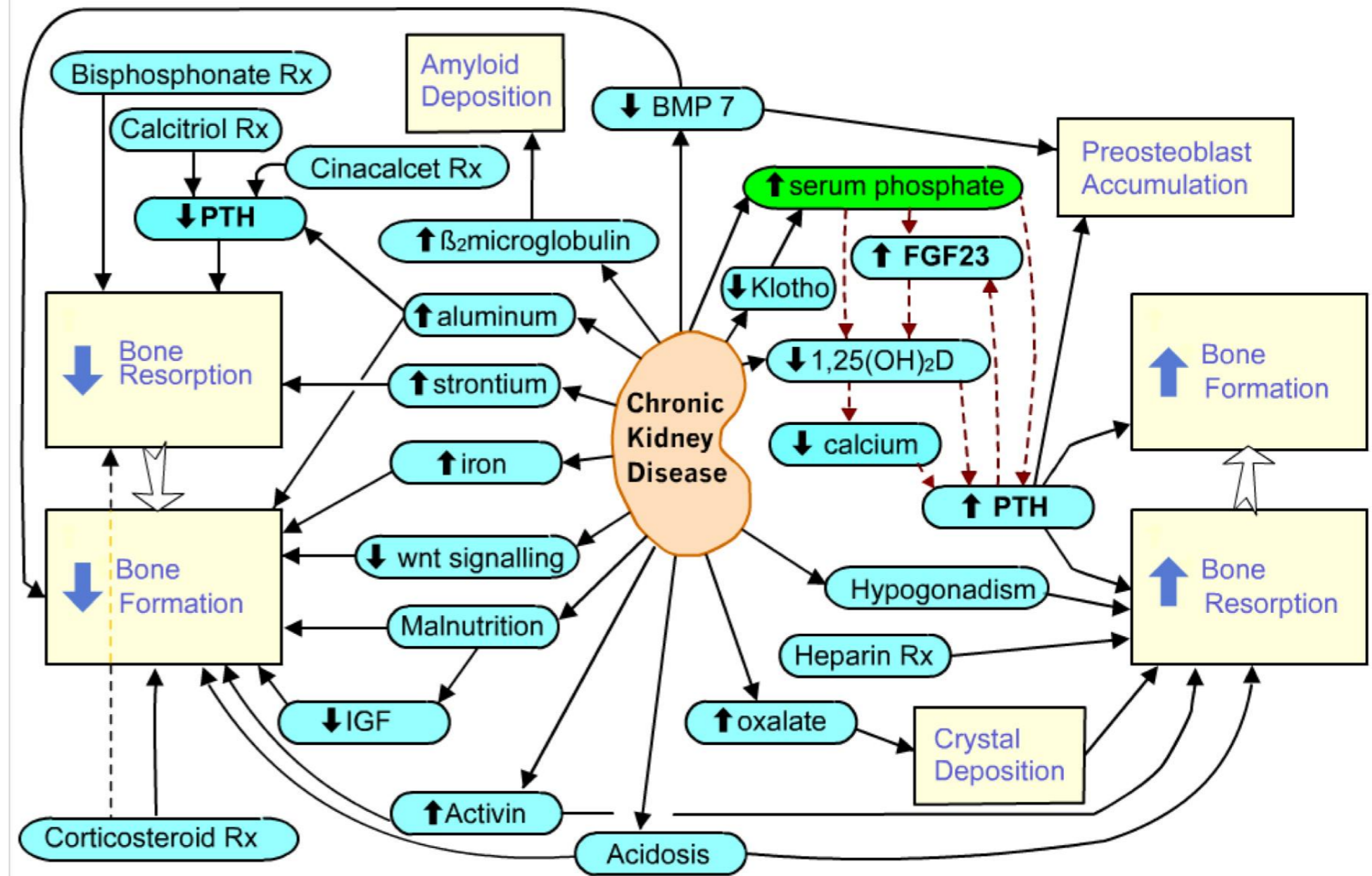


# Osteodystrofie

- *Sekundární hyperparathyroidismus*—obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium-**renální osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.
- Jiné příčiny-obvykle nutriční: deficit kalcia a fosfátů ve stravě, nadbytek fosfátů ve stravě.



**Renal osteodystrophy:** Pathogenesis and radiological features of renal bone disease. ALP, alkaline phosphatase.





# Osteomalacie a křivice

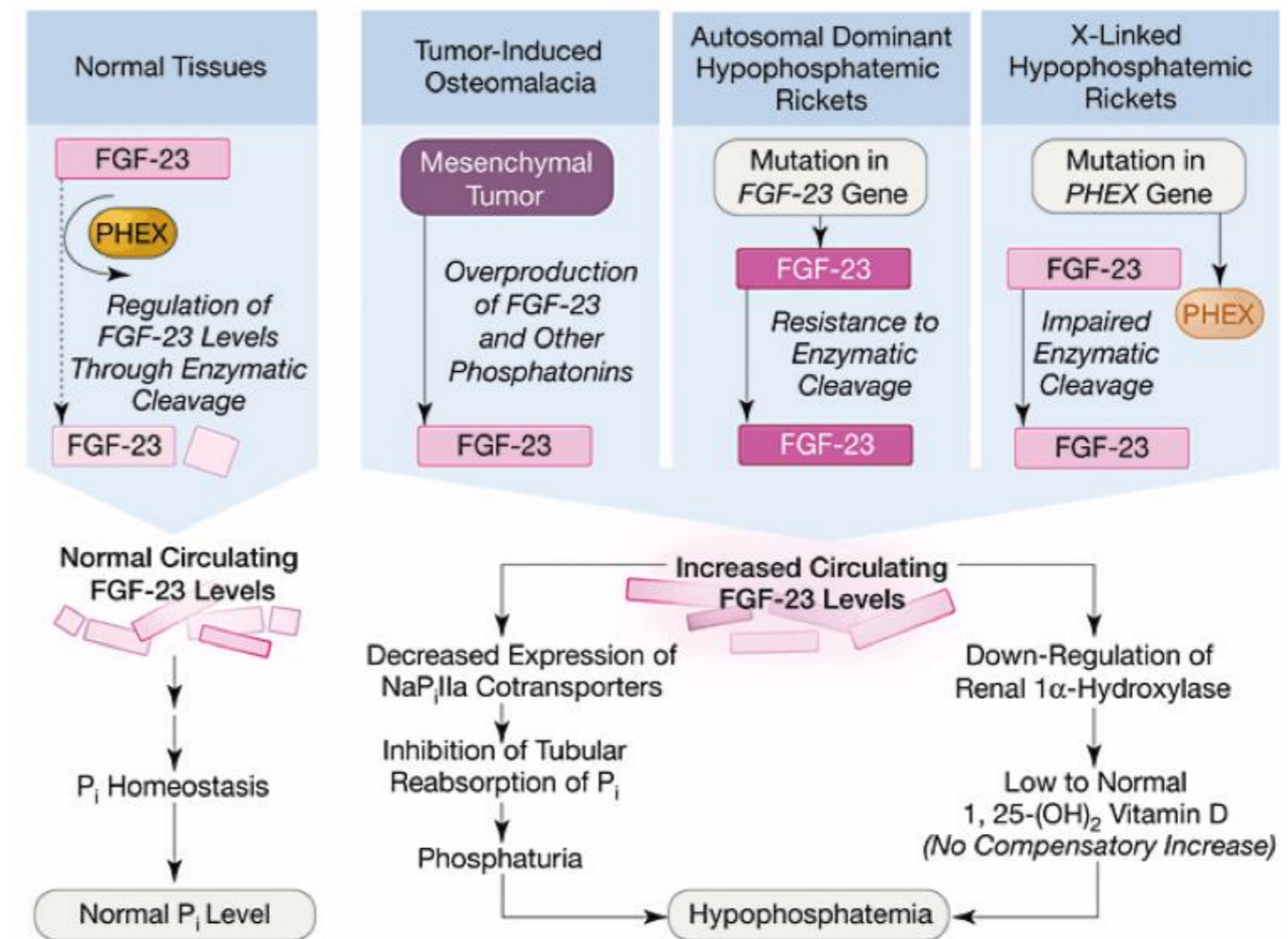
- Klasicky, nedostatek vitamínu D, nezbytný pro vstřebávání vápníku, byl hlavní příčinou křivice u dítěte a osteomalacie u dospělých
- což vede k inhibici nebo zpoždění v mineralizaci růstové chrupavky nebo nově vytvořeného kostního kolagenu.

# Osteomalacie a křivice - fosfáty

- Důsledek nízké hladiny fosfátu v séru a normálního vápníku v séru.
- Dva takové podmínky jsou x-vázané hypofosfátové křivice / osteomalacie a onkogenní osteomalacie.
- Pokud jsou přítomny, příznaky křivice a osteomalacie v nízkých stavech fosfátů v séru jsou k nerozeznání od klasických hypokalcemických stavů.
-

# X-vázaná hypofosfátická osteomalacie

- Tento stav je charakterizován nízkou tubulární reabsorpcí fosfátu v nepřítomnosti sekundární hyperparatyreózy.
- X-vázaná hypofosfátemie se vyskytuje asi u 1 z 25 000 a je považována za nejčastější formu geneticky indukované křivice.



Jan de Beur, S. M. JAMA 2005;294:1260-1267. With Permission.

# Onkogenní osteomalacie

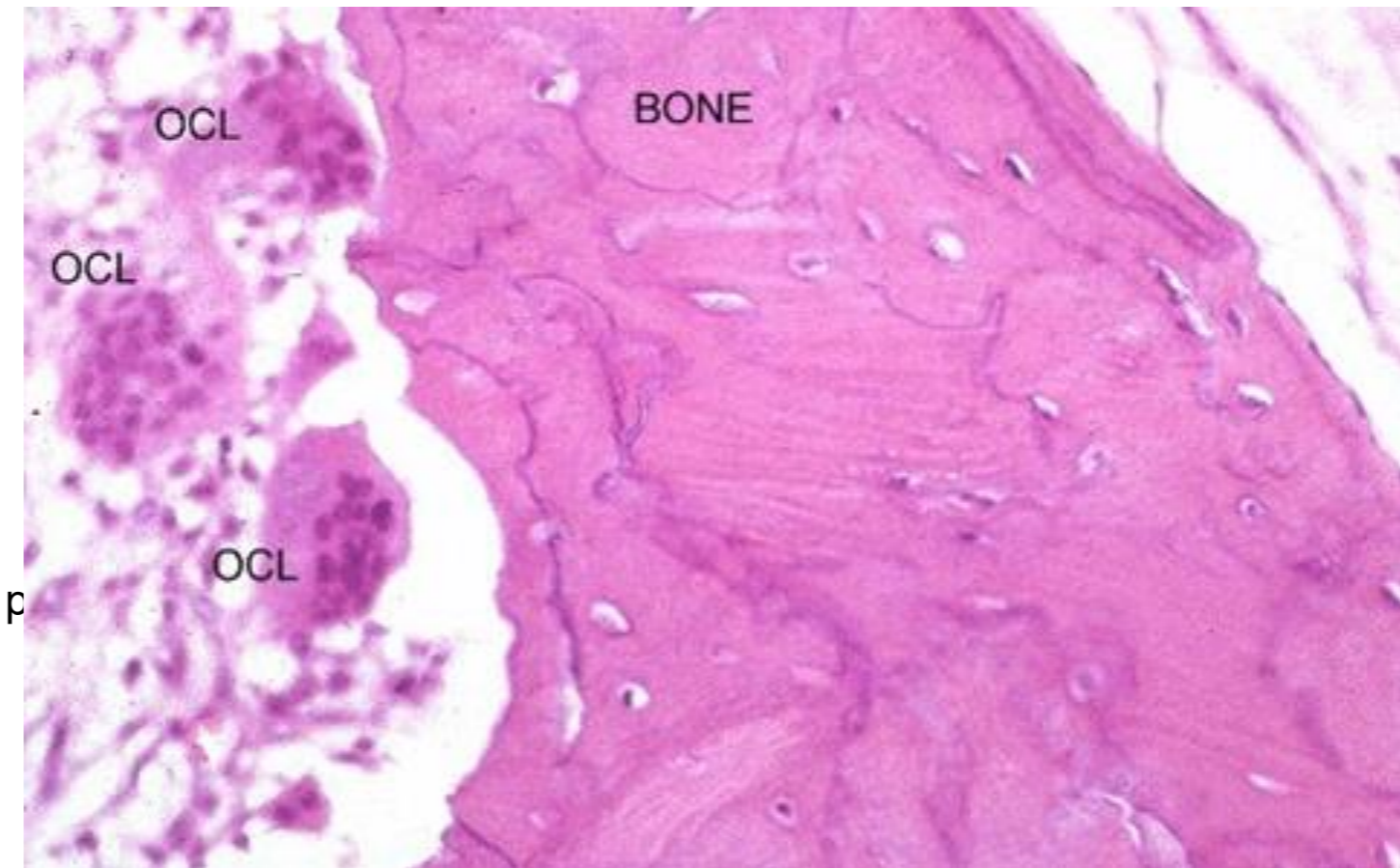
- Onkogenní osteomalacie je paraneoplastický syndrom, při kterém nádor kostí nebo měkkých tkání nebo nádorová léze indukuje hypofosfátmii a nízké hladiny vitamínu D, které se při resekci léze navrátí do normálu.
- Fosfotonin
- FGF-23

# Pagetova choroba

- abnormální kostní remodelace
  - aktivní souhra mezi nadměrnou resorpcí kostí a abnormální novou tvorbou kostí
- Patofyziologie způsobuje
  - genetická predispozice
  - pomalá virová infekce (intra-nuclear nucleocapsid-like structure)
    - paramyxovirus
    - respiratory syncytial virus
- Epidemiologie
  - nejvyšší výskyt v páté dekádě života
  - běžné u Kavkazské populace
  - bez vazby na pohlaví
  - Umístění
    - monostotické nebo polyostotické
      - mezi běžná místa patří stehenní femur > pelvis > tibie > lebka > p
- Signs and symptoms
  - Většina asymptomatická
  - Lebka: deformita s zvětšením, ztráta sluchu, závratě
  - Páteř a pánev: bolest kostí, spinální stenóza, komprese nervů
  - Dlouhé kosti: deformity se zvýšeným rizikem zlomenin

## Laboratory findings

- elevated serum ALP
- elevated urinary collagen cross-links
- elevated urinary hydroxyproline (collagen breakdown marker)
- increased urinary N-telopeptide, alpha-C-telopeptide, and deoxypyridinoline
- normal calcium levels



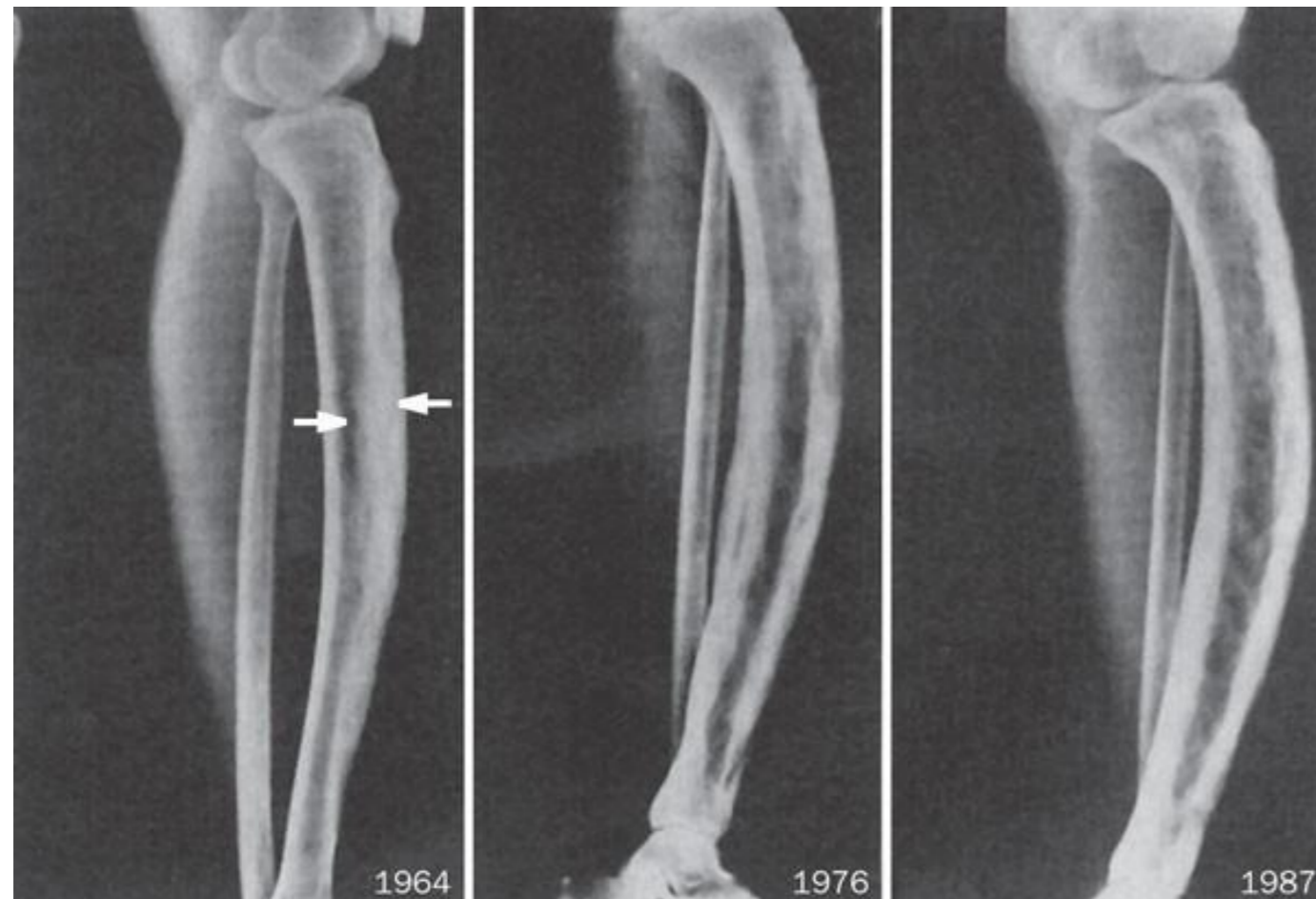


# Pagetova choroba - genetika

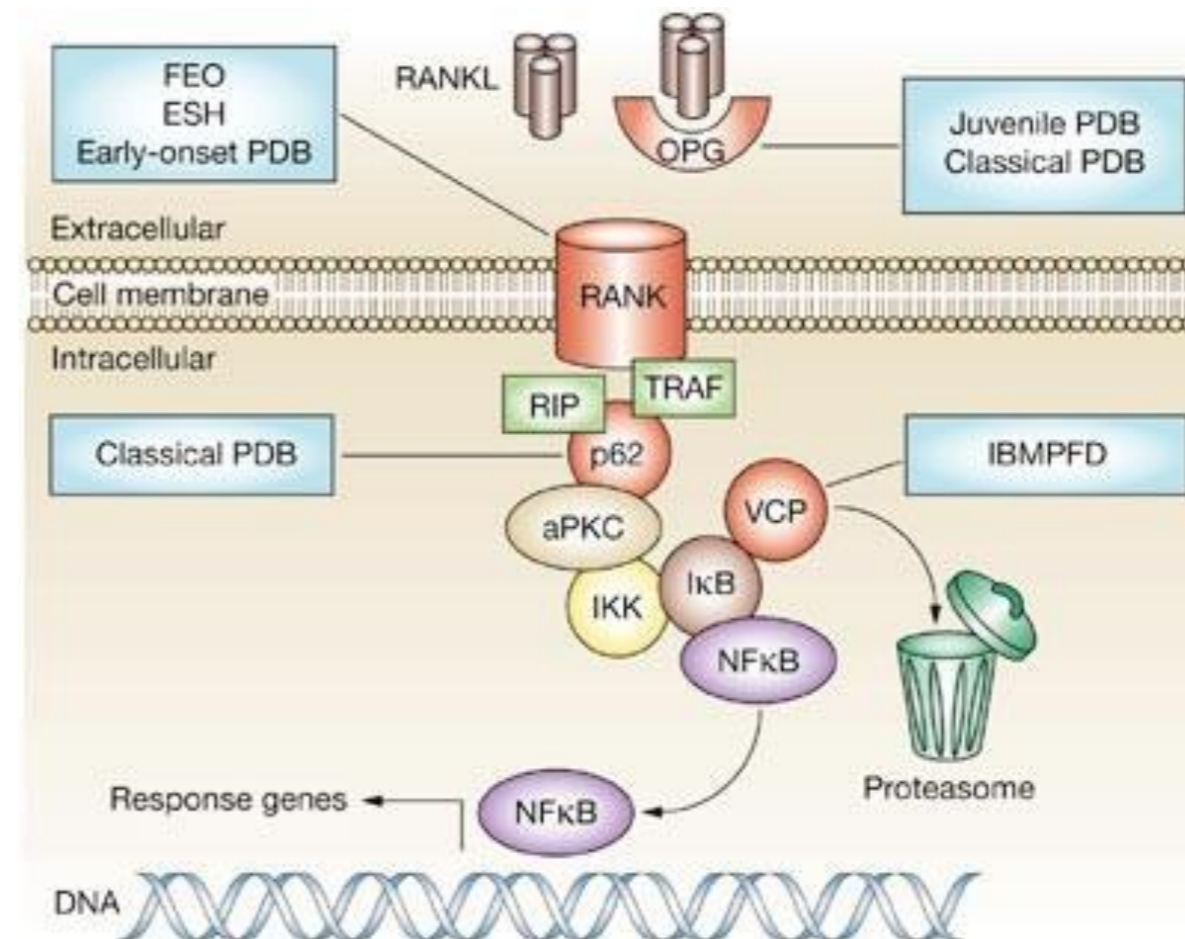
## Genetika

- dědičnost
- většina případů je spontánní
  - Dědičné
    - familiární byly popsány s ~40% - autosomálně dominantní přenos
- genetika
  - Nejdůležitější je 5q35 QTER (ubiquitine binding protein sequestosome 1) SQSTM1 (p62/Sequestosome)
  - tendenc závažného onemocnění - Paget
  - také inzerční mutace v TNFRSF11A kódující gen pro RANK

IBM = inclusion body myopathy  
FEO = Familial expansile osteolysis

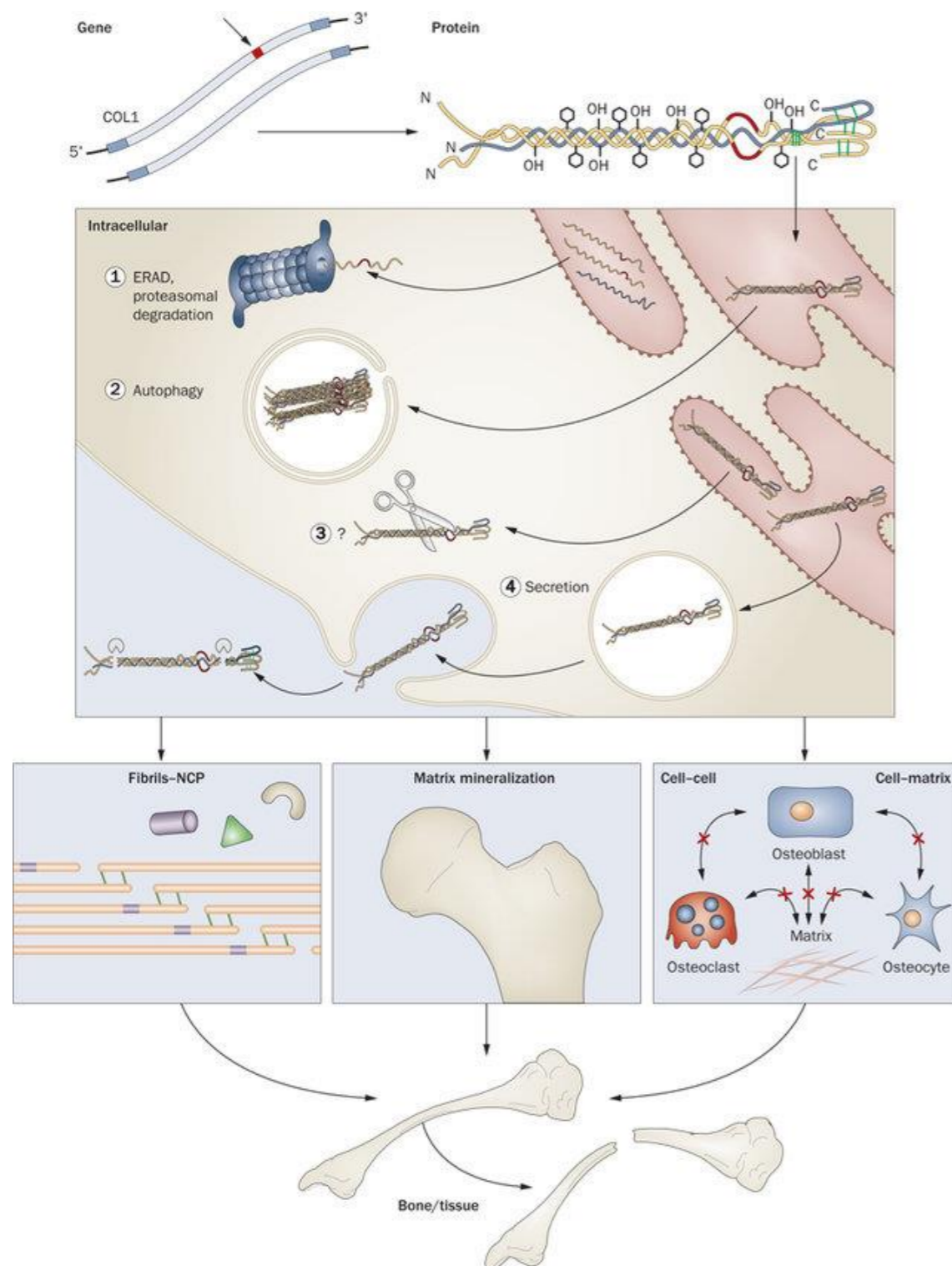


*Nature Reviews Rheumatology* volume 5, pages483–489(2009)



*Nature Clinical Practice Rheumatology* volume 2, pages270–277(2006)

# Abnormality kolagenu



## AD osteogenesis imperfecta - kostní dysplazie:

Mutace v COL1A1 nebo COL1A2 se překládají do kolagenových  $\alpha$ -řetězců s abnormální strukturou, které zpožďují skládání heterotrimeru a vedou k nadměrné post-translační modifikaci kolagenové oblasti helixů.

Mutované řetězce prokolagenů, které se nemohou začlenit do heterotrimerů, jsou

- retrotranslokován do cytosolu a degradován cestou ERAD (1);
- špatně uspořádané heterotrimery se strukturálními vadami vytvářejí supramolekulární agregáty, které jsou eliminovány autofagií (2);
- mutované molekuly s mutacemi triplehelixů jsou degradovány neidentifikovanou cestou (3).
- abnormální prokolagen může být vylučován, zpracováván a začleněn do extracelulární matrice (4).

Mutovaný kolagen ovlivňuje fibrilní strukturu a interakce nekolagemních proteinů s matrix, jakož i mineralizaci matrice a vývoj osteoblastu a vztah mezi buňkami a buňkami a matrix. Celkovým výsledkem je deformace kostí a křehkost

# Nekolagenní geny, ve kterých mutace způsobují varianty osteogenesis imperfecta

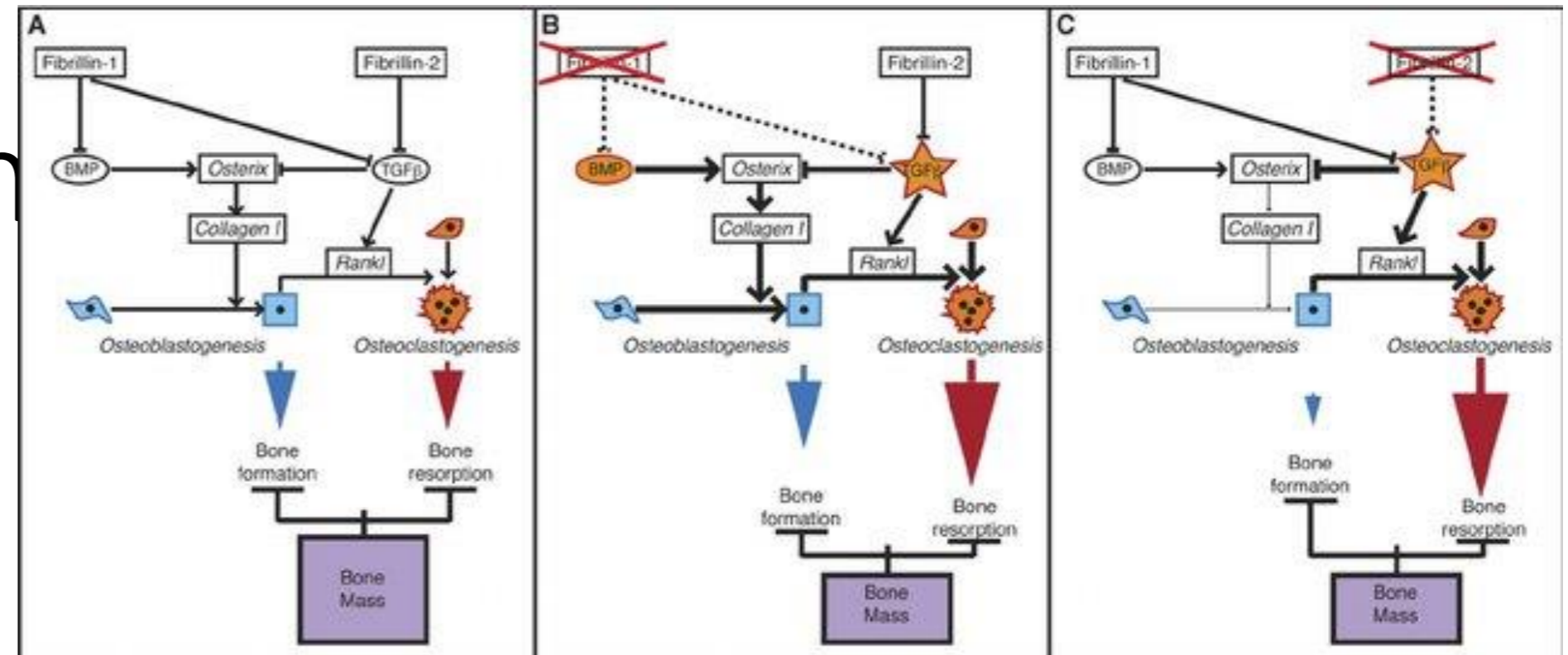
Gene	Protein	Phenotype	Bone collagen abnormalities
<i>CRTAP</i>	CRTAP	AR, bone fragility, reduced mineral density	$\alpha$ 1(I)P986 and $\alpha$ 2(I)P707 under prolyl-3-hydroxylation, high HP/LP ( <i>CRTAP</i> , <i>LEPRE1</i> ), low HP/LP ( <i>PPIB</i> )
<i>LEPRE1</i>	P3H1, prolyl 3-hydroxylase		
<i>PPIB</i>	CYPB, cyclophilin B		
<i>FKBP10</i>	FKBP65	AR, Bruck syndrome: bone fragility, joint contractures	Lack of telopeptide hydroxylysines produces skin-like cross-links
<i>PLOD2</i>	LH2, lysyl hydroxylase 2		
<i>SERPINH1</i>	HSP47, heat-shock protein 47	AR, bone fragility (type III OI)	High HP/LP and abnormal arrangement of cross-linking bonds
<i>SERPINF1</i>	PEDF, pigment epithelium-derived factor	AR, bone fragility, low bone mass and wide osteoid seams	Defective mineralization, no other collagen abnormalities detected
<i>BMP1</i>	Procollagen type I C-propeptidase	AR, bone fragility, high mineral density	Defective C-propeptide removal, potential cross-linking defects
<i>IFITM5</i>	Bril, osteoblast-specific small transmembrane protein	AD, bone fragility, hyperplastic callus (type V OI)	None reported

*OI* osteogenesis imperfecta, *AR* autosomal recessive, *AD* autosomal dominant, *HP* hydroxylysylpyridinoline, *LP* lysylpyridinoline

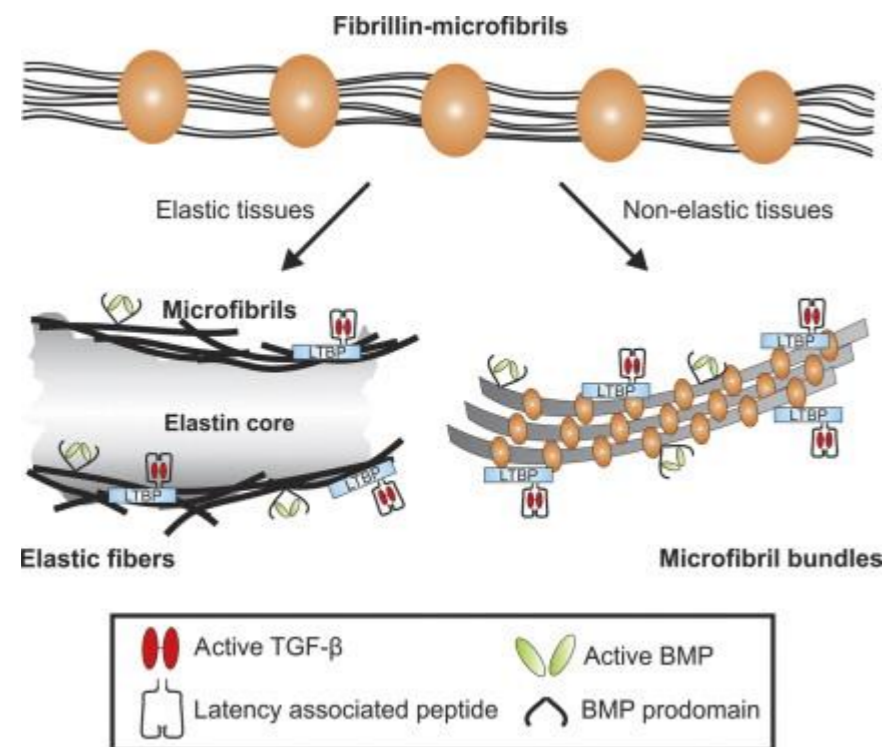


# Marfanův syndrom

- Fibrillin is the major component of beaded microfibrils possessing elasticity



The Journal of Cell Biology 190(6):949-51



Reference Module in Biomedical Sciences, 2017

Name	M.W.	Structure	Domains	Site of expression	Normal function	Pathology
Fibrillin-1	~320 kDa	Extracellular microfibrils	cbEGF-like, TB, hybrid domains	Mature skin, embryonic tissues, aorta	Proper assembly of elastic fibers	Marfan, Weill-Marchesani syndrome
Fibrillin-2	~350 kDa	Extracellular microfibrils	cbEGF-like, TB, hybrid domains	Developing skin and other embryonic tissues, developing digits	Proper assembly of elastic fibers, bone formation	Mild skin pathology, Beals syndrome, distal arthrogyrosis
Fibrillin-3	~350 kDa	Extracellular microfibrils	cbEGF-like, TB, hybrid domains	Embryonic tissues	Assembly of elastic fibers	Unknown

Source: cb EGF-like calcium-binding EGF-like domain, TB TGFβ binding domain.

Abbreviations: cb, calcium binding; EGF, epidermal growth factor; TB, binding sites for TGFβ.



**Klouby**

# Kloubní onemocnění

- nevratné zničení chrupavky, šlachy a kosti, které tvoří synoviální klouby revmatoidní artritidy (RA) a osteoartrózou (OA).
- Zatímco chrupavka se skládá z proteoglykanů a kolagenu typu II, šlachy a kosti se skládají především z kolagenu typu I.



# Revmatoidní artritida

- Prevalence revmatoidní artritidy u většiny Kavkazských populací - 1% u dospělých od 18 let a zvyšuje se s věkem
  - ve věku 65 let dosahuje 2% u mužů a 5% u žen
- Incidence vzrůstá s věkem, vrcholí mezi 4. a 6. dekádou
- Jak prevalence, tak incidence jsou u žen 2-3krát vyšší než u mužů
- Monozygotická dvojčata 13,5% vs. dvojčata dizygotická 3,5%



**“One must from time to time attempt things that are beyond one’s capacity.”**  
—Pierre-Auguste Renoir

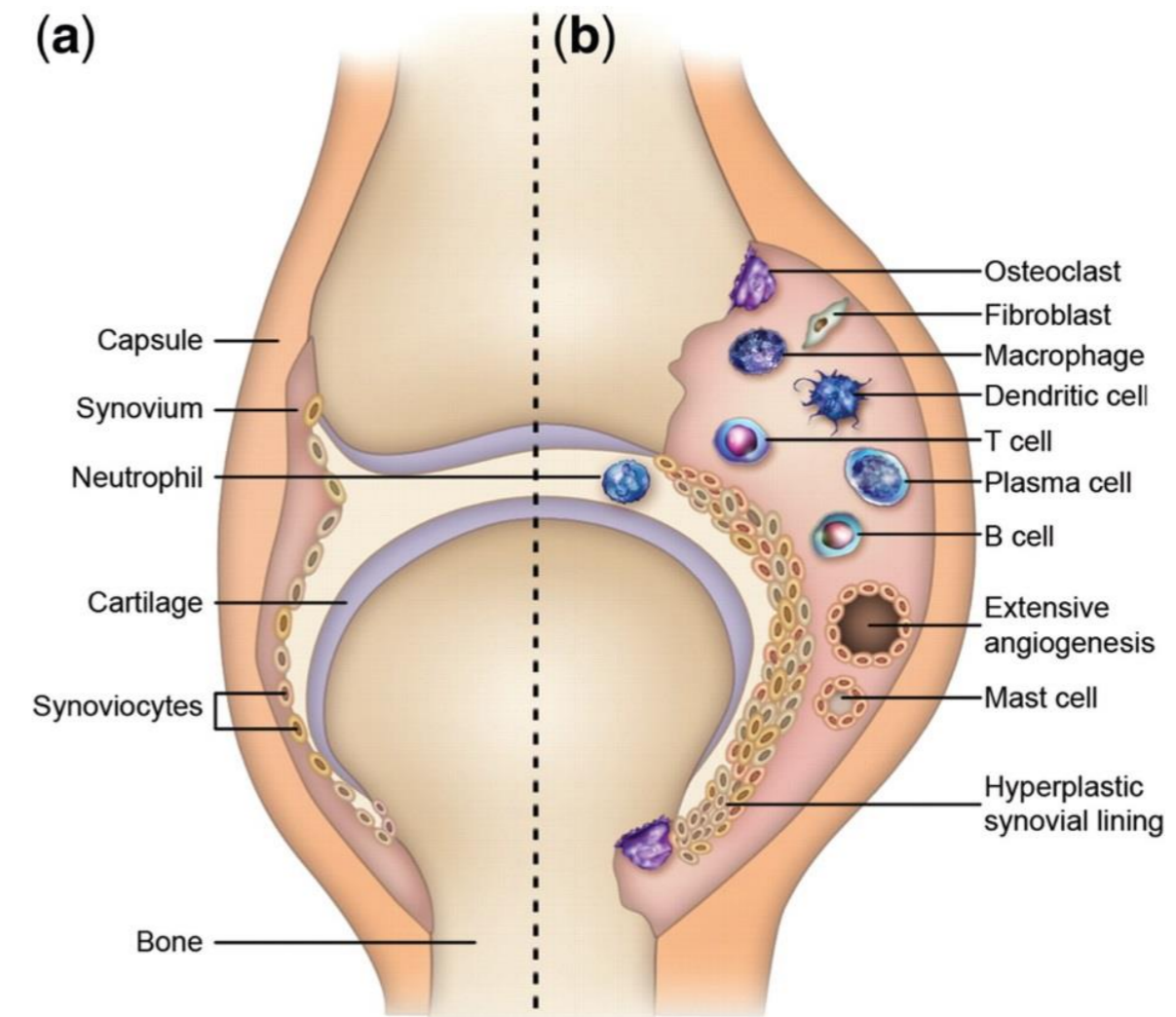






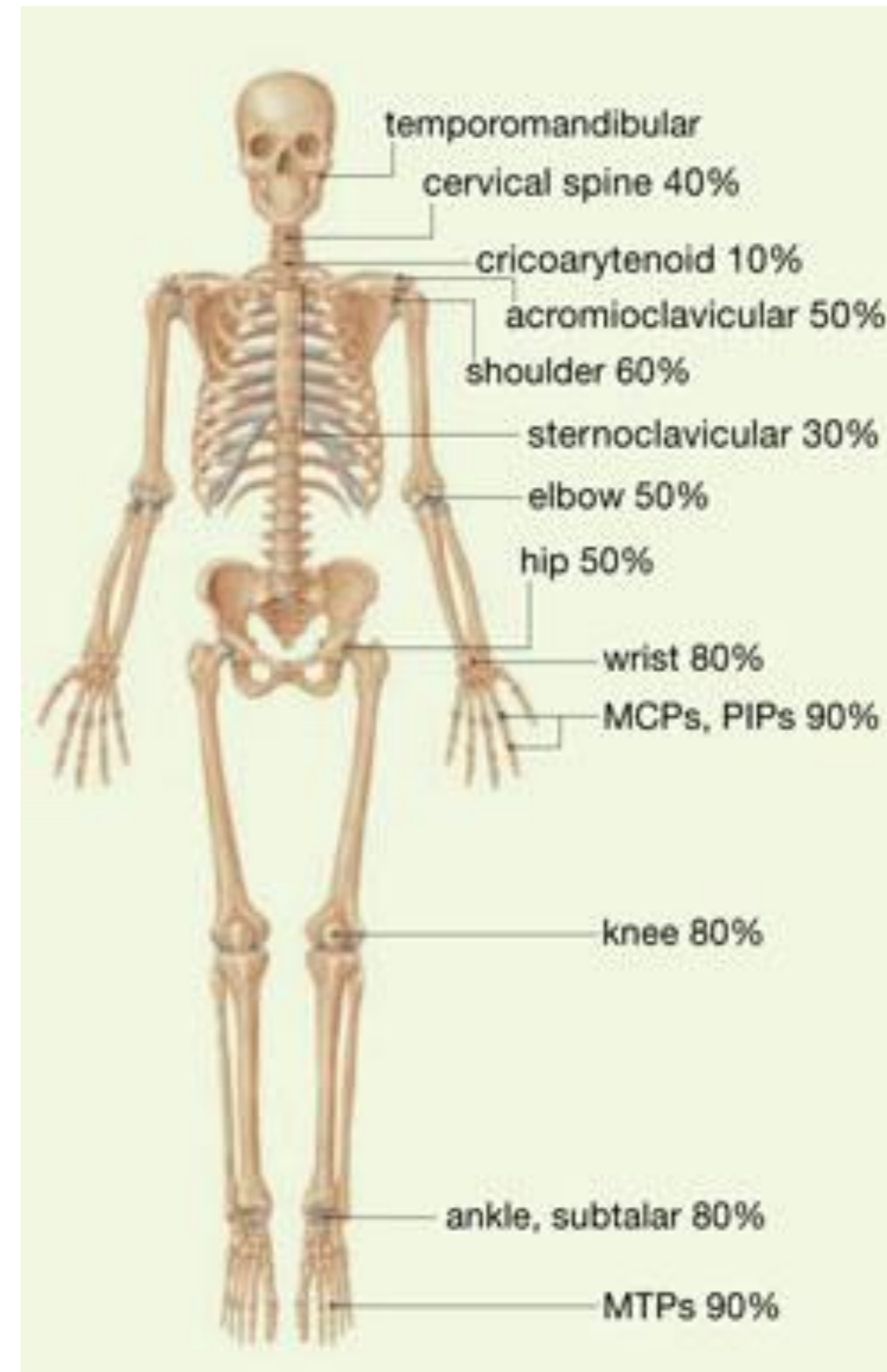
# Rheumatoidní artritida

- Rheumatoidní artritida je autoimunitní onemocnění postihující klouby, šlachy a kosti.
- vede ke vzniku zánětu a poškození/zničení těchto tkání.
- Termín "artritida" se používá k označení klinicky patrného otoku měkké tkáně nebo tekutiny.



# Revmatoidní artritida

- Charakterizovaná symetrickou polyartritidou, která obvykle zahrnuje malé klouby rukou a nohou.
- Extra-artikulární postižení orgánů, jako je kůže, srdce, plíce a oči, může být významné.



# Revmatoidní artritida

- Popis
  - Raní ztuhlost
  - Artritida 3 nebo více kloubů
  - Artritida kloubů ruky
  - Symetrická artritida
  - Revmatické uzlíky
  - Pozitivní revmatoidní faktor
  - Radiografické změny
- RA - pozitivní 4 ze 7 kritérií, s kritérii 1-4 přítomnými po dobu nejméně 6 týdnů





# Funkční prezentace a postižení u RA

- V počátečních stádiích postižení kloubů je přítomna bolest a zarudnutí, s odpovídajícím poklesem rozsahu pohybu postiženého kloubu
- Progrese choroby vede až k fixovaným deformacím
- Svalová slabost a atrofie se objevují brzy v průběhu onemocnění

# Klinická prezentace RA

---



Časná RA



Intermediární RA



← Závažná RA



Latinis KM, et al. *The Washington Manual™ Rheumatology Subspecialty Consult*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

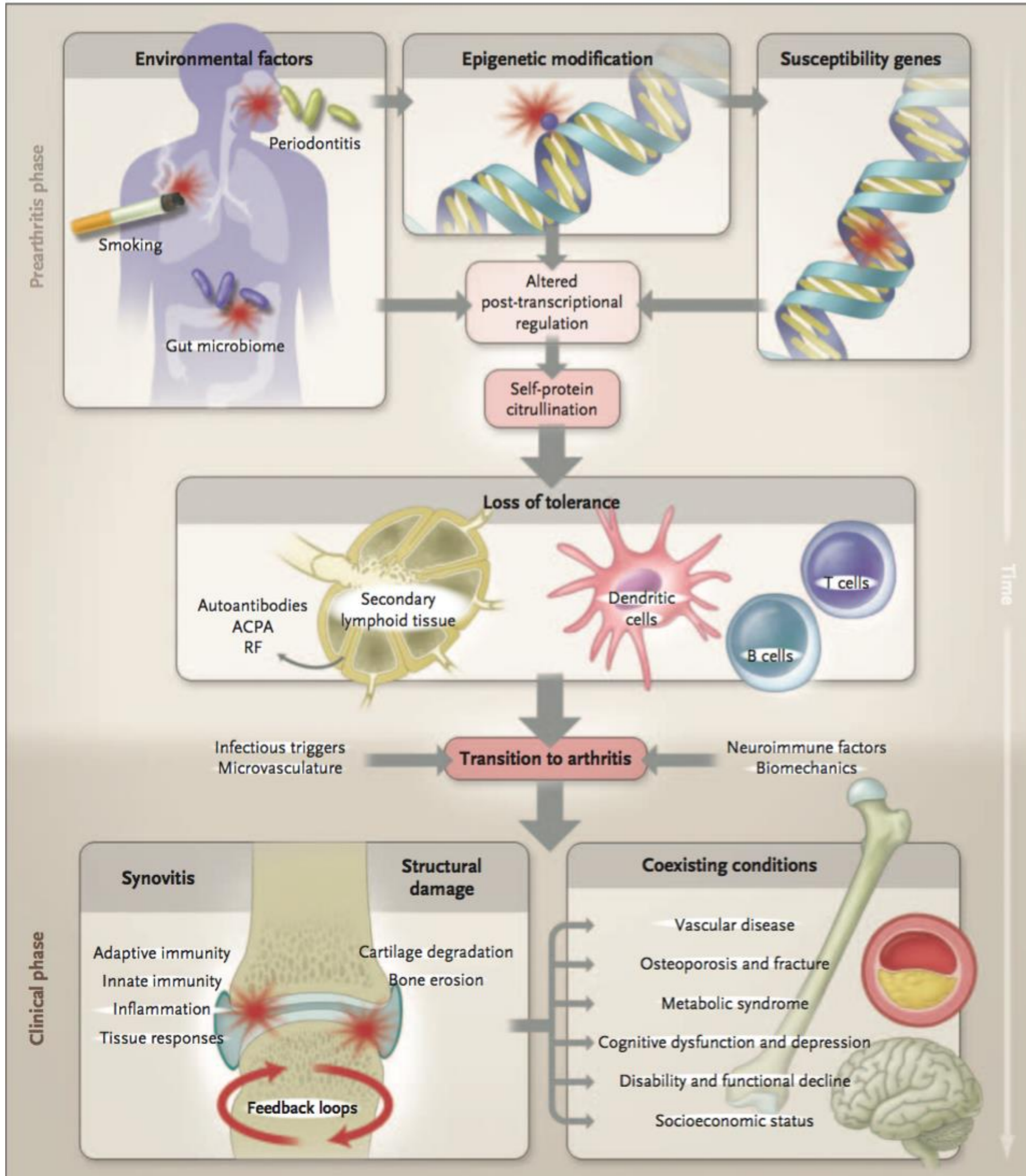
# Patogeneze RA

- Patogeneze RA je přičítána komplexní interakci mezi genetickými a environmentálními faktory a opakované aktivaci vrozeného a získaného imunitního systému s poruchou auto-tolerance, aberantní prezentací auto-antigenů a aktivací antigen-specifických T a B buněk.
- Genetické faktory - důležitá role v náchylnosti k revmatoidní artritidě
  - HLA-DRB

# První krok – kloubní nemoc?

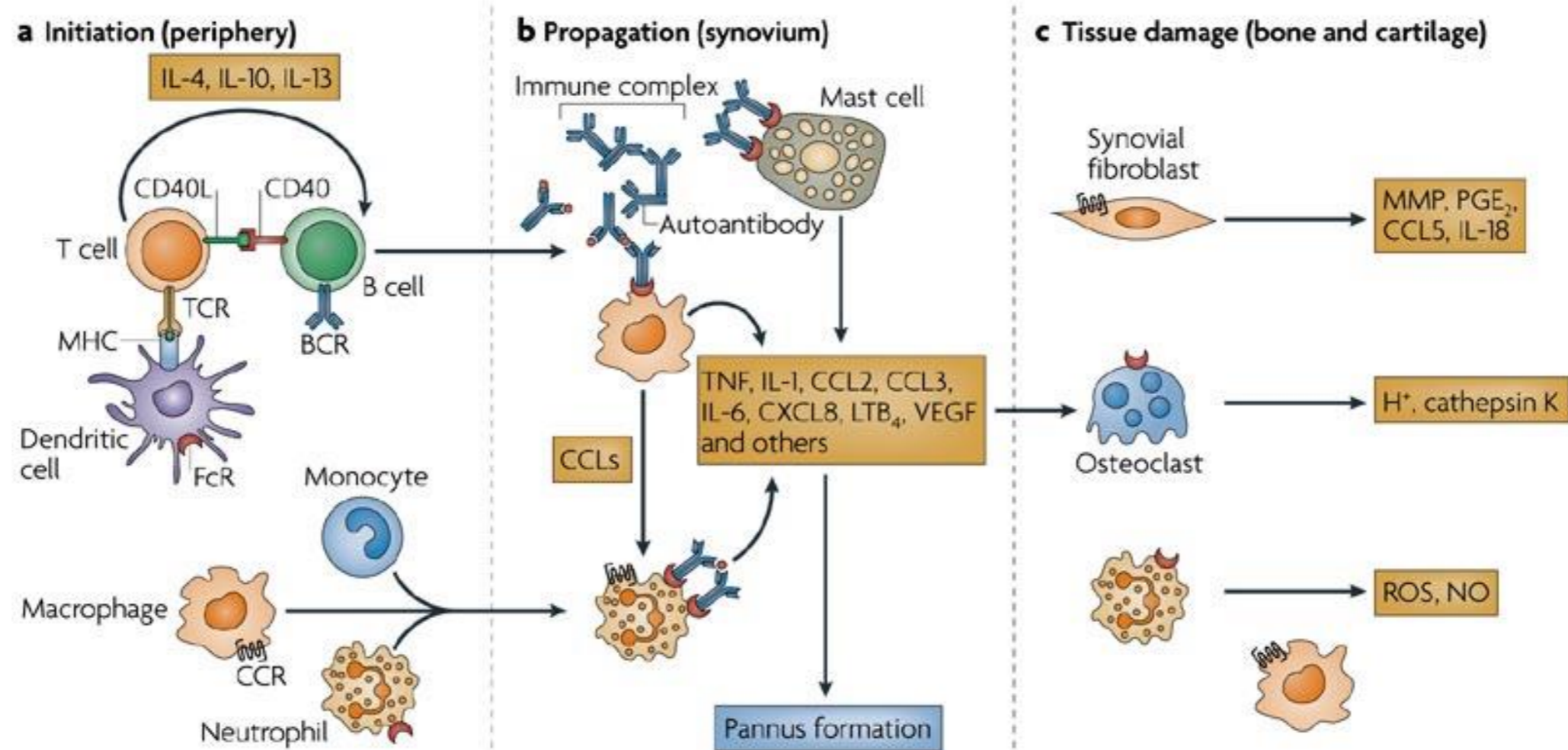
- Ačkoli je synovium hlavním místem patologie v klinické fázi onemocnění, nemusí to být místo původu onemocnění.
- Systémové imunitní abnormality bez kloubních příznaků a nepřítomnost infiltrátů v synoviích během nejčasnější fáze bez klinických příznaků a symptomů artritidy ukazují na další tkáně, které jsou důležité při zahájení adaptivní imunitní reakce.
- Důležitými tkáněmi jsou kostní dřeň, lymfatické uzliny, GIT, periodontální tkáň, plíce a neuroendokrinní systém.





# RA bez klinické artritidy

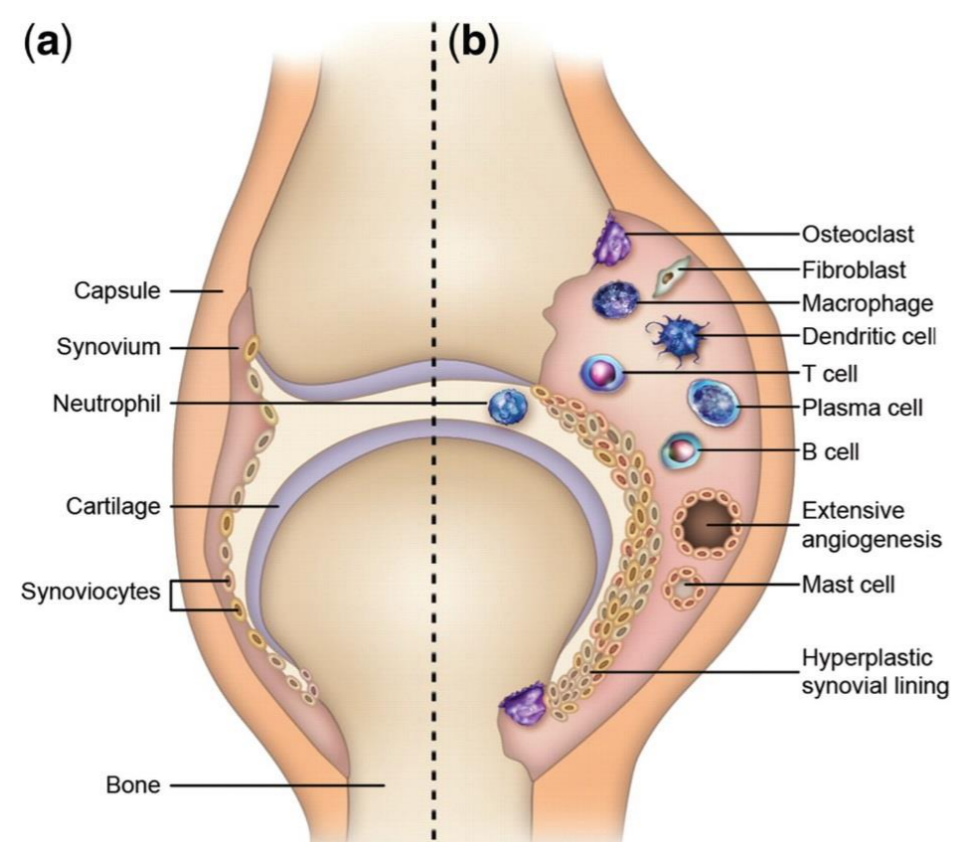
- Po počáteční fázi, charakterizované systémovou autoimunitní reakcí bez synoviálního zánětu, následuje kratší fáze, během které je přítomna asymptomatická synovitida.





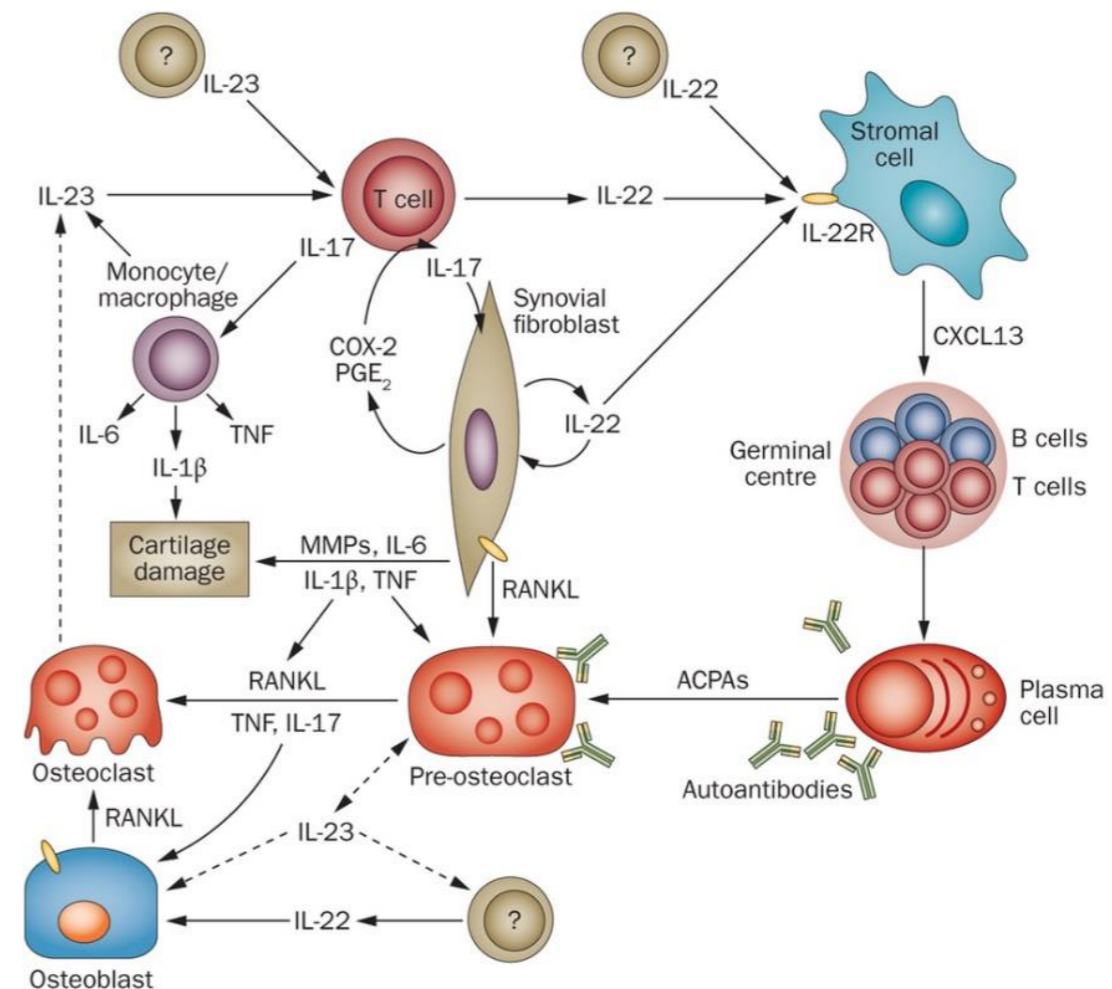
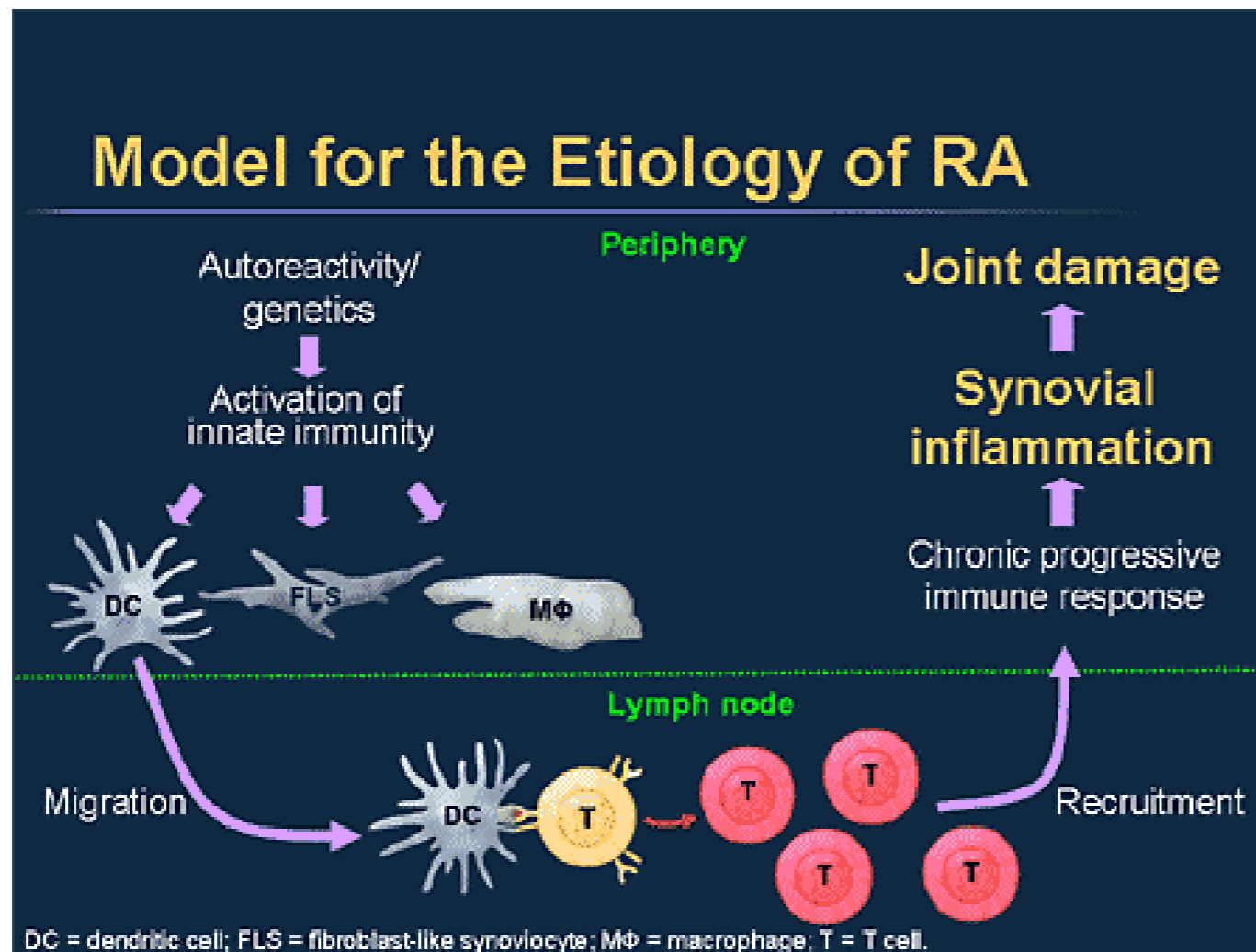
# RA bez klinické artritidy

- Synoviální a kostní abnormality (např. Ultrazvuk nebo MRI) - změny jako zhrubnutí synoviální tkáně, zvýšená synoviální vaskularita a edém kostní dřeně u pacientů se symptomy bez klinické artritidy



# RA progrese

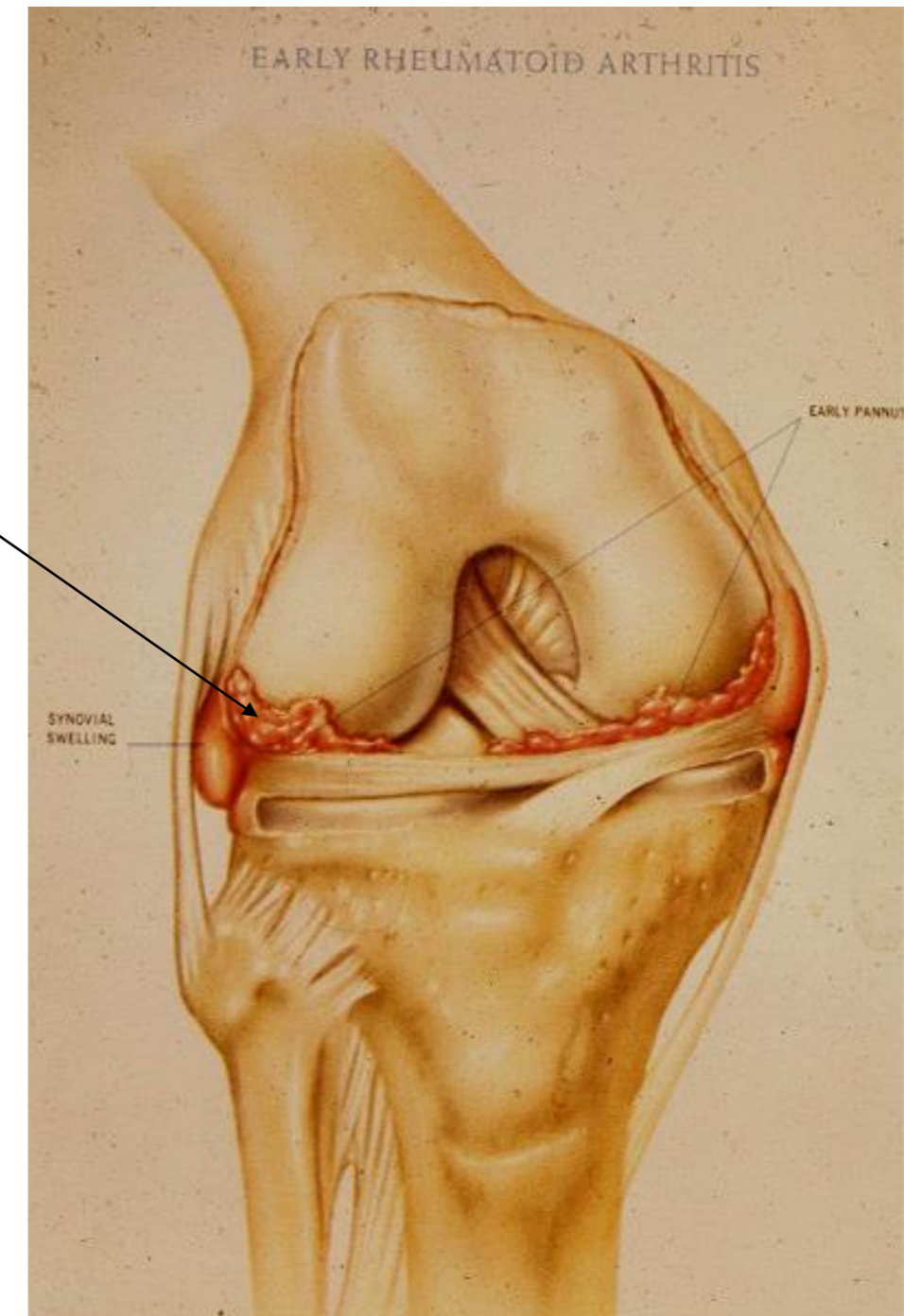
- Chronická aktivace vede k synoviálnímu zánětu, hyperplazii a destrukci kostí vedoucí k otokům a deformacím kloubů a k systémovému zánětu.





# RA progresse

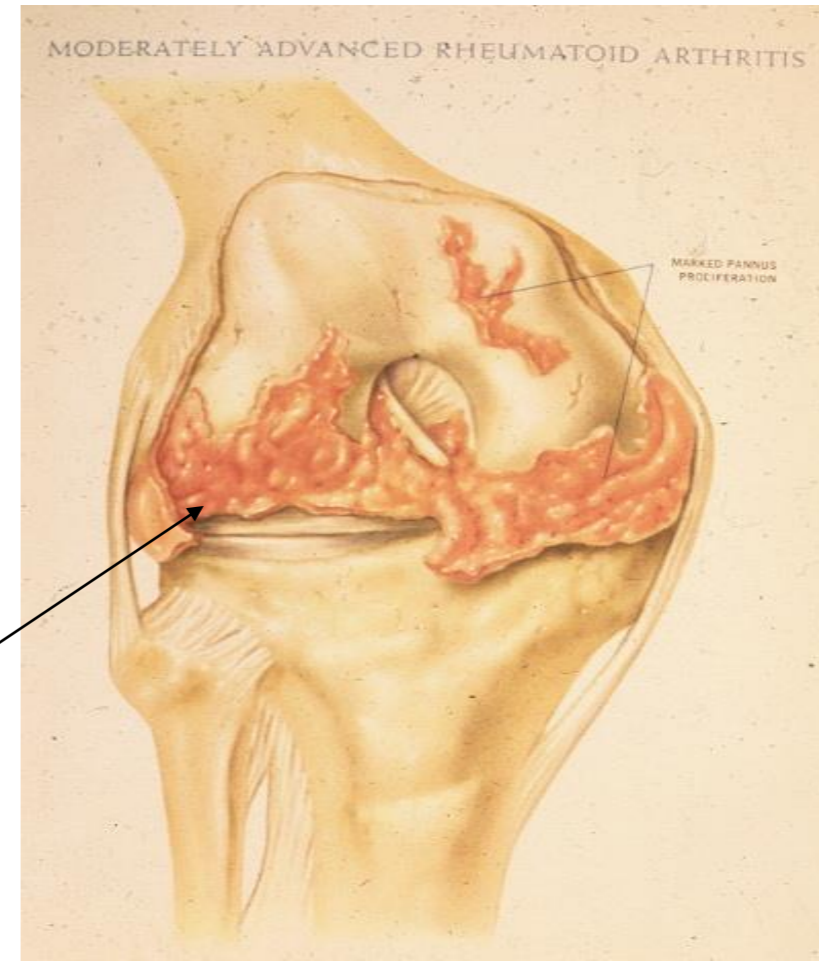
- **Časný Panus**
  - Granulace, zánět na synoviální membráně, napadá kloub, změkčuje a ničí chrupavku



# RA progrese

## **Pokročilý panus**

**Kloubní chrupavka mizí, kost pod chrupavkou je zničená**

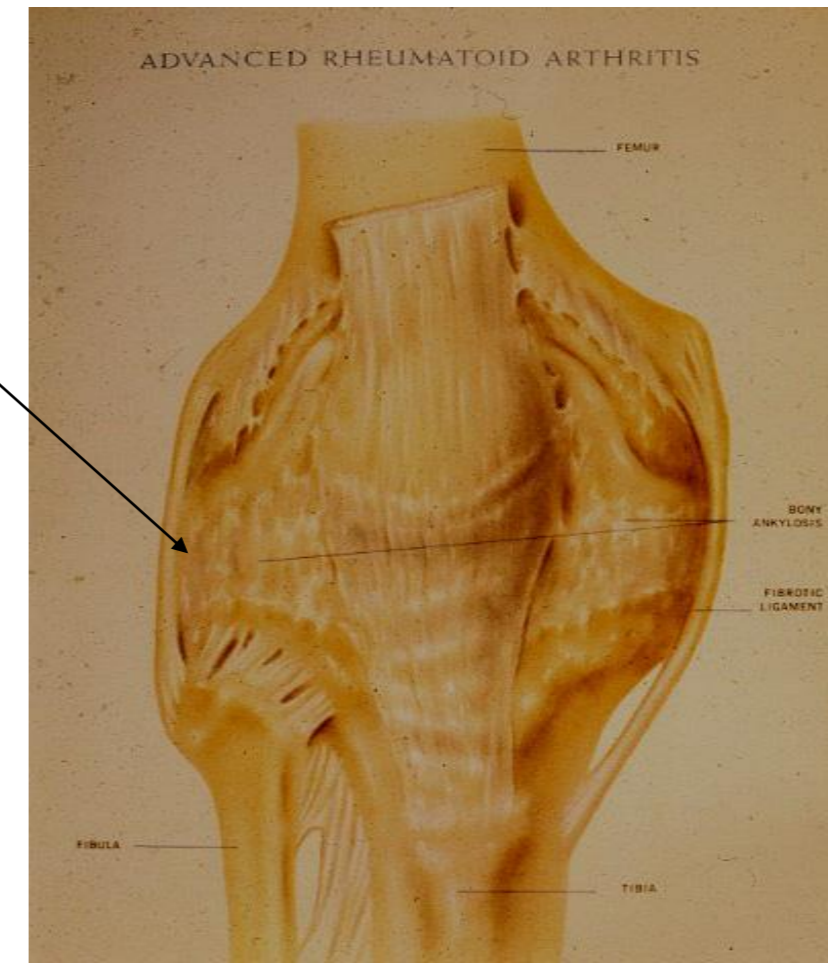


## **Fibrózní ankylóza**

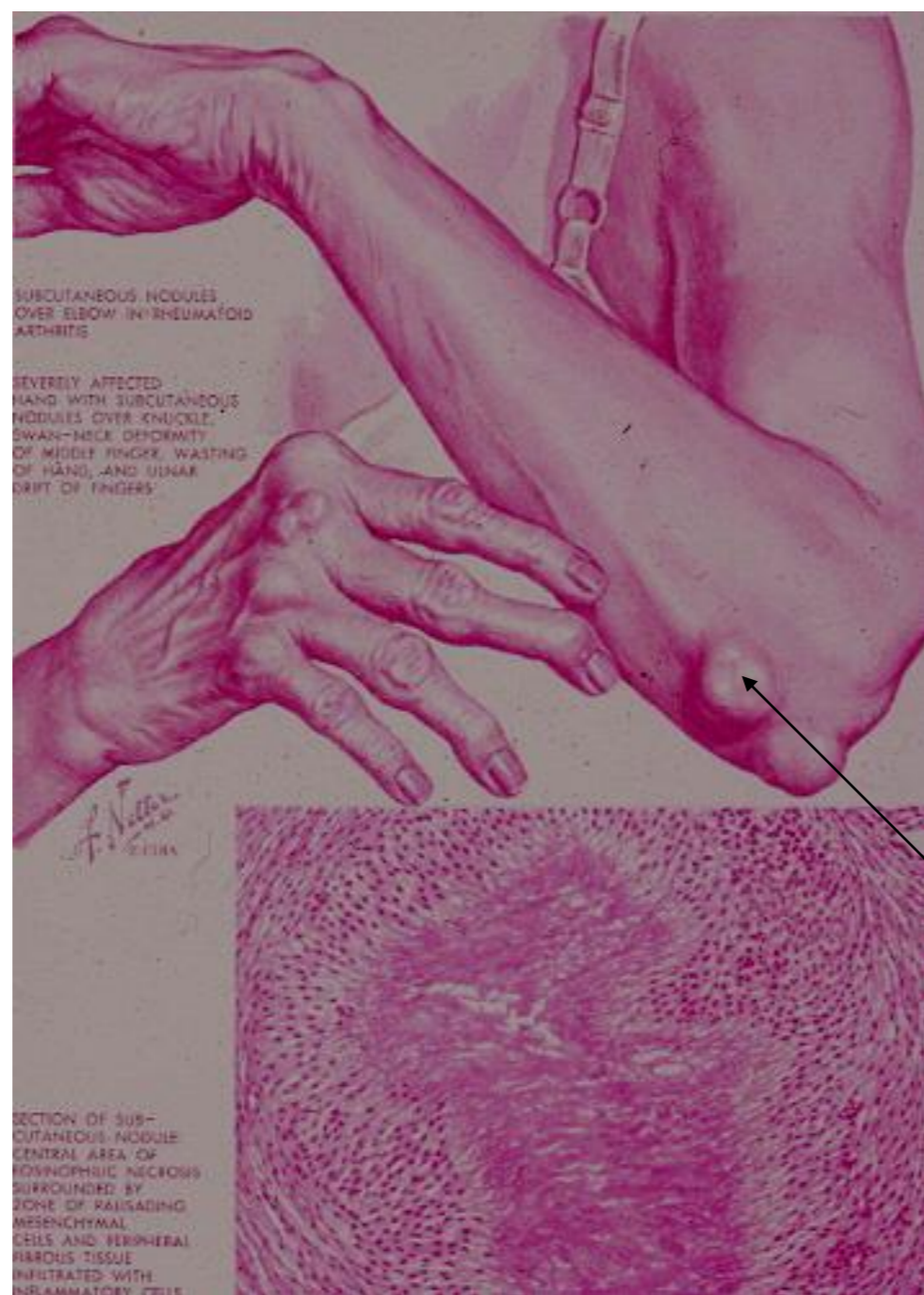
**Fibrózní pojivo nahrazuje panus**

## **Kostní ankylóza**

**Možná kalcifikace tkání a kloubů**







**Podkožní revmatické uzly**

# Diagnostické nástroje

- Revmatoidní faktor
- Anti-CCP protilátky
- RTG - TSS
- MRI
- Ultrazvuk



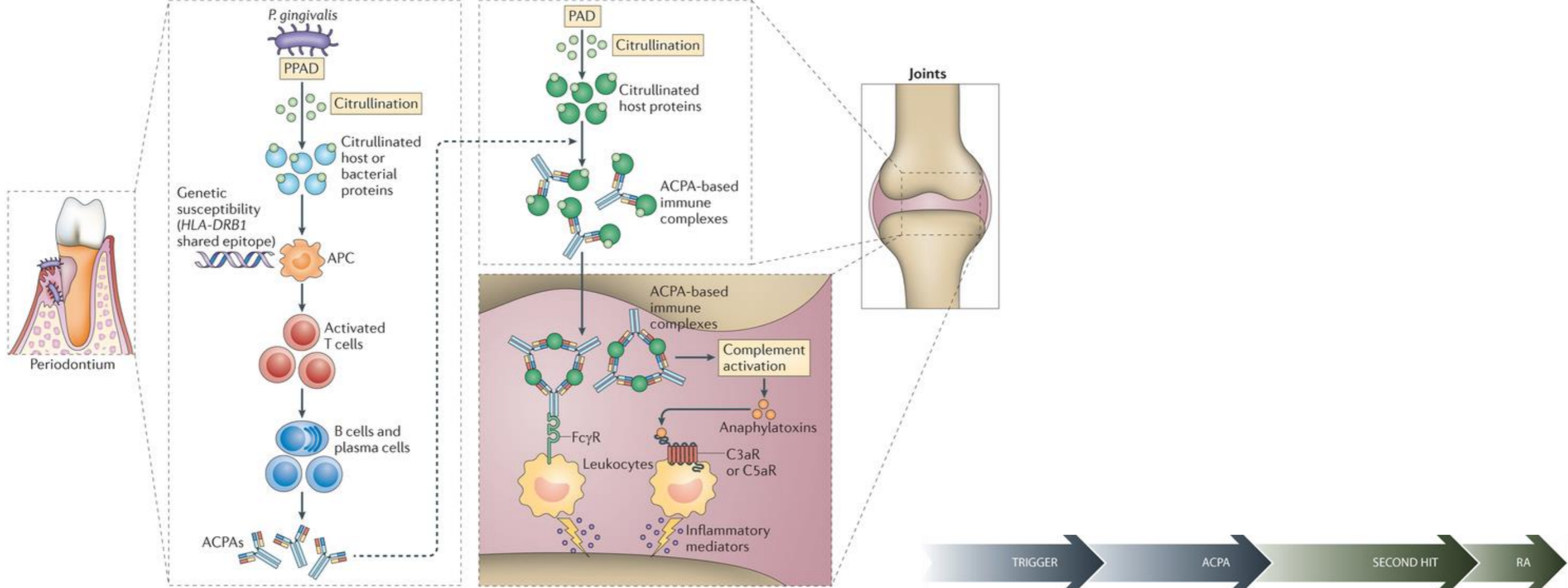
# Revmatoidní faktor

- Protilátka namířená proti Fc části IgG
- Pozitivita přibližně 80% pacientů s RA
  - Citlivost pro RA je ~ 80%
  - Specificita je 85-95%
- Může se podílet na patogenezi onemocnění
- Vyšší hladiny spojeny s horší prognózou
- Nalezeno u jiných onemocnění, zejména v hepatitidě C

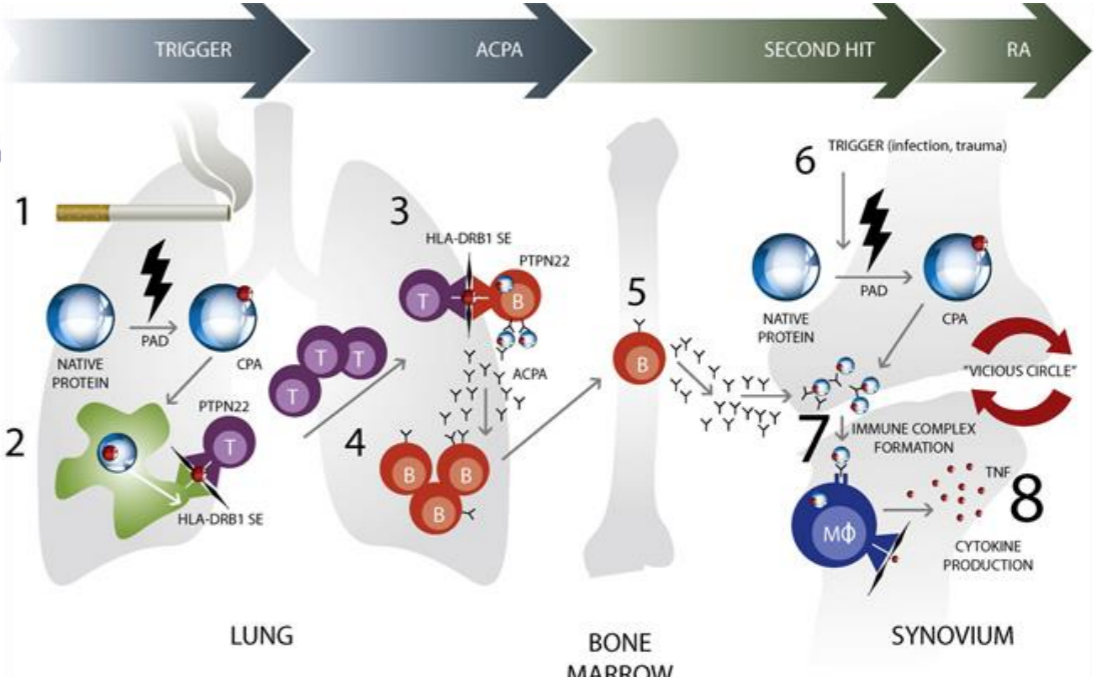
# Protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (CCP) u RA

- Abs proti cyklickému citrulinovanému peptidu
- Časná diagnóza RA
- Citlivost 48%; Specificita 96%
- U 2% pacientů s jinými autoimunitními onemocněními a infekcemi
- Méně než 1% zdravých kontrol
- Předpovídá erozivní onemocnění
- Přítomný roky před nástupem příznaků.
  - 34% vzorků 2,5 roku před nástupem příznaků (oproti 1,8% kontrol)

# Protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu u RA

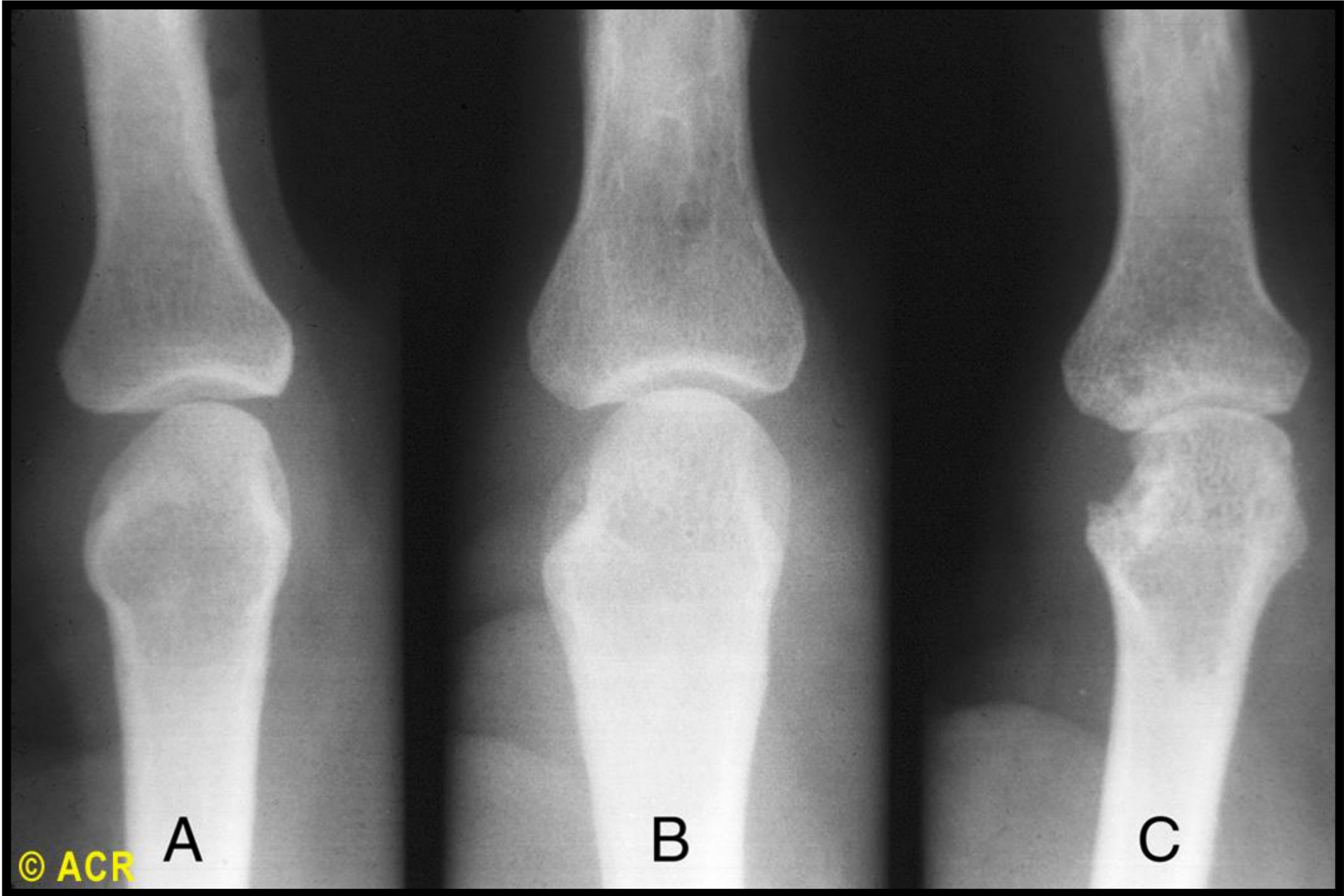


Nature Reviews | 11



# RTG

---



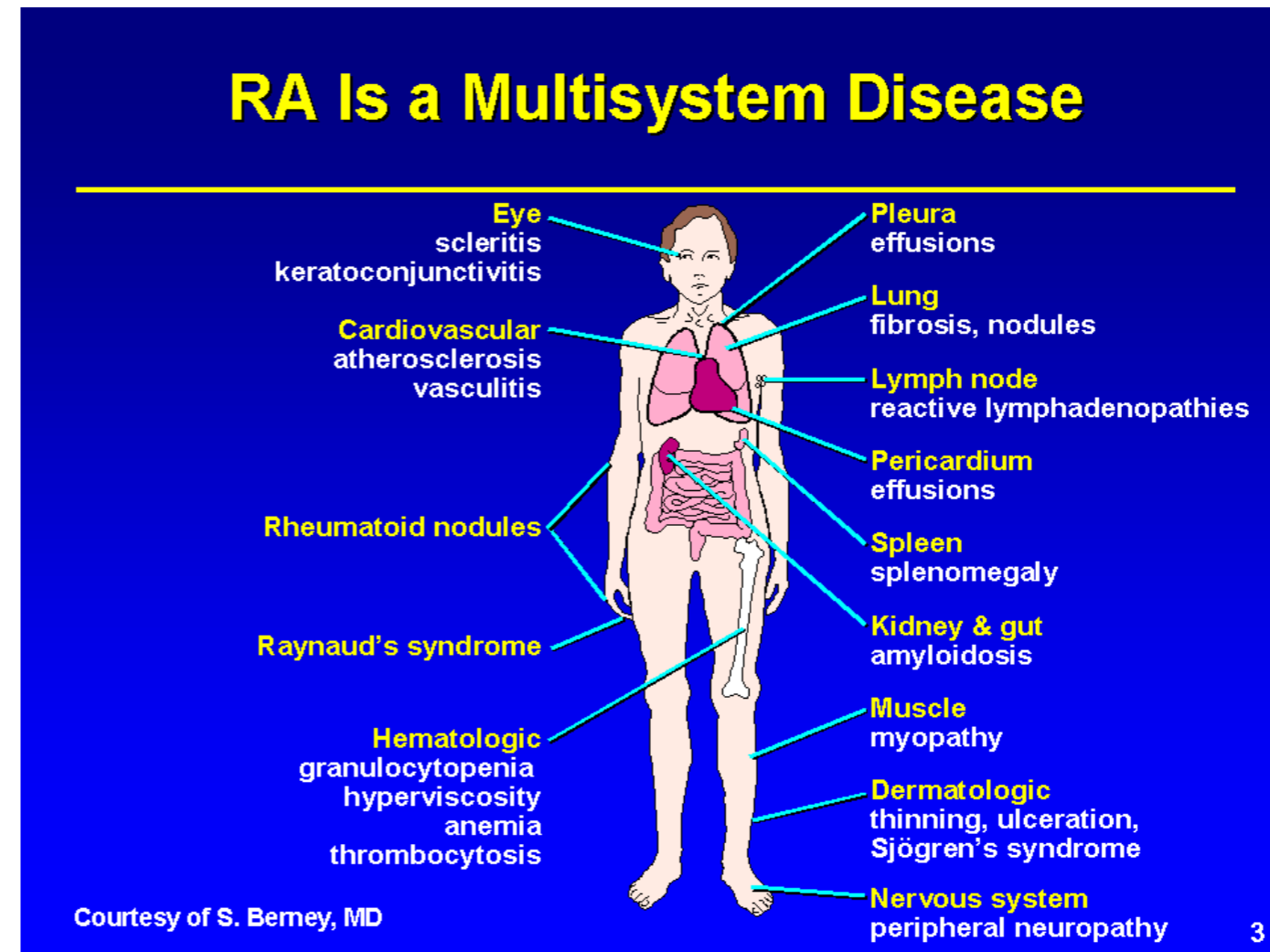


# RA a špatná prognóza

- Extra-artikulární onemocnění
- Vysoký titr revmatoidního faktoru, pozitivní anti-CCP protilátka
- Špatný funkční stav
- Postižení více kloubů
- Radiografické eroze
- Trvalé zvýšení reaktantů akutní fáze (např. ESR, CRP)
- Nízké socioekonomický status/úroveň vzdělání
- Zvýšené genetické riziko rozvoje RA a kouření

# Komplikace RA

- Syndrom karpálního tunelu, Bakerova cysta, vaskulitida, subkutánní uzly, Sjögrenův syndrom, periferní neuropatie, srdeční a plicní postižení, Feltyův syndrom a anémie



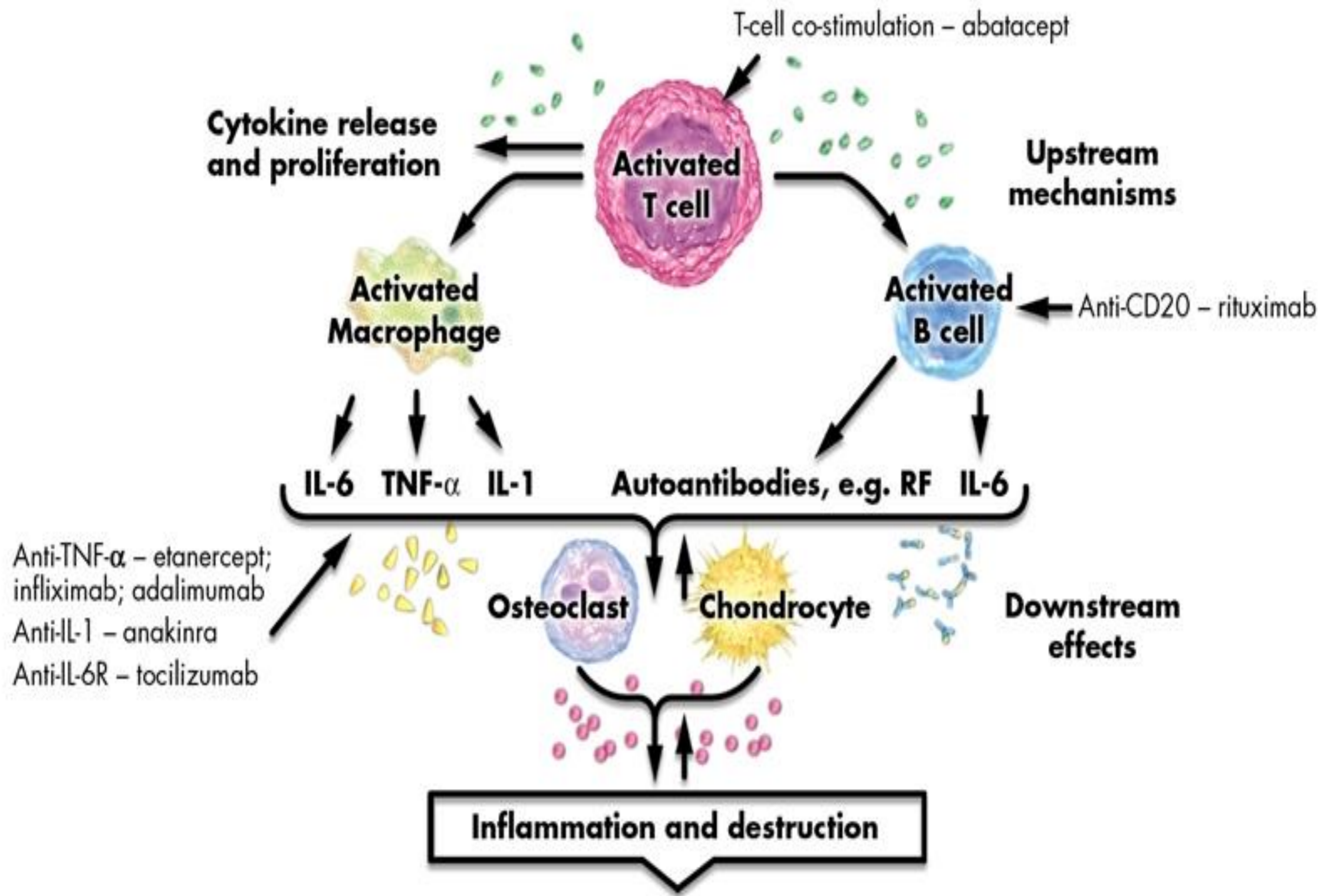
# Léčba před BIOLOGIKY

- NSAID
- Kortikosteroidy pro zánět a potlačení autoimunity
- Disease Modifying Anti rheumatic Drugs (DMARDs)
  - Lék volby -Methotrexat
  - Cyclosporine, Azathioprine, cyclophosphamide

# Monoklonální protilátky a RA

- Inhibitory TNF Tumor Necrosis Factor (alfa)
  - Infliximab ( Remicaid )
  - Etanercept ( Enbrel) proti solubilním TNF receptorům
  - Adalimumab (Humira) proti solubilním a membránově vázaným TNF receptorům
  - Certolizumab (Cimza)
  - Golimumab (Simponi)
- Rituximab (rituxan) anti CD20 B bb.
- Abatacept blocking CD80/86 CD28
- Anakinra (Kineret) anti IL 1 receptor
  - LOW EFFECT
- Tocilizumab (Actemra) anti IL 6



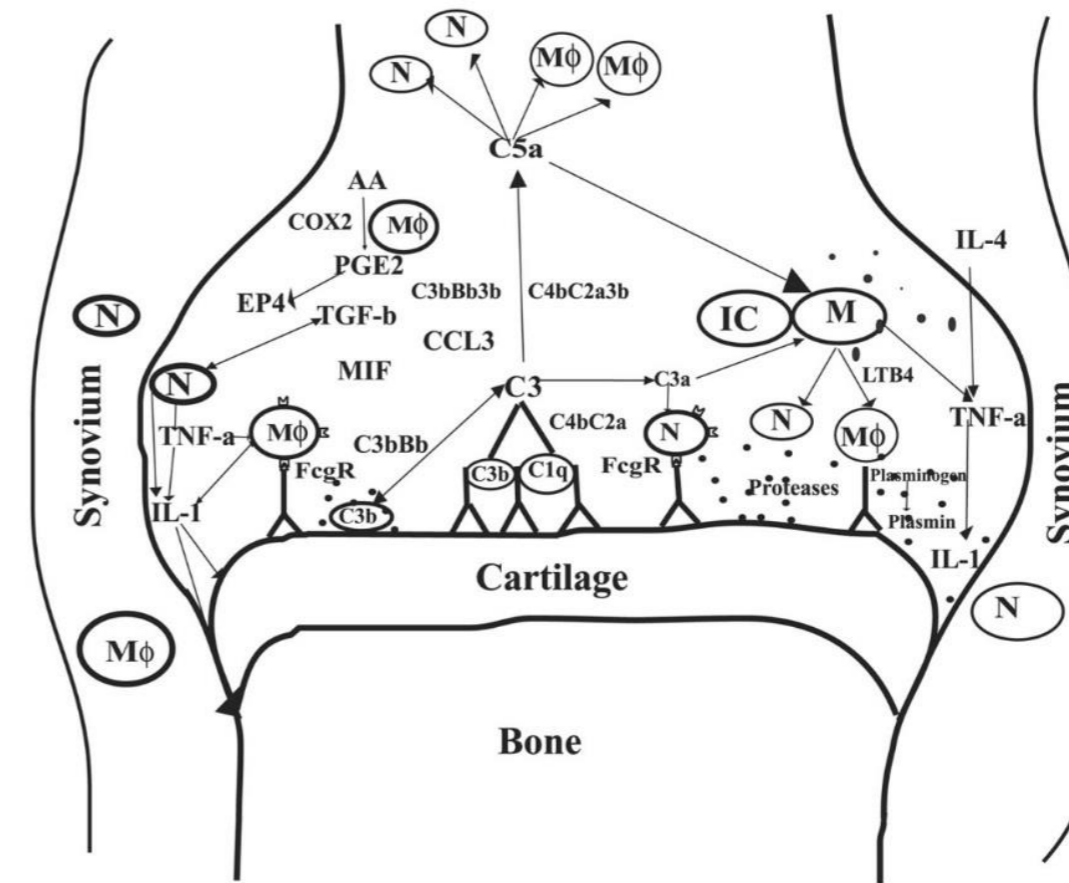


# RA Therapie: Next Generation

- „Biosimilars“
- Anti-IL-6 receptor
  - Sarilumab
- Anti-IL-17A
  - Secukinumab
- Anti-IL-20
- Anti-CD22
  - Epratuzamab
- Chemokine inhibitor: CCX354-L2
- PDE4 inhibitor: aprimilast

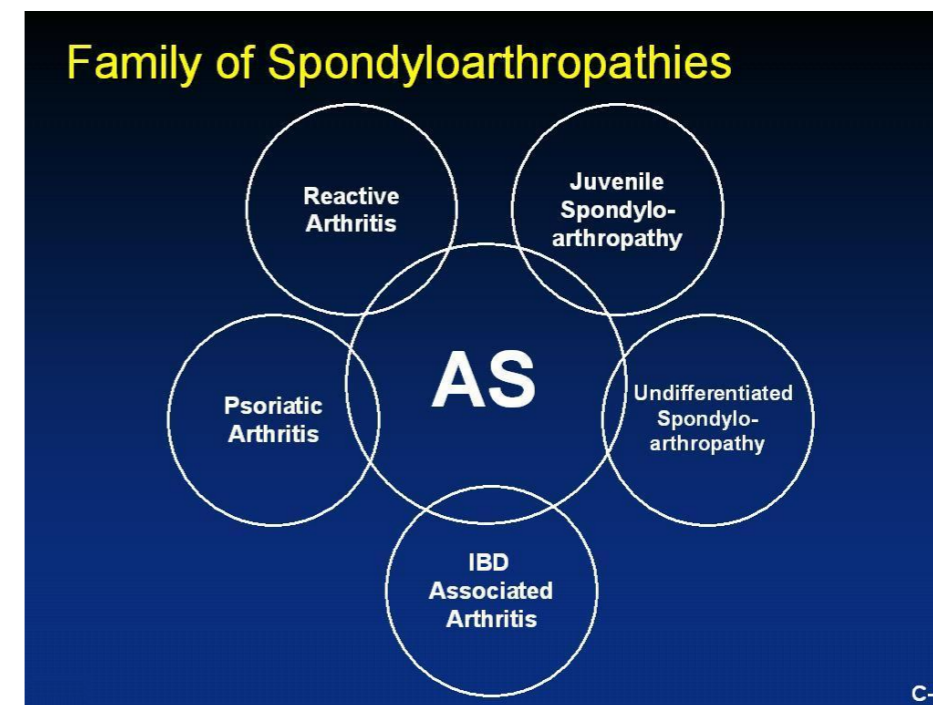
# Klouby u SLE

- Téměř všichni pacienti se SLE trpí bolestí nebo zánětem kloubů.
- Jakýkoli kloub může být ovlivněn, ale nejčastějšími místy jsou ruce, zápěstí a kolena.
- Obvykle jsou postiženy stejné klouby po obou stranách těla
- Měkké tkáně kolem kloubů jsou často oteklé, ale v kloubu obvykle není nadbytečná tekutina.
- Mnoho pacientů s SLE popisuje bolest a slabost svalů.



# Seronegativní Spondyloartropatie

- Skládá se ze skupiny příbuzných onemocnění, které zahrnují Reiterův syndrom, ankylozující spondylitidu, psoriatickou artritidu a artritidu ve spojení s idiopatickými střevními záněty
- Obvykle se vyskytuje u mladých mužů s průměrným výskytem od 25 do 34 let
- Prevalence je kolem 1%
- Poměr mužů k ženám je asi 4 k 1 u dospělých Kavkazanů
- Genetické faktory hrají důležitou roli v náchylnosti ke každé chorobě



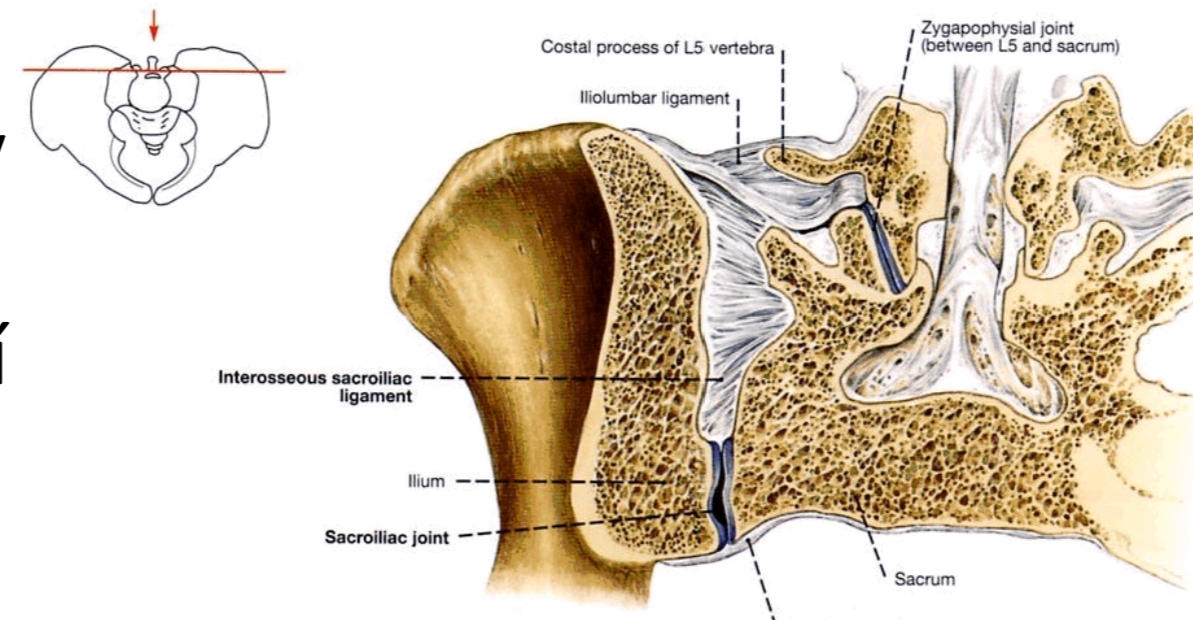


# Seronegativní Spondyloartropatie

- Spondyloartropatie sdílejí určité společné rysy, včetně nepřítomnosti sérového revmatoidního faktoru, oligoartritidy obvykle zahrnující velké klouby dolních končetin, časté postižení axiální kostry, familiární klastr a vazba na HLA-B27
- Tyto poruchy jsou charakterizovány zánětem v místech úponů vazů, šlach, fascií nebo kloubních pouzder (entesopatie)

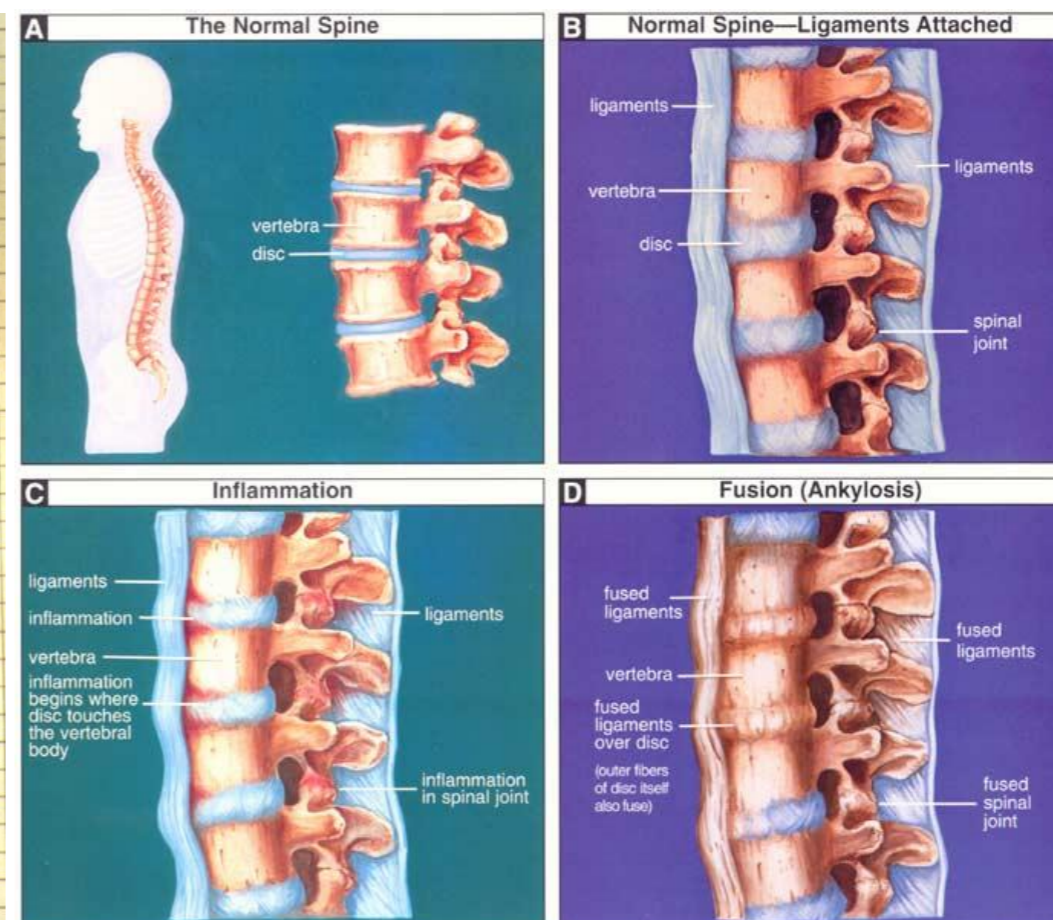
# Sacroiliitida

- Zánět sakroiliakálního kloubu
  - Symptomy obvykle zahrnují horečku a snížený rozsah pohybu.
- RTG jedince se sakroiliitidou a ankylozující spondylitidou. Šipky ukazují na zanícené a zúžené SI spoje s kostní sklerózou kolem kloubů



# Ankylosující Spondylitida

- Chronické onemocnění, které postihuje hlavně páteř a může způsobit tuhost zad.
- Klouby a vazy jsou zanícené. Klouby a kosti mohou fúzovat.
- záněty a chronická bolest a ztuhlost v dolní části zad, která obvykle začíná tam, kde je spodní část páteře spojena s pánví nebo kyčlí.
- Diagnóza: RTG, HLA-B27 gen





# Psoriatická artritida

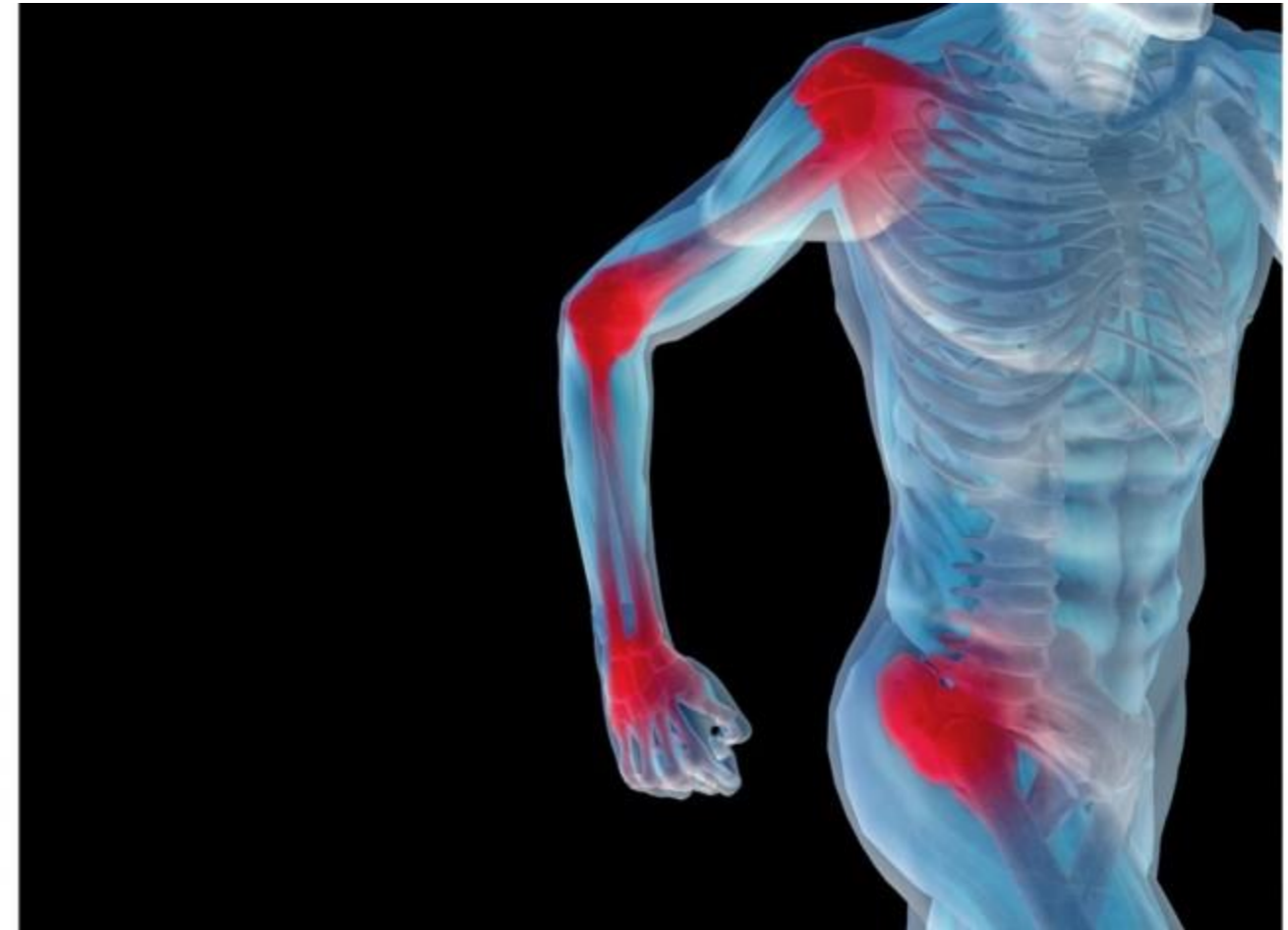
- Příčinou bolesti a otoku v některých kloubech a kožních symptomů v některých oblastech těla.
- Příznaky jsou:
  - Asi 95% pacientů s psoriatickou artritidou má otoky v kloubech mimo páteř
  - Bolest a otok v jednom nebo více kloubech
  - Otok prstů rukou/prstů nohou, se "salámovým" vzhledem.





# Revmatická polymyalgie (Polymyalgia rheumatica, PMR)

- zánětlivé revmatické onemocnění nejasné etiologie
- Postihuje lidi ve středním, nejčastěji kolem 70. roku života
- charakteristická bolest a ztuhlost šíje a pletenců ramenních a pánevních
- Často se sdružuje s **temporální arteritidou** (asi v 15 % případů)
- Začátek pozvolný, i akutní



EULAR

# Degenerativní onemocnění kloubů

## Osteoartróza (Osteoarthritis)

- Je charakterizována progresivní ztrátou chrupavky a reaktivními změnami na okraji kloubu a v subchondrální kosti
- Onemocnění obvykle začíná ve 4. dekádě
- Prevalence se s věkem zvyšuje a onemocnění se u osob ve věku 65 let a starších stává „univerzální“
- Primárně postihuje klouby nesoucí váhu, jako jsou kolena, kyčle a lumbosakrální páteř

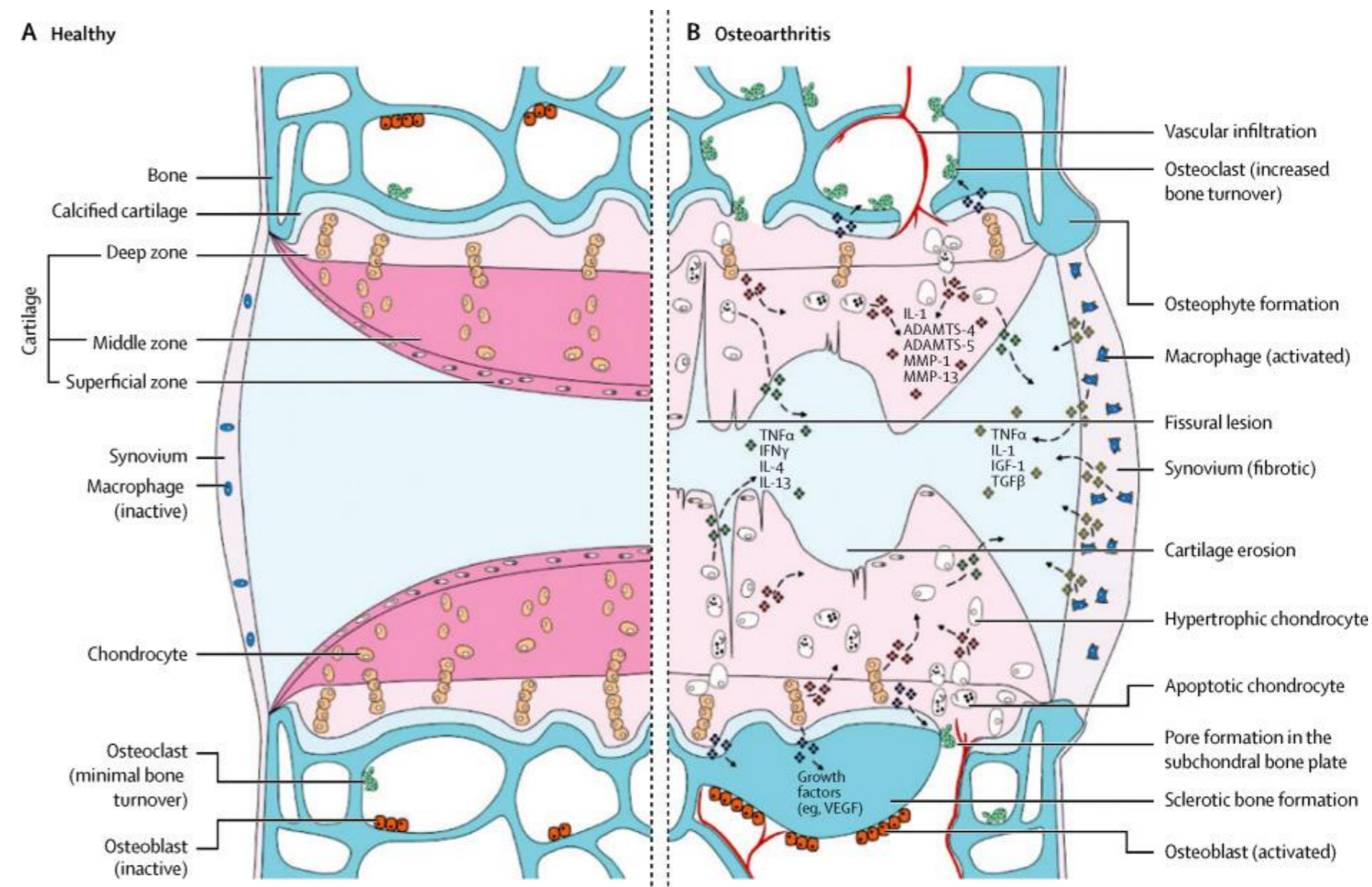


# Rizikové faktory pro osteoartrózu

- Biomechanika kloubu je diktována anatomickými a funkčními faktory
  - Anatomické faktory zahrnují morfologii kloubů
  - S ohledem na funkční faktory, špatná funkce kvadricepsu
  - Sport
- věk
  - snížení regenerační kapacity a akumulace rizikových faktorů
- Zranění
- Obezita
  - zatížení nosných kloubů,
  - zvýšená citlivost kloubů prostřednictvím zánětlivých adipokinů
- Genetika

# Patogeneze

- Osteoartróza - kdysi onemocnění čistě mechanické degradace chrupavky,
- ale nyní je známo, že se jedná o komplexní stav ovlivňující celý kloub, ve kterém hraje roli aktivace proteáz matrix



THE LANCET, VOLUME 386, ISSUE 9991, P376-387, JULY 25, 2015

Chrupavka, subchondrální kosti a synovium pravděpodobně všechny hrají klíčovou roli v patogenezi onemocnění a může být přítomna také souvislost se systémovým zánětem.



# Chrupavka

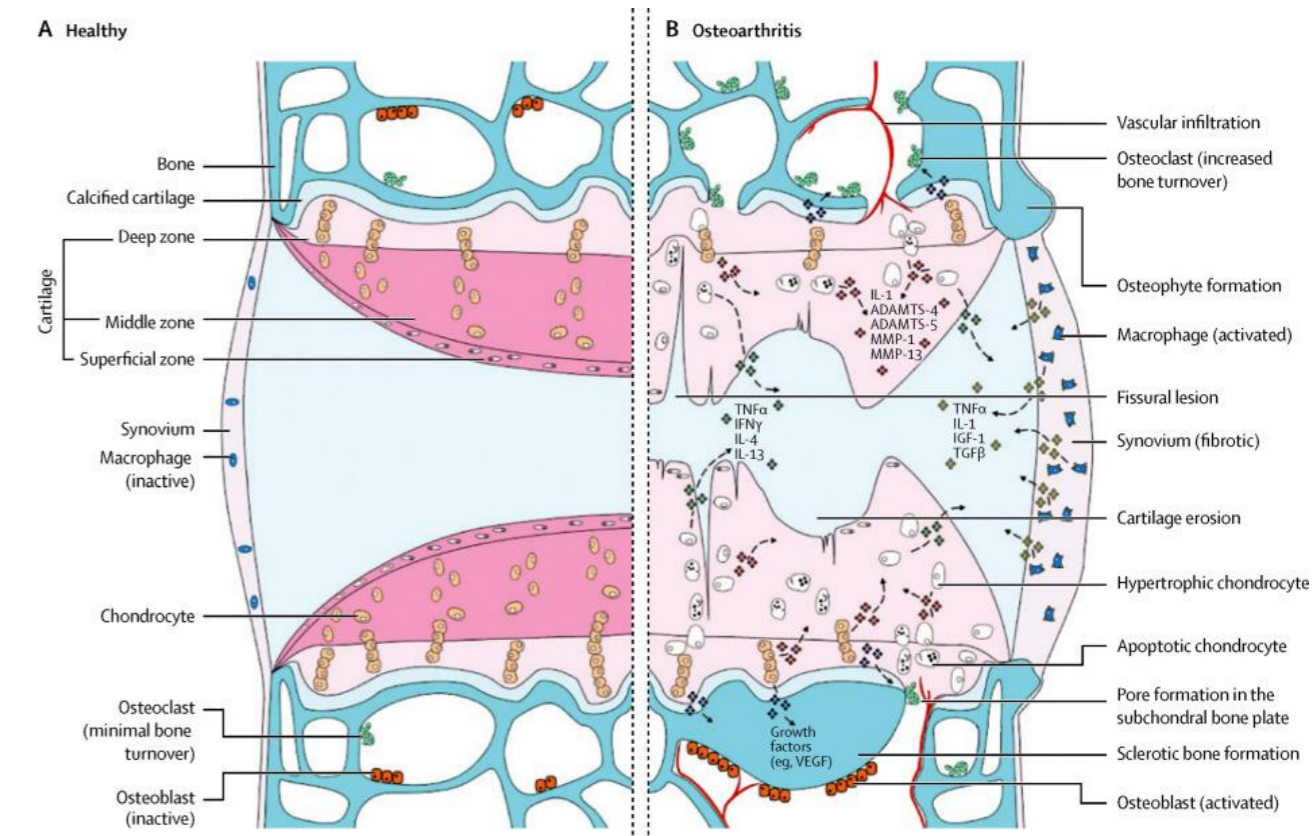
- hlavní strukturní protein - kolagen typu II, který poskytuje síť pro stabilizaci pomocí kolagenu jiných typů a nekolagenních proteinů a poskytuje chrupavce pevnost v tahu.
- Agrekan a další proteoglykany jsou ukotveny v této síti a čerpají vodu do chrupavky, což poskytuje tlakovou odolnost.
- Architektura chrupavky a biochemické složení jsou přísně regulovány chondrocyty v reakci na změny
  - produkují proteiny zánětlivé odpovědi, jako jsou cytokiny, včetně interleukinu 1 $\beta$ , interleukinu 6 a tumour necrosis factor (TNF)  $\alpha$ , a enzymy degradující matrix, včetně metaloproteináz a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs (ADAMTS).

# Subchondrální kost

- Subchondrální kortikální kost tvoří rozhraní mezi kalcifikovanou chrupavkou a trabekulární kostí.
- u osteoartrózy - výrazné změny od normálu jsou vidět ve struktuře a složení kortikální i trabekulární kosti.
- Znamky enchondrální osifikace s vaskulární penetrací jsou u osteoartrózy obnoven. Tento proces je doprovázen tvorbou osteofytů a subchondrálních cyst.

# Synovium

- Synovitis je běžným rysem osteoartrózy, a to i u časného onemocnění. V progresi osteoartrózy je pozorována proliferace synoviocytů a tkáňová hypertrofie se zvýšenou vaskularitou.
- Synoviocyty syntetizují lubrikanty, jako je kyselina hyaluronová a lubricin.
  - Ty přispívají k optimální funkci kloubů, ale vykazují sníženou lubrikační kapacitu u osteoartrózy.
- Synoviocyty, stejně jako chondrocyty a osteoblasty, také uvolňují v případě aktivace zánětlivé mediátory a degradační enzymy.



THE LANCET, VOLUME 386, ISSUE 9991, P376-387, JULY 25, 2015

# Degenerativní onemocnění kloubů

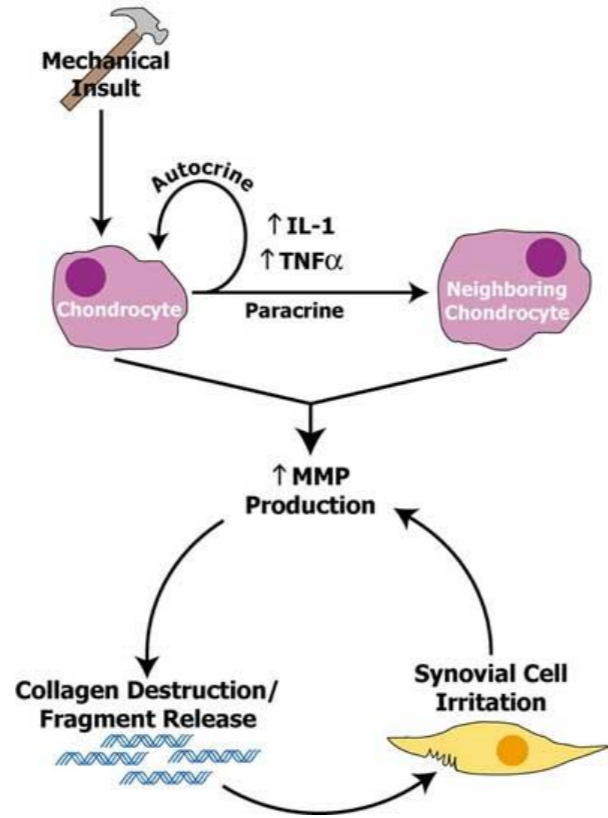
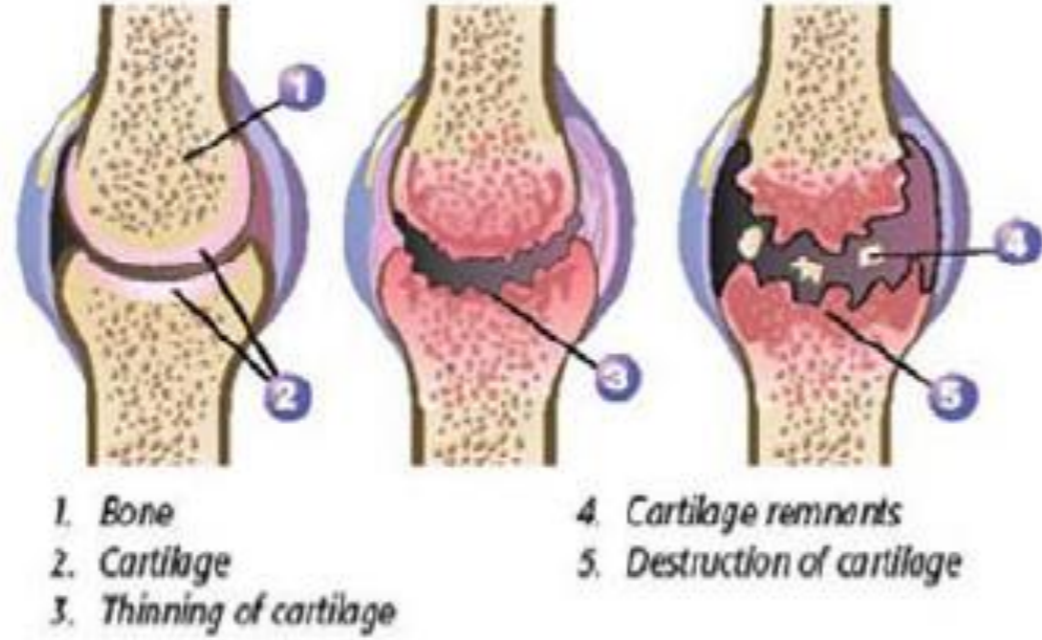
- U časně fázi onemocnění dochází k bolesti po namáhání kloubu a s úlevou po odpočinku
- S progresí nemoci dochází k bolesti u minimálního pohybu nebo dokonce v klidu
- Noční bolesti jsou obvykle spojovány se závažným onemocněním



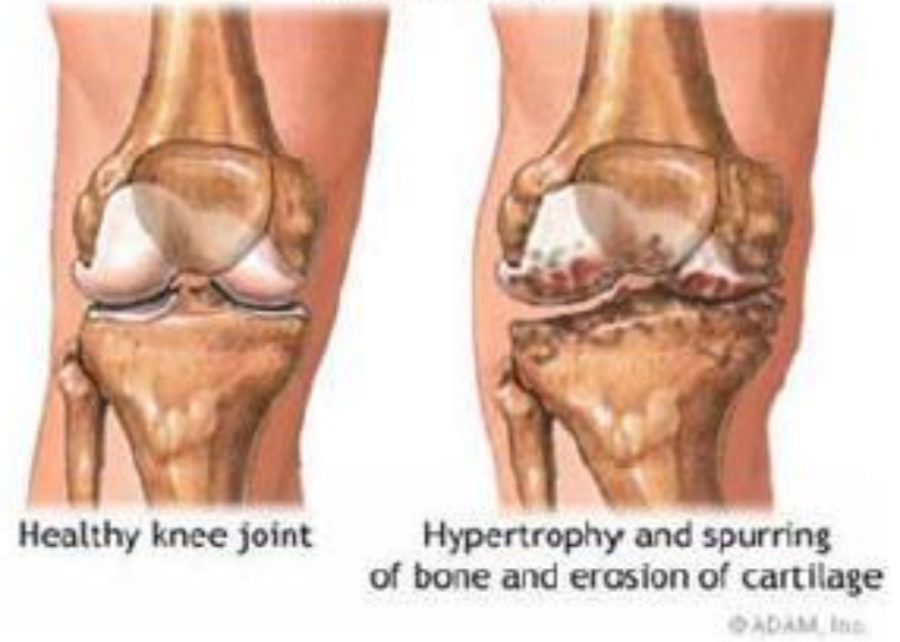
Image of the knee joint with arthritis clearly present



### Evolution of Osteoarthritis



### Osteoarthritis

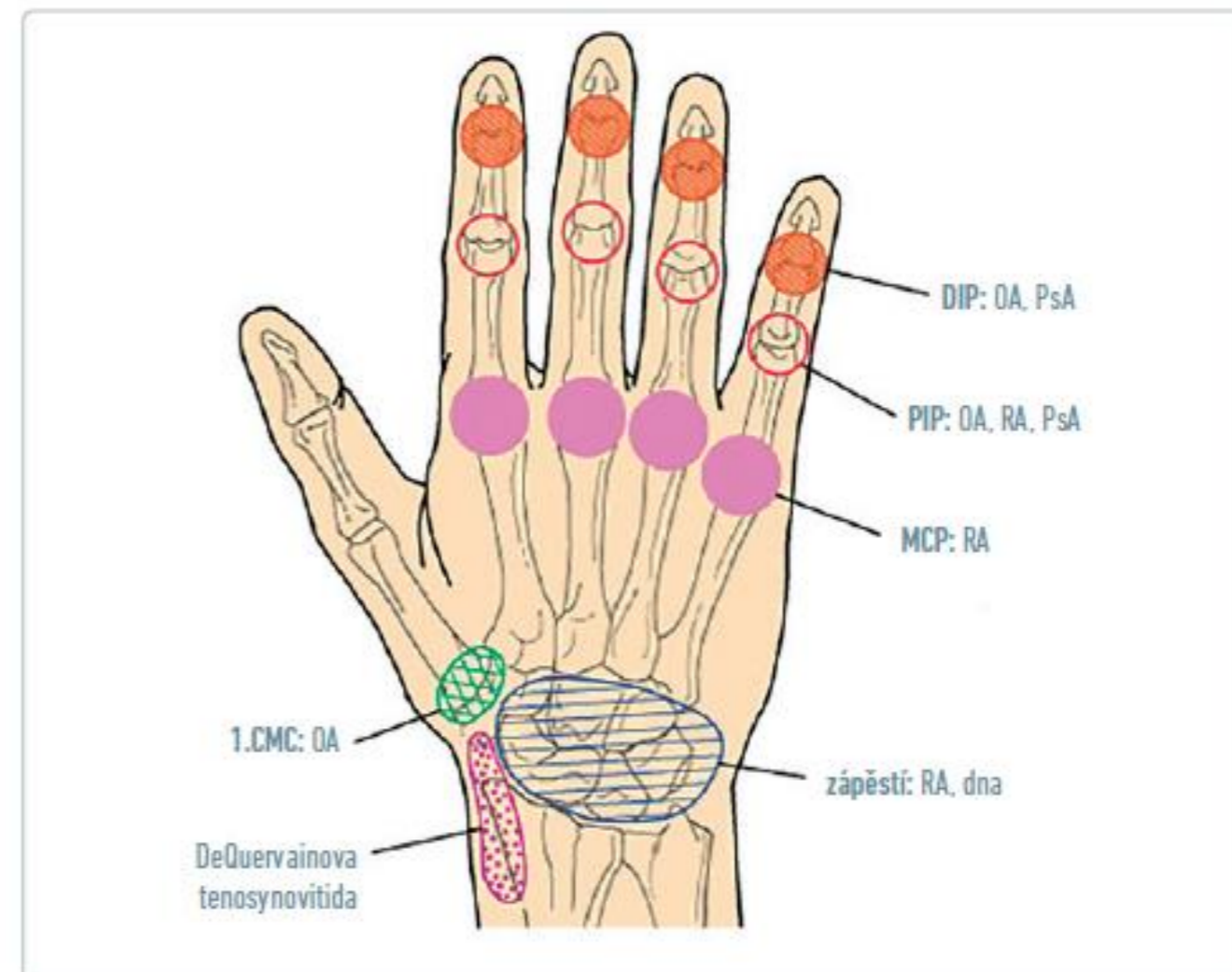


# Shrnutí

Tab. 3 Diferenciální diagnóza revmatoidní artritidy

Diagnóza	Typický věk a pohlaví	Příznaky	Klinický nále	Laboratorní výsledky	Charakteristické rysy
Revmatoidní artritida	Jakýkoliv věk Ženy 3× častěji	Bolesti a otoky kloubů spojené s ranní ztuhlostí, únava	Artritida zápěstí, MCP a MTP kloubů	Obvykle vyšší CRP/FW, RF/ACPA pozitivní u asi 70 % nemocných	Symetrické postižení
Psoriatická artritida/periferní spondyloartritida	Jakýkoliv věk	Bolesti a otoky kloubů, bolesti v místech úponů šlach a entezí, mohou být zánětlivé bolesti zad	Artritida, entezitida, daktylitida (bolestivý otok celého prstu)	Laboratorní vyšetření může být v normě včetně CRP/FW a HLA B27	Může být sakroilitida, spondylitida, plantární fasciitida, artritida DIP kloubů, změny nehtů, anamnéza psoriázy u pacienta nebo příbuzných
Systémový lupus erythematoses	Obvykle 20–40 let Ženy 10× častěji	Projevy multiorgánového postižení (např. vyrážka, fotosenzitivita, pleuritida, glomerulonefritida)	Většinou spíše bolestivost než otoky kloubů	Pozitivita ANA Často cytopenie	Neerozivní artritida
Revmatická polymyalgie	Vždy > 50 let Ženy 2× častěji	Často náhlý začátek, bolesti a ztuhlost pletence ramenního a pánevního, celkové příznaky (únava, subfebrilie)	Může být artritida zápěstí, otok ruky	Vyšší CRP/FW (často výrazně), negativní RF/ACPA	Může být spojena s vaskulitidou velkých cév (s obrovskobuněčnou arteritidou)
Polyartikulární dnavá artritida	Vyšší věk Muži 3× častěji	Obvykle anamnéza dnavých záchvatů před rozvojem polyartritidy	Artritida, dnavé tofy	Bývá zvýšená koncentrace kyseliny močové, urátové krystaly v kloubní tekutině	Nemocní často užívají diuretika, konzumují alkohol, mají rodinnou anamnézu dny
Paraneoplastická artritida	Vyšší věk	Náhlý začátek, mohou být další příznaky maligního onemocnění	Asymetrická artritida	Negativní RF/ACPA	
Virová artritida		Náhle vzniklá artritida, může být vyrážka, horečka		Sérologie parvoviru B19, virů hepatitidy B a C, HIV, alfavirů	Anamnéza kontaktu s nemocnými/cesty do rizikových oblastí
Osteoartróza	Obvykle > 45 let Častější u žen	Bolesti DIP, PIP a CMC kloubů, často postižení kolen/kyčlí	Hmatné osteofyty DIP (Heberdenovy uzle) a PIP (Bouchardovy uzle)	Laboratorní vyšetření nepřínosné	Obvykle symetrické postižení, změny na RTG

ACPA – protilátky proti citrulinovaným peptidům; ANA – antinukleární protilátky; CMC – karpometakarpální klouby; CRP – C-reaktivní protein; DIP – distální interfalangeální klouby; FW – sedimentace erytrocytů; HIV – virus lidského imunodeficitu; HLA B27 – lidský leukocytární antigen; MCP – metakarpofalangeální klouby; MTP – metatarzofalangeální klouby; PIP – proximální interfalangeální klouby; RF – revmatoidní faktory; RTG – rentgen  
Upraveno podle odkazu 4.



Obr. 2 Typická distribuce postižení při různých kloubních onemocněních.

CMC – karpometakarpální skloubení; DIP – distální interfalangeální klouby; MCP – metakarpofalangeální klouby; OA – osteoartróza; PsA – psoriatická artritida; PIP – proximální interfalangeální klouby; RA – revmatoidní artritida  
Upraveno podle odkazu 4.







# Svaly

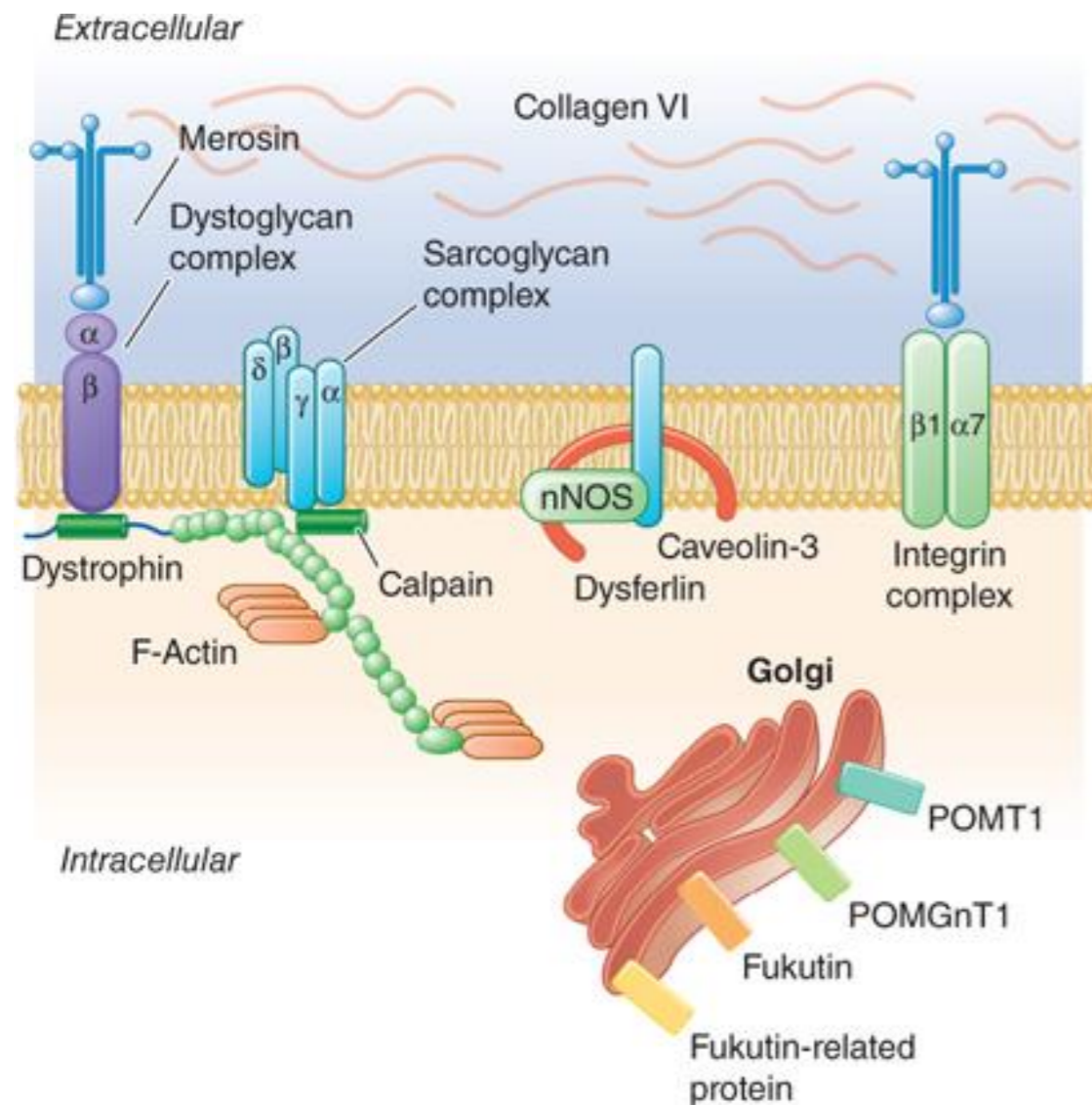
<b>Familial</b>	<b>Acquired</b>
<p>Pre-junctional (peripheral neuropathies):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Charcot-Marie-Tooth</li><li>• Fredrich's ataxia</li><li>• Spinal muscular atrophy</li></ul>	<p>Pre-junctional:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Motor neurone disease</li><li>• Multiple sclerosis</li><li>• Guillain-Barré syndrome</li><li>• Peripheral neuropathies e.g. diabetes mellitus</li></ul>
<p>Junctional:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Congenital myasthenia gravis</li></ul>	<p>Junctional:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Myasthenia gravis</li><li>• Eaton-Lambert syndrome</li></ul>
<p>Post-junctional:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dystrophies:<ul style="list-style-type: none"><li>• Duchenne</li><li>• Becker's</li></ul></li><li>• Myotonias:<ul style="list-style-type: none"><li>• Myotonic dystrophy</li><li>• Myotonia congenital</li></ul></li><li>• Hyper, hypokalaemic periodic paralysis</li><li>• Congenital myopathies</li><li>• Metabolic/ mitochondrial disorders</li><li>• Malignant hyperthermia susceptibility</li></ul>	<p>Post-junctional:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inflammatory myopathies</li><li>• Critical illness polyneuropathy and myopathy</li></ul>



# DUCHENNOVA SVALOVÁ DYSTROFIE

- X-linked recesivní porucha, někdy také nazývaná pseudohypertrofická svalová dystrofie
- výskyt ~1 na 5200 živých mužů
- ve věku 5 let je svalová slabost zřejmá svalovým testováním
- svalová biopsie ukazuje svalová vlákna různé velikosti, stejně jako malé skupiny nekrotických a regeneračních vláken
- pojivová tkáň a tuk nahrazují ztracená svalová vlákna
- způsobené mutací genu, který kóduje dystrofin,

# Dystrophin



- a 427-kDa protein localized to the inner surface of the sarcolemma of the muscle fiber
- dystrophin gene is >2000 kb in size and thus is one of the largest identified human genes
- localized to the short arm of the X chromosome at Xp21.
- the most common gene mutation is a deletion
- the size varies but does not correlate with disease severity

# BECKER MUSCULAR DYSTROPHY

- méně závažná forma recesivní svalové dystrofie spojená s chromozomem X je výsledkem alelických defektů stejného genu zodpovědného za Duchennovu dystrofii.
- Beckerova svalová dystrofie je ~10krát méně častá než Duchennovy
- proximální svaly, zejména dolních končetin
- jak nemoc progreduje, slabost je výraznější
- mentální retardace se může objevit i u Beckerova dystrofie, ale není tak častá jako u Duchennovy
- Genetické testování odhalilo delece nebo duplikace genu dystrofinu u 65% pacientů s Beckerovou dystrofií
- u ~95% pacientů s Beckerovou dystrofií nejde o změnu čtecího rámce DNA. Tyto mutace "in-frame" umožňují produkci některých dystrofinů
-

# Proteiny spojené se svalovou dystrofií

- emerin a lamin A/C jsou složky vnitřní jaderné membrány. V sarkomeře je zastoupeno několik proteinů spojených s dystrofií, včetně titinu, nebulinu, kalpainu, telethoninu, aktininu a myotilinu
- 

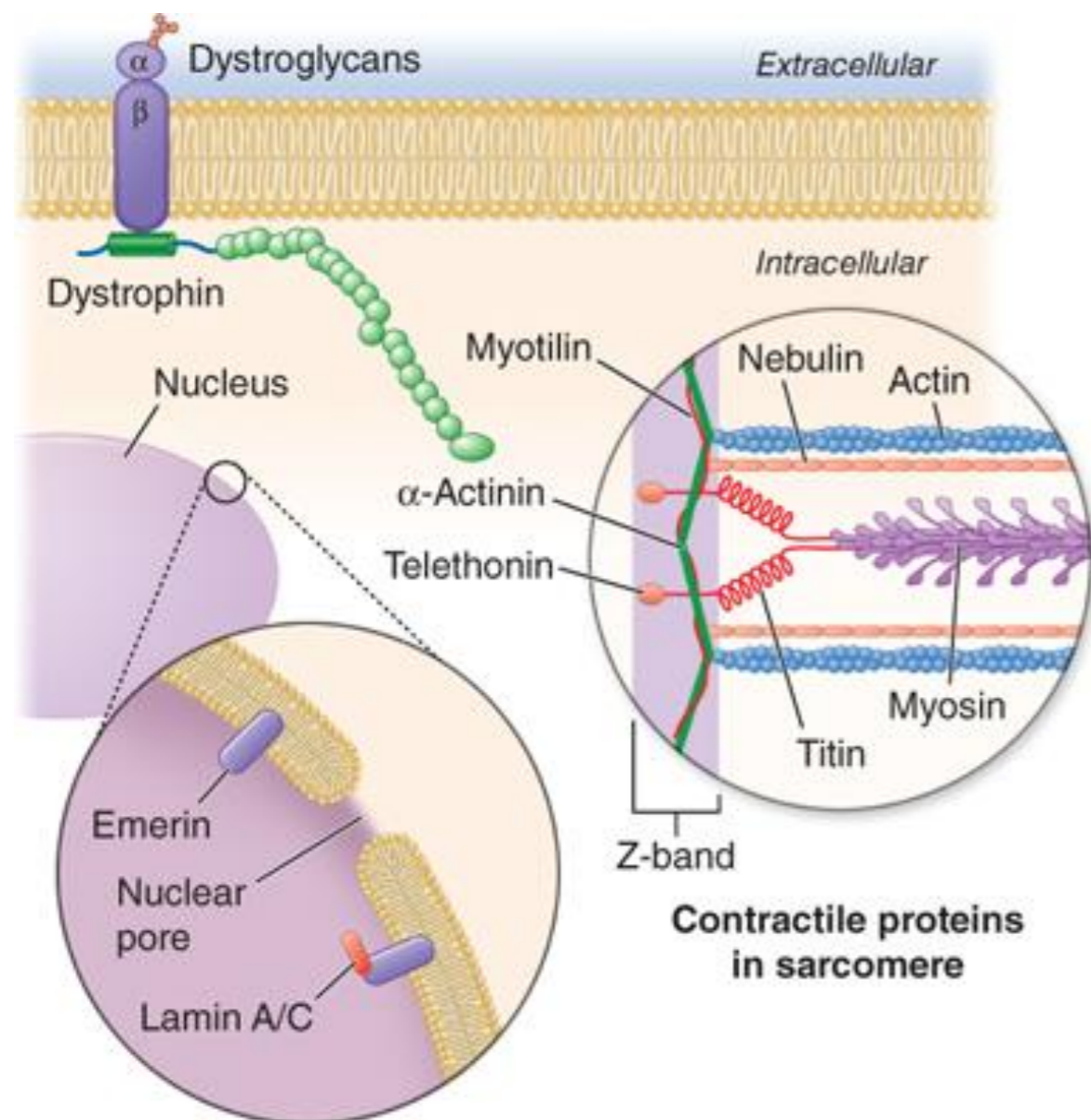




Table 2. Defects caused by the different muscular dystrophies

Muscular dystrophy	Gene	Protein	Where protein is expressed in skeletal muscle	Cellular phenotype of disease	Therapeutic targets
Duchenne and Becker muscular dystrophy (DMD and BMD)	<i>DMD</i>	Dystrophin	Myofibre sarcolemma; satellite cells	Myofibre degeneration; satellite cell exhaustion; impaired satellite cell self-renewal	Dystrophin restoration by gene therapy (Aguti et al., 2018) or exon skipping (Cirak et al., 2011) in animal models and clinical trials
Laminin alpha-2 deficiency (MDC1A)	<i>LAMA2</i>	Laminin alpha-2	Extracellular matrix	Myofibre degeneration; impaired regeneration	Expression of linker proteins (mini-agrin) in mice (Reinhard et al., 2017); anti-apoptotic agents (Meinen et al., 2011) in mice
Collagen VI-deficient congenital muscular dystrophy (CMD)	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Collagen VI	Extracellular matrix	Myofibre degeneration; defective autophagy; impaired satellite cell self-renewal	Reactivation of autophagy in clinical trial (Castagnaro et al., 2016); anti-apoptotic agents in mice (Palma et al., 2009)
Dystroglycanopathy	<i>POMT1</i> <i>POMT2</i> <i>FKTN</i> <i>FKRP</i> <i>LARGE</i> <i>POMGNT1</i> <i>ISPD</i>	Protein-O-mannosyl-transferase 1; protein-O-mannosyl-transferase 2; fukutin; fukutin-related protein; like-acetylglucosaminyltransferase; O-linked mannose beta-1,2-N-acetyl-glucosaminyl-transferase; isoprenoid synthase domain-containing protein	Myofibre sarcolemma	Impaired satellite cell proliferation	Restore glycosylation in mice (Cataldi et al., 2018); <i>FKRP</i> gene therapy in mice (Vannoy et al., 2018)
<i>SEPN1</i> (also known as <i>SELENON</i> )-related myopathy	<i>SEPN1</i>	Selenoprotein N	Endoplasmic reticulum	Reduced satellite cell number; impaired muscle regeneration	Antioxidants <i>in vitro</i> (Arbogast et al., 2009)
<i>LMNA</i> -related CMD (L-CMD)	<i>LMNA</i>	Lamin A/C	Nuclear envelope	Skeletal muscle atrophy; impaired satellite cell differentiation	Trans-splicing gene therapy to reduce mutated transcript, <i>in vitro</i> and mouse model (Azibani et al., 2019)
Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD)	<i>EMD</i>	Emerin	Nuclear envelope	Impaired satellite cell proliferation	mTOR inhibitors (reviewed in Chiarini et al., 2019)
Sarcoglycanopathy LGMD2D LGMD2E LGMD2C LGMD2F	<i>SGCA</i> <i>SGCB</i> <i>SGCG</i> <i>SGCD</i>	Alpha-sarcoglycan; beta-sarcoglycan; gamma-sarcoglycan; delta-sarcoglycan	Myofibre sarcolemma	Reduced satellite cell number	Gene therapy to restore beta-sarcoglycan in mice (Pozsgai et al., 2017); endoplasmic reticulum quality control <i>in vitro</i> (Scheili et al., 2012)
Calpainopathy LGMD2A	<i>CAPN3</i>	Calpain 3	Myofibrils; differentiating myoblasts	Impaired satellite cell proliferation and differentiation	Genome editing <i>in vitro</i> (Selvaraj et al., 2019)
Dysferlinopathy LGMD2B	<i>DYSF</i>	Dysferlin	Myofibre sarcolemma	Impaired satellite cell differentiation	Exon skipping in mouse model (Malcher et al., 2018); membrane stabilization in mouse model (Sreetama et al., 2018)
Facioscapulo-humeral muscular dystrophy	<i>DUX4</i>	Double homeobox 4	Nucleus: hypomethylation of the D4Z4 region of chromosome 4	Myoblast apoptosis	Silencing <i>DUX4</i> by gene therapy to deliver targeted microRNA in mouse model (Wallace et al., 2018); scapulothoracic arthrodesis (Eren et al., 2019)
Myotonic dystrophy Type 1 Type 2	<i>DMPK</i> <i>CNBP</i>	Dystrophin myotonia protein kinase; CCHC-type zinc finger nucleic acid-binding protein	Nucleus: expansion of CTG in untranslated region	Reduced satellite cell number; impaired satellite cell proliferation; myoblast senescence	<i>DMPK</i> mRNA knockdown <i>in vitro</i> (Seow et al., 2012; reviewed in Overby et al., 2018); Mexiletine (Nguyen and Campbell, 2016); adding muscleblind-like protein 1 (reviewed in Konieczny et al., 2017)
Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD)	<i>PABPN1</i>	Poly(A)-binding protein nuclear 1	Nucleus	Impaired satellite cell proliferation and differentiation; increased number of satellite cells in affected muscles	Myoblast transplantation clinical trial (Perié et al., 2014); modulation of endoplasmic reticulum stress in a mouse model (Malerba et al., 2019); knockdown of protein <i>in vitro</i> (Abu-Baker et al., 2019)
Carey-Fineman-Ziter syndrome	<i>MYMK1</i> <i>TMEM8C</i>	Myomaker	Cell membrane; Golgi apparatus	Defect in myoblast fusion	None as yet
Early-onset myopathy, areflexia, respiratory distress and dysphagia (EMARDD)	<i>MEGF10</i>	Multiple epidermal growth factor-like domains protein 10	Cell membrane	Dysregulation of myogenesis; impaired satellite cell proliferation, self-renewal and quiescence	Selective serotonin reuptake inhibitors <i>in vitro</i> and in <i>Drosophila</i> and zebrafish models (Saha et al., 2019)
POGLUT1 muscular dystrophy	<i>POGLUT1</i>	Protein O-glucosyl-transferase 1	Endoplasmic reticulum	Reduced satellite cell number	None as yet
X-linked myotubular myopathy	<i>MTM1</i>	Myotubularin	Cytoplasm	Reduced satellite cell number	Gene therapy to deliver short hairpin RNA to knock down dynamin 2 in a mouse model (Tasfaout et al., 2018)
PAX7-related myopathy	<i>PAX7</i>	Paired box 7	Satellite cell nucleus	Satellite cell exhaustion	None as yet

Table 2. Defects caused by the different muscular dystrophies

Muscular dystrophy	Gene	Protein	Where protein is expressed in skeletal muscle	Cellular phenotype of disease	Therapeutic targets
Duchenne and Becker muscular dystrophy (DMD and BMD)	<i>DMD</i>	Dystrophin	Myofibre sarcolemma; satellite cells	Myofibre degeneration; satellite cell exhaustion; impaired satellite cell self-renewal	Dystrophin restoration by gene therapy (Aguti et al., 2018) or exon skipping (Cirak et al., 2011) in animal models and clinical trials
Laminin alpha-2 deficiency (MDC1A)	<i>LAMA2</i>	Laminin alpha-2	Extracellular matrix	Myofibre degeneration; impaired regeneration	Expression of linker proteins (mini-agrin) in mice (Reinhard et al., 2017); anti-apoptotic agents (Meinen et al., 2011) in mice
Collagen VI-deficient congenital muscular dystrophy (CMD)	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Collagen VI	Extracellular matrix	Myofibre degeneration; defective autophagy; impaired satellite cell self-renewal	Reactivation of autophagy in clinical trial (Castagnaro et al., 2016); anti-apoptotic agents in mice (Palma et al., 2009)
Dystroglycanopathy	<i>POMT1</i> <i>POMT2</i> <i>FKTN</i> <i>FKRP</i> <i>LARGE</i> <i>POMGNT1</i> <i>ISPD</i>	Protein-O-mannosyl-transferase 1; protein-O-mannosyl-transferase 2; fukutin; fukutin-related protein; like-acetylglucosaminyltransferase; O-linked mannose beta-1,2-N-acetyl-glucosaminyl-transferase; isoprenoid synthase domain-containing protein	Myofibre sarcolemma	Impaired satellite cell proliferation	Restore glycosylation in mice (Cataldi et al., 2018); <i>FKRP</i> gene therapy in mice (Vannoy et al., 2018)