proLékaře.cz | 30.10.2026

doi: 10.14735/amcsnn2020S11

Neuromyelitis optica – imunopatogenetické mechanizmy

Immunopathogenesis of neuromyelitis optica

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Krejsek

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

✉
prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská tř. 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: jan.krejsek@fnhk.cz

Souhrn
Neuromyelitis optica (NMO) je autoimunitní demyelinizační onemocnění CNS, které se typicky manifestuje jako optická neuritida a myelitida. NMO je v současné době považováno za samostatnou jednotku, která je charakterizována přítomností autoprotilátek třídy IgG reagujících s akvaporinem-4. Tyto protilátky jsou považovány za relativně specifický biomarker NMO a onemocnění NMO spektra. Protilátky proti akvaporinu-4 se přímo podílejí na patogenezi NMO. Protože však jejich přítomnost není u cca čtvrtiny pacientů detekovatelná, je velmi pravděpodobné, že se v patogenezi NMO uplatňují i další dosud neznámé faktory.

Abstract
Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune, demyelinating disorder of the CNS with typical clinical manifestations of optic neuritis and myelitis attacks. NMO is now considered an independent disease characterized by the presence of autoantibodies in IgG class reacting with aquaporin-4. These autoantibodies are currently regarded as a specific biomarker of NMO and NMO spectrum disorders. Aquaporin-4 IgG antibodies are playing a key role in the pathogenesis of NMO. Nevertheless, these autoantibodies are not present in approximately a quarter of NMO patients suggesting possible participation of other factors in the NMO immunopathogenesis which have to be elucidated.

Klíčová slova
neuromyelitis optica – optická neuritida – akvaporin-4 – autoprotilátky

Key words
neuromyelitis optica – optic neuritis – aquaporin-4 – autoantibodies

Úvod
Neuromyelitis optica (NMO) je imunopatologické onemocnění CNS provázené demyelinizací. V minulosti bylo NMO považováno za klinickou a patofyziologickou variantu RS. Dnes jsou dostatečné doklady, že NMO a v širším kontextu onemocnění NMO spektra jsou samostatnou skupinou imunopatologických onemocnění CNS, které mají své specifické charakteristiky. Pro NMO je typická přítomnost autoprotilátek, jež reagují s molekulárními terči, které jsou součástí akvaporinových (AQP4) vodních kanálů [1]. Jejich tvorba je určována abnormální aktivitou funkčně polarizovaného subsetu Th2 T lymfocytů. I další charakteristiky, především skladba buněčného substrátu poškozujícího zánětu u nemocných s NMO, ukazují převahu aktivit subsetu Th2. To je v jasném protikladu k základním charakteristikám poškozujícího zánětu u RS, kde zřetelně dominuje abnormální polarizace do subsetů Th1 a Th17 [2]. K poškození buněčných struktur mozku po vazbě autoprotilátek na odpovídající terče astrocytů dochází především cytotoxicitou aktivovaného komplementového systému. Poškození struktur CNS u nemocných s NMO je provázeno akumulací buněčného substrátu poškozujícího zánětu, ve kterém v kontrastu s RS dominují neutrofilní granulocyty, eosinofilní granulocyty, subsety makrofágů a také žírné buňky [3]. Přítomnost autoprotilátek reagujících s AQP4 (AQP4-IgG) je charakteristická pro většinu nemocných trpících onemocněními NMO spektra. U menší části klinicky manifestních nemocných tyto autoprotilátky mohou chybět [4]. U části nemocných, u kterých nejsou přítomny AQP4-IgG, lze detekovat protilátky proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG-IgG) [5]. Přítomnost těchto protilátek lze nalézt i u nemocných s dalšími patologiemi CNS (např. u akutní diseminované encefalomyelitidy) [6]. Hlubší poznání patofyziologie NMO přispívá ke stanovení biomarkerů, které jsou užitečné pro stanovení diagnózy i pro sledování klinického průběhu onemocnění u jednotlivých pacientů. Dává perspektivu, že současné terapeutické možnosti, které jsou postaveny na protizánětlivé terapii kortikosteroidy doplněné o odstranění autoprotilátek plazmaferézou, budou v blízké budoucnosti rozšířeny o pravděpodobně efektivnější léčebné zásahy z části postavené na biologické terapii [7].

Imunopatogenetické mechanizmy NMO
Imunopatogenetické procesy, které vedou ke klinickým projevům NMO, jsou v sou-

proLékaře.cz | 30.10.2026

časné době již poměrně podrobně popsány. Stejně jako pro jiná imunopatologická onemocnění platí, že NMO je svou povahou multifaktoriální. Je zde naznačena genetická dispozice, např. dobře doložená skutečnost, že alela DRB1*0301 predisponuje k rozvoji tohoto onemocnění [8]. Genetické predisponující ukazatele se odlišují v různých etnikách, ale samy o sobě nestačí. Rozhodující je individuální nastavení imunitní reaktivity, které je velmi komplexní a které významně ovlivňuje vnější prostředí prostřednictvím epigenetických mechanizmů. AQP4-IgG lze nalézt i u zdravých osob. Zatím bohužel vůbec nejsou popsány další faktory, které spouští imunopatogenetické procesy odpovědné za klinickou manifestaci onemocnění NMO.

Přítomnost autoprotilátek v třídě imunoglobulin G (IgG), které reagují s AQP4, je možné nalézt v periferní krvi u části nemocných a také v mozkomíšním moku u většiny nemocných s NMO [9]. Z tohoto důvodu je přítomnost těchto autoprotilátek možné vyhodnotit jako specifický biomarker NMO, který umožní odlišit toto onemocnění mezi dalšími demyelinizačními onemocněními CNS. AQP4 se primárně podílí na udržení vodní homeostázy [10]. AQP4 však má i další funkce. Podílí se např. na pufrovací kapacitě draslíku, je receptorem osmolality extracelulárních tekutin, zapojuje se do nitrobuněčného signálního systému využívajícího kalcium, do cirkulace mozkomíšního moku, odstraňování zplodin metabolizmu a dalších fyziologických aktivit. Monomery AQP4 polymerují, a vytváří tak plně funkční membránové kanály. Akvaporinové monomery obsahují 6 helikálních transmembránových domén a 2 helikální segmenty, které jsou lokalizovány okolo vodního kanálu. Monomery AQP4 se vyskytují ve dvou izoformách, případně vytvářejí tetramery v cytoplazmatické membráně. V CNS jsou komplexy AQP4 výrazně exprimovány na buněčném substrátu míchy, optických nervů, mozkového kmene, hypotalamu a v periventrikulárních oblastech [11,12]. Nacházejí se však i v jiných mozkových strukturách. Na buněčné úrovni se v CNS vodní kanály AQP4 akumulují na výběžcích astrocytů. Nacházejí se však i v dalších strukturách mozku, které jsou postiženy poškozujícím zánětem, jak bylo prokázáno imunohistochemicky i zobrazovacími technikami [3,13].

Mimo CNS se vodní kanály AQP4 nacházejí na tubulech ledvin, bazolaterální membráně parietálních epitelových buněk a také ve sliznicích dýchacích cest a v buňkách kosterního svalstva [14]. Přítomnost AQP4-IgG má negativní dopady pouze na struktury CNS a nepostihuje další tělní struktury, které tyto molekulové komplexy také exprimují. To je vysvětlováno faktem, že membránová exprese těchto struktur mimo CNS je podstatně nižší. Akvaporinové vodní kanály nejsou pro fyziologii buněčných struktur mimo CNS tak klíčové, jak tomu je v případě CNS. Buněčné povrchy mimo CNS navíc vykazují podstatně vyšší expresi regulačních membránových proteinů, které brání vytvoření komplexu napadajícího membránu MAC (membrane attack complex) komplementového systému. Jsou tak lépe chráněny před cytotoxickou aktivitou komplementu. Tyto regulační membránové struktury (protektin CD59, DAF, CD55) nejsou v dostatečné míře vyjádřeny na buněčných površích mozkových struktur. Ty jsou proto mnohem náchylnější k cytotoxické atace aktivovaného komplementového systému, který je typicky aktivován prostřednictvím vazby autoprotilátek na antigenní epitopy AQP4 [15].

Podle současných důkazů není jasné, co je primárním podnětem pro tvorbu AQP4-IgG. Převládá však názor, že tvorba AQP4-IgG se primárně uskutečňuje vně struktur CNS. Autoprotilátky, které vznikají v sekundárních lymfatických orgánech, musí do CNS proniknout. K průniku autoprotilátek dochází v místech, kde je fyziologicky umožněn snazší průnik makromolekul. Těmito místy jsou koncové kapiláry, kde je absence struktur krevně-mozkové bariéry a také fenestrace ve specializovaných úsecích arteriol. Je však nepochybné, že místa s fyziologickým rozvolněním krevně-mozkové bariéry, která umožňují také prostup AQP4-IgG, by zřejmě nestačila k dostatečnému průniku autoprotilátek do struktur CNS [7]. Z málo známých důvodů jsou AQP4-IgG transportovány přes krevně-mozkovou bariéru také procesem transcytózy. Zásadní pro jejich prostup s velkou jistotou bude narušení krevně-mozkové bariéry, ke kterému dochází např. v souvislosti s infekčním inzultem. Integrita krevně-mozkové bariéry je následně rozvolňována, pokud již došlo v CNS k iniciaci a rozvoji poškozujícího zánětu vazbou autoprotilátek reagujících s komplexy AQP4 mozkových struktur. Je zřejmé, že jde o sebezesilující proces, který je pro poškozující zánět u nemocných s NMO typický.

Terminální diferenciaci B lymfocytů, které rozpoznaly antigen, v případě NMO autoantigen, lze poměrně dobře sledovat stanovením membránových znaků B lymfocytů diferencujících se v plazmatické buňky, a to určením specifických membránových znaků. U nemocných s NMO lze v periferní krvi a výjimečně i v mozkomíšním moku nalézt populaci plazmablastů s fenotypem $CD19^{int}CD27^{high}CD38^{high}CD180^{-}$. Tato buněčná populace je odpovědná za tvorbu AQP4-IgG. Jejich počet koreluje s množstvím sérových AQP4-IgG a zvyšuje se v průběhu relapsu [16].

Klonální expanzi a terminální diferenciaci zralých B lymfocytů, které byly stimulovány antigenem, reguluje subset T lymfocytů Th2. Aktivity subsetu Th2 u nemocných s NMO lze jasně doložit. T lymfocyty polarizované do subsetu Th2 jsou nezbytné pro podporu klonální expanze B lymfocytů stimulovaných antigenem. Jsou však naprosto klíčové pro procesy označované jako somatická mutace, kterou „zaostřují" B lymfocyty svoji specifitu k danému antigenu. Jsou nezbytné také pro tzv. izotypové přepnutí, které je nutné k tvorbě protilátek (autoprotilátek) třídy IgG [7]. Bylo doloženo, že u nemocných s NMO jsou zvýšené koncentrace interleukinu-6 (IL-6), který je spolu s dalšími cytokiny (IL-4 a IL-5) tvořen T lymfocyty subsetu Th2. IL-6 je nutný pro přežívání plazmablastů a je tedy bezprostředně zapojen do tvorby AQP4-IgG [16]. IL-6, TGFβ a IL-21 jsou tvořeny také subsetem Th17 T lymfocytů. Na přímé zapojení subsetu Th17 v imunopatogenezi NMO ukazují zvýšené koncentrace IL-17 v séru nemocných s NMO [17]. Plná funkční polarizace a přežívání T lymfocytu subsetu Th17 je určena dostatečným množstvím IL-23. Jeho významným zdrojem jsou lokálně aktivované makrofágy. I IL-23 je u nemocných s NMO přítomen ve zvýšených koncentracích. U nemocných s NMO lze v porovnání s nemocnými s RS nalézt zvýšené množství pomocných $CD4^{+}$ T lymfocytů subsetu Th17 a také $CD8^{+}$ T lymfocytů, které tvoří IL-17. To ukazuje na přítomnost demyelinizace u nemocných s NMO, i když je převážně až sekundárním jevem, který následuje po poškození astrocytů. Je otázka, zda tyto nálezy budou mít využití v léčebných zásazích u nemocných s NMO. U jiných imunopatologií jsou s úspěchem používána biologika cílící na osu IL-4, IL-5, IL-6, IL-6R, IL-13, IL-12/23 a IL-17/IL-17R [7]. Zde budeme muset vyčkat na výsledky případných klinických studií, přičemž efekt na snížení frekvence relapsů u pacientů s $AQP4\text{-}IgG^{poz}NMO$ má satralizumab a tocilizumab blokující receptor pro IL-6[18].

proLékaře.cz | 30.10.2026

Léze NMO jsou charakteristické demyelinizací, která postihuje šedou i bílou hmotu a je provázena někdy dokonce i nekrózou struktur míchy a optických nervů. Na rozdíl od RS jsou v lézích u nemocných s NMO nacházeny eosinofilní a neutrofilní granulocyty [3]. Neutrofilní granulocyty jsou u nemocných s NMO akumulovány prostřednictvím chemotaktických faktorů. Jedná se především o štěpné produkty aktivovaného komplementového systému C3a (C5a), které vznikají po aktivaci komplementu na komplexech autoprotilátek reagujících s AQP4 [19]. K akumulaci neutrofilních granulocytů a také eozinofilů přispívají i chemokiny, které jsou tvořeny T lymfocyty subsetu Th2 přítomnými v buněčném substrátu poškozujícího zánětu. Ty tvoří např. chemokin eotaxin, který prostřednictvím vazby na receptor CCR3 zajistí vstup eozinofilních granulocytů do míst poškození. V mozkomíšním moku nemocných s NMO byl prokázán růstový faktor pro granulocyty (G-CSF) ve vysokých koncentracích. Aktivované neutrofilní granulocyty a eozinofily, které nacházíme v likvoru během atak nemoci, uvolňují ze svých granul celé spektrum látek, které mají schopnost poškozovat struktury CNS [20,21]. Jsou to různé proteolytické enzymy, např. matrixové metaloproteinázy či antibakteriální peptidy jako např. defenziny, které mohou sloužit i jako DAMP charakteru alarminů. Alarminy prostřednictvím receptorů PRR identifikují dendritické buňky. Aktivované dendritické buňky produkcí cytokinů zesilují poškozující zánět. Dendritické buňky jsou nejefektivnějšími buňkami prezentujícími antigen T lymfocytům. Dendritické buňky funkčně polarizují klonálně expandované T lymfocyty [7]. V poškozujícím zánětu u nemocných s NMO jde o preferenční polarizaci do subsetu Th2. Eozinofily poškozují struktury CNS především eozinofilovým kationovým proteinem (ECP), od eozinofilů odvozeným neurotoxinem (EDN) a eozinofilovou peroxidázou [22]. Jak neutrofilní, tak eosinofilní granulocyty v průběhu aktivace sestaví NADPH oxidázový komplex a tvorbou kyslíkových radikálů vytvářejí výrazný oxidační stres pro nervové struktury. Podobným způsobem k poškození struktur CNS přispívají také makrofágy, které se rovněž akumulují v lézích CNS u nemocných s NMO. V makrofázích je aktivována inducibilní forma NO syntázy (iNO). Jejím prostřednictvím vznikají vysoce reaktivní produkty metabolizmu dusíku s poškozujícími dopady na struktury CNS [7].

Už bylo řečeno, že astrocyty, které jsou součástí krevně-mozkové bariéry, exprimují ve vysokém množství komplexy AQP4. AQP4 jsou silně akumulovány na astrocytech, přesněji na jejich výběžcích, které se podílejí na formování krevně-mozkové bariéry. Astrocyty bezprostředně mezibuněčně komunikují především s oligodendrocyty, ale také s neurony. Vazba autoprotilátek na AQP4 astrocytů vede k vytvoření komplexů, které způsobují dysfunkci těchto membránových kanálů. To má dalekosáhlé dopady na fyziologii astrocytů. Mimo jiné je negativně ovlivňována funkce transportéru EAAT2 (excitatory aminoacid transporter). Tak je negativně ovlivněna homeostáza glutamátu, protože tento typ receptorů na astrocytech je odpovědný za vychytávání 90 % glutamátu v CNS. Je také nezbytný pro odstranění glutamátu z excitatorních synapsí. Je dokázáno, že receptory EAAT2 a struktury AQP4 vytvářejí na membráně astrocytů supramolekulární komplexy. Je tedy pochopitelné, že vazba autoprotilátek na AQP4 tohoto komplexu má daleko komplexnější důsledky. Mimo jiné vazbou autoprotilátek dochází k internalizaci těchto komplexů. Astrocyty následně nemohou regulovat koncentraci glutamátu, který má výrazný excitotoxický potenciál pro neurony a oligodendrocyty [23].

Z imunopatogenetického hlediska jsou však zřetelnější mechanizmy poškozujícího zánětu u nemocných s NMO, které jsou spuštěny samotnou vazbou autoprotilátek na struktury AQP4. Takto vzniklé komplexy aktivují komplement klasickou cestou. Zcela přehledně uvádíme, že aktivace komplementu je kaskádový proces, kdy v následných krocích dochází k aktivaci latentních složek a faktorů zavzatých do komplementové kaskády. Tento proces má výrazný sebezesilující (amplifikující) charakter. Za normálních okolností ve strukturách CNS nejsou pro aktivaci komplementového systému podmínky, protože aktivace komplementového systému má dalekosáhlé dopady na naše tkáně. Při aktivaci komplementového systému klasickou dráhou vznikají již zmíněné chemotaktické a prozánětlivé štěpy složek C3 (C3a) a C5 (C5a) [7]. Ty přispívají k akumulaci buněčného substrátu poškozujícího zánětu u nemocných s NMO. Vytvoření komplexů MAC vede k narušení cytoplazmatické membrány astrocytů a k jejich smrti. Cytotoxicita zprostředkovaná autoprotilátkami reagujícími s AQP4, která je zprostředkovaná komplementem, má výrazné prozánětlivé charakteristiky [3,24]. Připomínáme, že vytvoření sublytického počtu komplexu MAC na buněčné membráně buňky může vést paradoxně ne k její smrti, ale k prozánětlivé aktivaci. Tak se nepochybně u mnohých astrocytů u nemocných s NMO děje. Je tak zesilován prozánětlivý potenciál vznikající léze. Astrocyty a jiné struktury CNS, které nesou na svých membránách struktury AQP4, mohou být po vazbě autoprotilátek ničeny také cytotoxickými buňkami. Jedná se především o cytotoxické NK buňky, ale také K buňky, které reagují svými membránovými receptory pro Fc fragmenty protilátek IgG (CD16), a váží se tak na astrocyty, ve kterých následně buď vzbudí apoptózu, nebo naruší jejich membrány. Děje se tak prostřednictvím perforinů a granzymů. Receptory CD16 jsou vyjádřeny ve velké míře i na neutrofilních granulocytech, jež se tak mohou prostřednictvím těchto receptorů také efektivně zapojit do cytotoxické eliminace buněk CNS, které nesou struktury AQP4 s navázanými protilátkami [25].

Poškození astrocytů lze doložit např. přítomností fyziologicky intracelulárně lokalizovaných molekul GFAP (glial fibrillary acidic protein) a proteinu S-100β, které lze prokázat v lézích u nemocných s NMO [26]. Byl prokázán nárůst koncentrace GFAP v mozkomíšním moku u nemocných s NMO v průběhu exacerbace. Koncentrace se snižuje po účinné protizánětlivé terapii. V mozkomíšním moku nemocných s NMO je také zvýšená koncentrace MBP (myelin basic protein), který je uvolňován ze zánětem poškozených myelinových obalů neuronu. Koncentrace MBP se po protizánětlivé terapii snižuje, ale zůstává nadále zvýšená [27]. Tato skutečnost naznačuje, že poškození astrocytů je provázeno destrukcí myelinu, která pokračuje i po léčebném zásahu. Koncentrace biomarkerů GFAP a proteinu S-100β v likvoru korelují s klinickou tíží [26].

Závěr

Současné poznání imunopatogenetických mechanizmů u nemocných s onemocněními NMO spektra ukazuje na základní charakteristiky poškozujícího zánětu těchto pacientů. Ukazuje se, že mnohé rysy jsou sdíleny i s imunopatologiemi, které postihují jiné orgány, v jejichž patofyziologii dominuje tvorba autoprotilátek. Jedná se např. o systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom, autoimunitní thyreoiditidu, pernicióznú anémii a další. AQP4-IgG se mohou vyskytovat i v rámci tzv. paraneoplastických procesů. Docenění úlohy autoprotilátek

proLékaře.cz | 30.10.2026

u NMO dává základ pro již experimentálně prověřované nové terapeutické přístupy, které mohou cílit na regulační molekuly odpovědné za podporu B lymfocytů tvořících AQP4-IgG. Zde se nabízí možnost terapie zaměřené na IL-6 (např. satralizumab) [28]. Je otázkou, zda by již ověřené terapeutické zásahy biologiky zaměřené na IL-4 a IL-5, ovlivňující alergický zánět u nemocných s alergickým astmatem, přinesly pozitivní klinickou odezvu i u nemocných s NMO. S úspěchem byly vyzkoušeny postupy osvědčené u jiných imunopatologií charakteristických tvorbou autoprotilátek. Jedná se především o terapii zaměřenou na B lymfocyty, konkrétně protilátky reagující s molekulou CD20 zralých B lymfocytů nebo CD19 molekulou B a preB lymfocytů [29,30]. Zkoušejí se léčebné zásahy, které by cíleně ovlivnily úlohu neutrofilních granulocytů v poškozujícím zánětu. Za velmi nadějnou považujeme možnost aplikace biologické terapie (eculizumab), která neutralizuje aktivovanou složku C5b komplementu, a brání tak vytvoření membránových komplexů MAC odpovědných za ničení astrocytů [31]. Tato strategie byla prověřena jako jednoznačně účinná u nemocných s paroxysmální noční hemoglobinurií, kde aktivovaný komplement likviduje především erytrocyty, které nejsou chráněny membránovými regulačními proteiny (protektin, další) z důvodu genetického defektu bránícího vytvoření fosfatidylinositolové kotvy. Zatím spíše teoretickou možností zůstává experimentální terapie spočívající v aplikaci protilátek, které by obsadily epitopy AQP4 struktur rozpoznávané autoprotilátkami. Vazba těchto léčebných protilátek by zabránila vazbě AQP4-IgG, přitom by jejich vazba nevedla k negativním dopadům na funkci těchto vodních kanálů a neindukovala by rozvoj poškozujícího zánětu [32].

Grantová podpora

Práce byla podpořena projektem Progres Q40/10 LF UK v Hradci Králové.

Literatura

1. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med 2005; 202(4): 473–477. doi: 10.1084/jem.20050304.

2. Costanza M. Type 2 Inflammatory responses in autoimmune demyelination of the central nervous system: recent advances. J Immunol Res 2019; 2019: 4204512. doi: 10.1155/2019/4204512.

3. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. Brain 2002; 125(Pt 7): 1450–1461. doi: 10.1093/brain/awf151.

4. Waters PJ, McKeon A, Leite MI et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. Neurology 2012; 78(9): 665–669. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248dec1.

5. Kitley J, Waters P, Woodhall M et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. JAMA Neurol 2014; 71(3): 276–283. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5857.

6. Duignan S, Wright S, Rossor T et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. Dev Med Child Neurol 2018; 60(9): 958–962. doi: 10.1111/dmcn.13703.

7. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. Imunologie člověka. Hradec Králové: Garamon 2016.

8. Brum DG, Barreira AA, dos Santos AC et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. Mult Scler 2010; 16(1): 21–29. doi: 10.1177/1352458509350741.

9. Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. J Neuroinflammation 2010; 7: 52. doi: 10.1186/1742-2094-7-52.

10. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA et al. Water movements in the brain: role of aquaporins. Trends Neurosci 2008; 31(1): 37–43. doi: 10.1016/j.tins.2007.11.003.

11. Jung JS, Bhat RV, Preston GM et al. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91(26): 13052–13056. doi: 10.1073/pnas.91.26.13052.

12. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M et al. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. J Neurosci 1997; 17(1): 171–180. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00171.1997.

13. Huda S, Whittam D, Bhojak M et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Clin Med 2019; 19(2): 169–176. doi: 10.7861/clinmedicine.19-2-169.

14. Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. Annu Rev Med 2012; 63: 303–316. doi: 10.1146/annurev-med-043010-193843.

15. Yao X, Verkman AS. Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of Neuromyelitis optica immunoglobulin G. Acta Neuropathol Commun 2017; 5(1): 15. doi: 10.1186/s40478-017-0417-9.

16. Chihara N, Aranami T, Sato W et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(9): 3701–3706. doi: 10.1073/pnas.1017385108.

17. Ashtari F, Madanian R, Shaygannejad V et al. Serum levels of IL-6 and IL-17 in multiple sclerosis, neuromyelitis optica patients and healthy subjects. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2019; 11(6): 267–273.

18. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019; 381(22): 2114–2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747.

19. Nytrova P, Potlukova E, Kemlink D et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica. J Neuroimmunol 2014; 274(1–2): 185–191. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.001.

20. Nytrova P, Kleinova P, Preiningerova Lizrova J et al. Neuromyelitis optiva a poruchy jejího širšího spektra – retrospektivní analýza klinických a paraklinických nálezů. Cesk Slov Neurol N 2015; 78/111(1): 72–77. doi: 10.14735/amcsnn201572

21. Matsushita T, Tateishi T, Isobe N et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. PLoS One 2013; 8(4): e61835. doi: 10.1371/journal.pone.0061835.

22. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. Adv Immunol 2009; 101: 81–121. doi: 10.1016/S0065-2776(08)01003-1.

23. da Silva APB, Souza DG, Souza DO et al. Role of glutamatergic excitotoxicity in neuromyelitis optica spectrum disorders. Front Cell Neurosci 2019; 13: 142. doi: 10.3389/fncel.2019.00142.

24. Saadoun S, Waters P, Bell BA et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. Brain 2010; 133(Pt 2): 349–361. doi: 10.1093/brain/awp309.

25. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. Clin Exp Immunol 2014; 176(2): 149–164. doi: 10.1111/cei.12271.

26. Uzawa A, Mori M, Arai K et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. Mult Scler 2010; 16(12): 1443–1452. doi: 10.1177/1352458510379247.

27. Misu T, Takahashi T, Nishiyama S et al. [New insights into the pathogenesis of neuromyelitis optica]. Brain Nerve 2010; 62(9): 921–931.

28. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019; 381(22): 2114–2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747.

29. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2016; 73(11): 1342–1348. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1637.

30. Cree BA, Bennett JL, Kim HJ et al. N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet 2019; 394(10206): 1352–1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3.

31. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4 positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019; 381(7): 614–625. doi: 10.1056/NEJMoa1900866.

32. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2012; 11(6): 535–544. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3.