

Komplementový systém

Fagocytóza

Posouzení a monitorování zánětu

Proteiny akutní fáze v klinické praxi

Praktikum č. 5

MUDr. Zita Chovancová, Ph.D.

VROZENÁ IMUNITA

d ě l e n í i m u n i t n í h o s y s t é m u

VROZENÁ IMUNITA

přirozená, nespecifická ... innate immunity

vyskytuje se u všech mnohobuněčných organismů

ADAPTIVNÍ IMUNITA

získaná, specifická ... adaptive immunity

vyskytuje se až od obratlovců

vrozený imunitní systém má 2 hlavní funkce ...

... iniciální odpověď proti mikrobům

(vedoucí k prevenci, kontrole a eliminaci infekce hostitele)

- *inhibice nebo eliminace několika mechanismů vrozené imunity vede k významně zvýšené náchylnosti k infekcím (i když získaná imunita je zcela funkční)*
- *patogenní mikroorganismy vyvinuly strategie, jak přelstít mechanismy vrozené imunity, což je zásadní pro jejich virulenci*
- *adaptivní imunita, která je více specializovaná, se podílí na eliminaci mikrobů, které unikly obranným mechanismům vrozené imunity*

vrozený imunitní systém má 2 hlavní funkce ...

... stimulace a ovlivnění povahy adaptivní imunitní odpovědi

(zaručení optimálního efektu adaptivní imunitní odpovědi proti konkrétnímu hostiteli)

- *vrozená imunita slouží také jako varování pro adaptivní imunitní systém, že se má připravit na boj s mikroby*
- *určité komponenty vrozené imunity reagují s různými mikroby dle jejich druhu, což nasměřuje aktivaci právě určité části adaptivní imunity proti konkrétním mikrobům*

základní složky vrozené imunity

epiteliální bariéry

epiteliální povrch, defensiny/katelicidiny,
intraepiteliální lymfocyty

buňky cirkulující a uložené ve tkáních

neutrofily, makrofágy, NK buňky

plasmatické proteiny

komplement, MBL, CRP, cytokiny (TNF, IL-1, IFN-
alfa, beta, gama, IL-12, IL-15, IL-10, TGF-beta)

základní rysy vrozené imunitní odpovědi ...

- složky vrozené imunity rozpoznávají struktury, které jsou charakteristické pro mikrobiální patogeny, ale nejsou přítomny na savčích buňkách (PAMPs)
- za určitých okolností mohou i vlastní antigenní signály vyvolat zánětlivou reakci (DAMPs)

vrozený imunitní systém

- rozpoznává omezený počet mikrobiálních produktů

adaptivní imunitní systém

- dokáže rozpoznat mnohem větší množství cizích částic

základní rysy vrozené imunitní odpovědi ...

- molekulární substance, které stimulují vrozený imunitní systém se označují jako

PATHOGEN ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS (PAMPs)

DANGER ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS (DAMPs)

- receptory, které se na tyto molekuly váží, se označují jako

PATTERN RECOGNITION RECEPTORS (PPRs)

složky vrozené imunity rozpoznávají struktury, které jsou **charakteristické pro mikrobiální patogeny, ale nejsou přítomny na savčích buňkách**



vrozený imunitní systém je schopen rozlišit vlastní od cizího, ale naprosto jiným způsobem než adaptivní imunita

vrozená imunita rozpoznává mikroby (cizí) a ne savčí (vlastní) antigeny

adaptivní imunita není založena na vrozeném rozpoznávání mikrobiálních molekul, ale na eliminaci nebo inaktivaci lymfocytů specifických pro vlastní antigeny

Adaptivní imunita



může dojít ke vzniku imunitní odpovědi pro vlastním
autoantigenům

vznik autoimunitních onemocnění

Vrozená imunita



na vzniku autoimunitních procesů se pravděpodobně
nepodílí

PATHOGEN ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS (PAMPs)

nukleové kyseliny

dsRNA (viry), nemetylovaná GpC DNA (bakterie)

složky lipidů a karbohydrátů, které produkují bakteriální, ale ne savčí buňky

lipopolysacharid gramnegativních bakterií

teichoová kyselina grampozitivních bakterií

na manósu bohaté oligosacharidy, které se vyskytují v mikrobiálních, ale ne savčích buňkách

DANGER ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS (DAMPs)

molekuly produkované vlastním organismem, které iniciují a udržují zánětlivou odpověď

často jsou to proteiny pocházející z jader či cytosolu buněk, uvolňují se ze stresovaných buněk podstupujících nekrózu

Mezi nejznámější DAMPs patří:

high mobility group box-1 (HMGB1)

calgranulin A (S100A8)

calgranulin B (S100A9)

sérový amyloid A (SSA)

metabolity purinu (ATP, adenosin, kyselina močová)

PATTERN RECOGNITION RECEPTORS (PPRs)

mezi jedny ze základních PPRs patří tzv. TLRs (Toll-like receptory)

TLRs byly prvními PPRs, které byly objeveny a jsou i dnes nejlépe prozkoumány

- u lidí dodnes identifikováno 10 TLRs, u myší 12 TLRs
- každý TLR rozlišuje několik PAMPS pocházejících z bakterií, virů, mykobaktérií, hub a parazitů

Drosophila

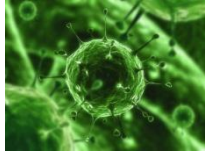
Toll je gen a protein nalezený u octomilky.

Tento gen kontroluje vytvoření dorzoventrální osy v embryu octomilky a kóduje receptor, který reaguje na přítomnost cizorodých molekul. Tento protein dal název skupině Toll-like receptorů, které se vyskytují u savců včetně člověka





lipoproteiny (TLR1, TLR2, TLR6)



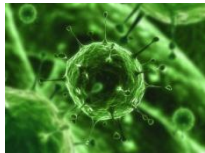
dsRNA (TLR3)



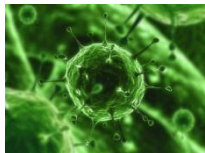
lipopolysacharidy (TLR4)



flagelin (TLR5)



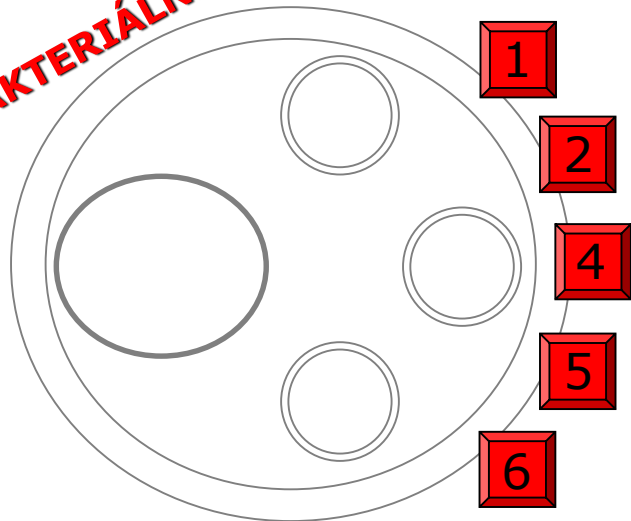
ssRNA (TLR7 a TLR8)



DNA (TLR 9)

Intaktní mikroorganismus se většinou skládá z řady PAMPs, které aktivují mnoho PRRs.
Navíc různé PRRs mohou rozpoznávat stejné PAMPs.

BAKTERIÁLNÍ MOTIVY

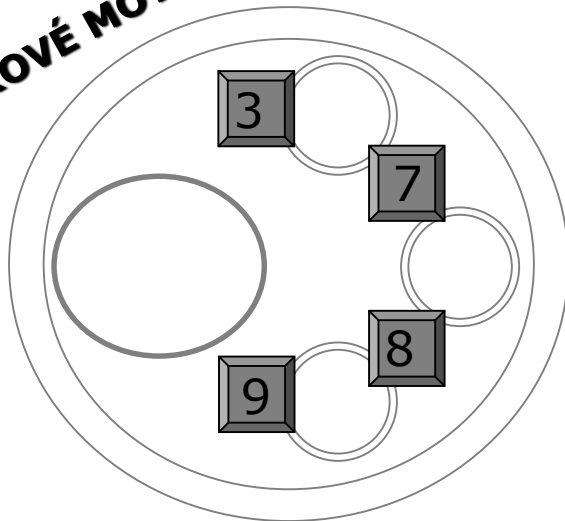


TLR 1, 2, 4, 5, 6

BUNĚČNÝ POVRCH

rozpoznávají mikrobiální komponenty
buněčné stěny

VIROVÉ MOTIVY



TLR 3, 7, 8, 9

INTRACELULÁRNĚ

exprimovány na intracelulárních vezikulách
endoplazmatického retikula, endozomů,
lysozomů a endolysozomů dendritických
buněk a dalších buněk imunitního systému
a rozpoznávají nukleové kyseliny

vrozená a získaná imunita

ROZPOZNÁVANÉ STRUKTURY

VROZENÁ IMUNITA

Rozpoznávají PAMPs a DAMPs

struktury přítomné na mikrobiálních patogenech a nepřítomné na savčích buňkách (NK, dvouvláknová RNA, lipopolysacharid, teichoová k., na manósu bohaté oligosacharidy); alarminy uvolňující se ze stresovaných buněk podstupujících nekrózu (high mobility group box-1, calgranulin A, calgranulin B, sérový amyloid A)

ZÍSKANÁ IMUNITA

Rozpoznávají EPITOPY

vrozená a získaná imunita

RECEPTORY

VROZENÁ IMUNITA

Rozpoznává PRR

poznávají omezený počet molekul, jsou zakodované v zárodečné linii, i když mohou být na určitých buňkách, nejsou vázány na jejich klony (PRR)

ZÍSKANÁ IMUNITA

Rozpoznává BCR a TCR

receptory B-lymfocytů (BCR) a T-lymfocytů (TCR), klonální exprese

vrozená a získaná imunita

ODLIŠOVÁNÍ VLASTNÍHO A CIZÍHO

VROZENÁ IMUNITA

*v evoluci vyselektována nevšímavost
k vlastním molekulám
(s výjimkou přirozených autoprotilátek a
autoreaktivních T-lymfocytů)*

ZÍSKANÁ IMUNITA

*k tvorbě autoprotilátek a autoreaktivních T-
lymfocytů dochází, ale
za fyziologických podmínek je tento
proces brzděn*

vrozená a získaná imunita

IMUNOLOGICKÁ PAMĚŤ

**VROZENÁ
IMUNITA**

Paměť nevzniká

**ZÍSKANÁ
IMUNITA**

Paměť vzniká

3 fáze imunitní reakce

- **neindukovaná, nespecifická reakce**
 - ***Odvíjí se během 0-4 hodin, je bezprostřední***
 - preformované faktory (kožní a slizniční bariéry, pH, lysozym a jiné enzymy)
- **indukovaná, omezeně specifická reakce**
 - ***Odvíjí se během 4- 96 hodin***
 - aktivace komplementového systému, fagocytóza, cytotoxicita, zánětlivá reakce
- **indukovaná adaptivní reakce-specifická**
 - ***Nastupuje po 96 hodinách***
 - tvorba protilátek, efektorové lymfocyty T (Tc, Th)

FAGOCYTÓZA

je endocytotický proces pohlcování pevných částic z okolního prostředí buňkami

*fylogeneticky velmi starý děj
(podobné je u améb pohlcování potravy)*

součást nespecifické imunity

*(fagocytující buňky; NEUTROFILY,
MONOCYTY/MAKROFÁGY, DENDRITICKÉ
BUŇKY, EOZINOFILY)*

fagocytující buňky

*buňky primárně určené k fagocytóze
nazýváme*

profesionální fagocyty

NEUTROFILY

obrana proti extracelulárním patogenům

MAKROFÁGY

obrana proti intracelulárním patogenům

fagocytující buňky

**BUŇKY PRIMÁRNĚ SLOUŽÍCÍ O ODKLIZENÍ
ZFAGOCYTOVANÝCH ČÁSTIC**

neutrofilní granulocyty (60 – 70 %)

eozinofilní granulocyty (1 - 3 %)

monocyty (5 - 10 %) a makrofágy

**FAGOCYTÓZA JE NUTNÁ K PREZENTACI ČÁSTIC NA POVRCHU
BUŇKY**

dendritické buňky

průběh fagocytózy

**adheze, extravazace (diapedéza),
chemotaxe**

opsonizace, ingesce, tvorba fagosómu

**tvorba fagolyzosomu, cidie a
nitrobuněčný rozklad**

průběh fagocytózy

adheze

- adherence fagocytujících buněk na povrch cév
 - zanícené tkáně exprimují pod vlivem zánětlivých cytokinů některé adhezivní molekuly (selektiny), které jsou fagocyty rozeznávány

diapedéza (extravazace)

- přestup buněk přes endotel do tkání

pod vlivem zánětlivých cytokinů ve tkáni dochází
k expresi adhezivních molekul na endotelu

NEUTROFILY

1. fáze

SELEKTINY (endotel)

SIALYL-LEWIS ANTIGEN (sacharidové struktury na povrchu neutrofilů)

rolling neutrofilů (zpomalení jejich průchodu cévami)

2. fáze (díky přítomnosti cytokinů a chemokinů)

ICAM I (endotel)

LEUKOCYTÁRNÍ INTEGRINY (neutrofily)

vazba je již ireverzibilní a vede k extravazaci leukocytu
do místa zánětu

pod vlivem zánětlivých cytokinů ve tkáni dochází
k expresi adhezivních molekul na endotelu

MONOCYTY A EOSINOFILY

VCAM-I (endotel)

β_1 -INTEGRIN (monocyt, eozinofil)

- fagocyty se do místa zánětu pohybují tak, že sekretují hydrolytické enzymy, které štěpí složky mezibuněčné hmoty
- neutrofily, které splnily svůj úkol v místě zánětu, rychle hynou a jsou odklizeny makrofágy (neutrofily tvoří hlavní složku hnisu)
- makrofágy žijí déle a mohou proces fagocytózy několikrát opakovat

průběh fagocytózy

adheze, diapedéza, chemotaxe

chemotaxe

- pohybu buněk do místa poškození na základě chemotaktického gradientu
 - IL-8 (neutrofily)
 - MIP-1 α a β , MCP-1 a RANTES (makrofágy, eosinofily)
 - Další společné chemotaktické látky (C3a, C5a, LTB4, PAF, fMLP)

průběh fagocytózy

opsonizace, ingesce, tvorba fagosomu

opsonizace

- „ochucení“ mikroorganismu opsonizačním činidlem
 - složky komplementu, protilátky (IgG a IgM), MBL, fibronektin, fibrinogen, CRP, sérový amyloid P
 - vazba na Fc receptory fagocytů
 - opsonizující látky umožňují přilnutí pohlcované látky na povrch fagocytů a tím zvyšují účinnost ingesce

průběh fagocytózy

opsonizace, ingesce, tvorba fagosomu

ingesce a tvorba fagosomu

- pozření cizorodé částice do nitra fagocytující buňky
 - fagocyt cizorodou částici obklopí pseudopodiemi, která poté na svých distálních koncích splynou a dochází tak k tvorbě endocytárního vezikulu (fagosom)

průběh fagocytózy

tvorba fagolysozomu, cidie, nitrobuněčný rozklad

tvorba fagolysozomu

- splynutí fagosomu a lysozomu (u fagocytů zvané azurofilní granula)

cidie a buněčný rozklad

- probíhá nitrobuněčná degranulace, která spočívá v uvolnění obsahu granula do nově vytvořeného fagolysozomu
 - baktericidní látky a hydrolytické enzymy obsažené v granulech usmrcují a rozkládají pohlcené mikroorganismy (dochází ke vzniku silně kyselého prostředí)

baktericidní mechanismy

pro fagocyty je typické, že se u nich
uplatňují dva mikrobicidní systémy



mechanismy na kyslíku nezávislé

mechanismy na kyslíku závislé

baktericidní mechanismy

mechanismy na kyslíku nezávislé

- souvisí s působením biologicky aktivních látek obsažených v cytoplazmatických granulech

*baktericidní permeabilitu zvyšující protein (BPI),
bazické peptidy defenziny, hydrolytické enzymy
jako proteázy kathepsiny či glykosylhydroláza
lysozym*

baktericidní mechanismy

mechanismy na kyslíku závislé

- interakce Fc receptorů a komplementových receptorů s opsonizovanými částicemi vede k rychlé aktivaci membránového enzymu NADPH-oxidázy a dochází k tvorbě biologicky velmi aktivních kyslíkových mediátorů
- tyto reakce jsou spjaty s prudkým vzestupem spotřeby kyslíku v buňce, což se označuje jako ***respirační vzplanutí***

baktericidní mechanismy shrnutí

mechanismy na kyslíku nezávislé

baktericidní permeabilitu zvyšující protein (BPI), bazické peptidy defenziny, hydrolytické enzymy jako proteázy kathepsiny či glykosylhydroláza lysozym

mechanismy na kyslíku závislé

respirační vzplanutí → singletový kyslík, peroxid vodíku, hydroxylový radikál

přeměna peroxidu vodíku po reakci s chlornanovým aniontem za vzniku baktericidních chlornanových aniontů (katalyzované myeloperoxidázou)

další mikrobicidní prostředky fagocytů

tvorba oxidu dusnatého (katalyzována NO-syntázou) po aktivaci fagocytů prostřednictvím IFN- γ a TNF

myeloperoxidáza

enzym ze skupiny peroxidáz

- azurofilní granula neutrofilů (3 x více než v lysozomech monocytů)
- MPO je hemoprotein, obsah hemu způsobuje zelenavé zbarvení sekretů s vysokou koncentrací neutrofilů (hnis)
- **kyselina chlorná je až 50 x účinnější v zabíjení mikrobů než peroxid vodíku, v čemž tkví význam MPO**

respirační vzplanutí



**zejména účinný v ničení pohlcených
extracelulárních patogenů**

**zejména účinný v ničení intracelulárních
parazitů makrofágů**



oxid dusnatý

vyšetření fagocytárních buněk

profesionální fagocyty patří
k základním strukturálním
a funkčním složkám imunitního systému



vyšetření fagocytózy je součástí spektra
metod klinické laboratorní imunologie

možnosti vyšetření fagocytózy

hodnocení počtu fagocytujících buněk

stanovení buněk schopných fagocytózy

- **počet neutrofilních granulocytů**
diferenciální krevní obraz
- **průkaz specifických membránových znaků granulocytů a monocytů**
CD15 pro neutrofilní granulocyty
CD14 pro monocyty

jejich výrazné opakované snížení často spojené s jiným onemocněním opravňuje k diagnostice poruchy fagocytózy

možnosti vyšetření fagocytózy

vyšetření funkce fagocytujících buněk

vyšetření jednotlivých fází procesu fagocytózy

- **porucha adheze**
- **porucha chemotaxe**
- **porucha ingesce**
- **respirační vzplanutí**

*zdroj buněk k vyšetření
plná krev*

možnosti vyšetření fagocytózy

vyšetření ADHEZE

vyšetření exprese CD11/CD18 průtokovou cytometrií (**defekt u LAD1 syndromu**)

vyšetření RESPIRAČNÍHO VZPLANUTÍ

NBT test, chemiluminiscence, burst test
(**defektní u chronické granulomatózní choroby
transientní porucha u infekcí, traumatu,
malnutrice**)

možnosti vyšetření fagocytózy

NBT test (nitrobluetetrazoliový test)

- tyto testy jsou založeny na schopnosti redukovat bezbarvé tetrazoliové soli na barevný formazan, který se ukládá ve formě krystalů v cytoplazmě granulocytů
- test lze hodnotit jednak mikroskopicky, kdy je výsledek vyjádřen jako procento pozitivních buněk, nebo přesněji fotometricky po provedené extrakci formazanu
- v případě poruch v oxidačních mechanismech je test nulový či negativní

možnosti vyšetření fagocytózy

burst test

- patří k testům založeným na měření pomocí průtokového cytometru
- využívá se oxidační redukce dihydrorhodaminu 123 (DHR) na rhodamin 123 po stimulaci buněk PMA a při fagocytóze E. coli
- stanovuje se jak procento buněk produkujících oxidativní radikály, tak jejich střední fluorescenční aktivita

indikace k vyšetření fagocytárních funkcí

- především opakované hluboké abscesy, hnisavé lymfadenitidy, případně i první epizoda abscesu v neobvyklé lokalizaci (jaterní absces)
- obtíže jsou vrozené, tj. objevují se obvykle od časného věku
- výskyt solitárních, granulomů v časném věku
- poruchy odhojování pupečníku spojené s poruchou hojení ran a výraznou leukocytózou (LAD syndrom)

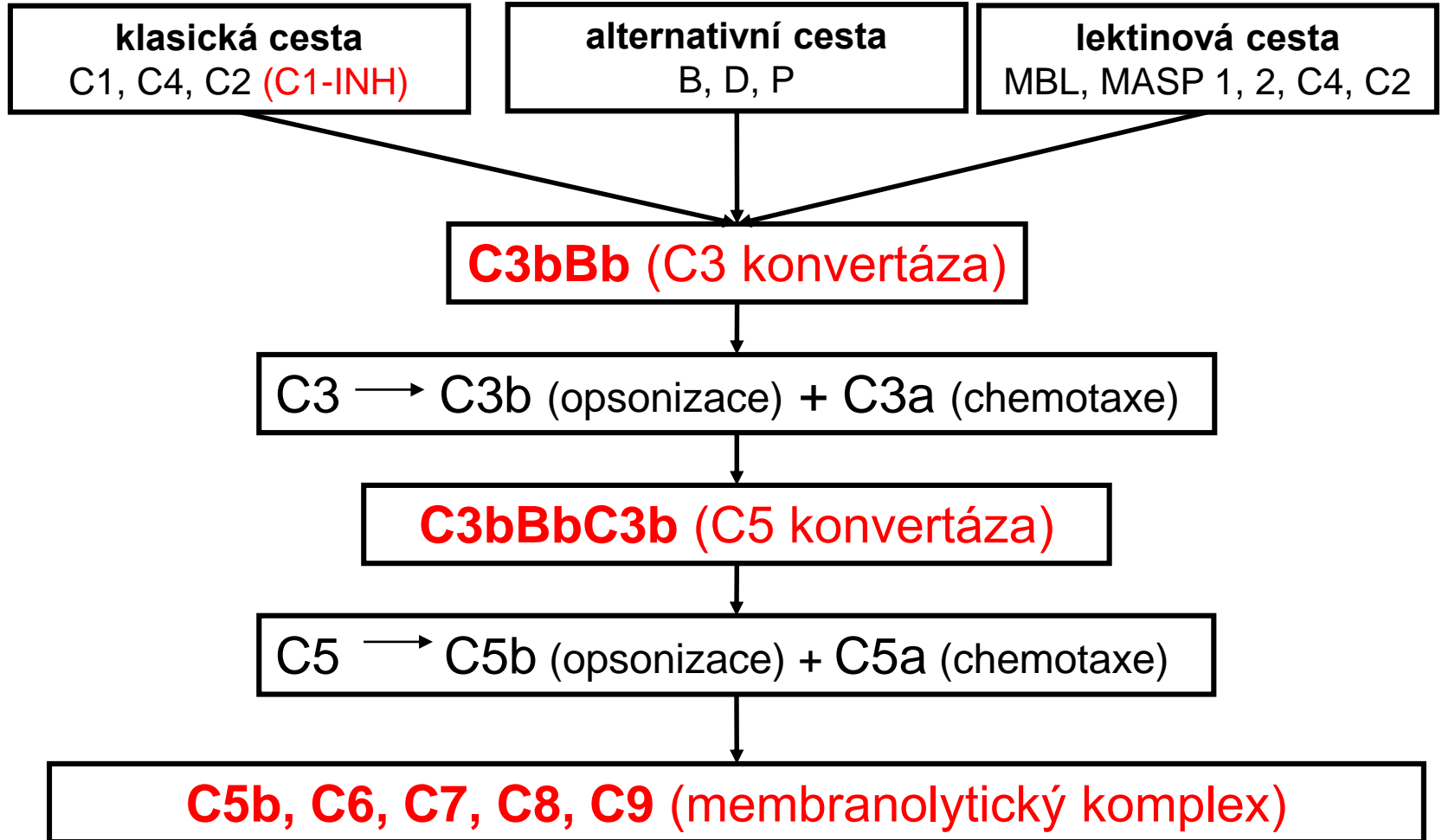
KOMPLEMENTOVÝ SYSTÉM

soubor kaskádovitě se aktivujících
sérových proteinů
reprezentuje lytickou aktivitu
čerstvého séra

INAKTIVACE KOMPLEMENTU

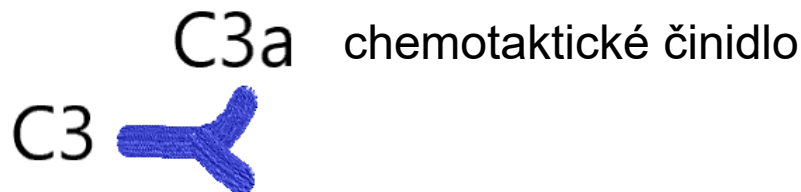
při zahřátí séra na 56°C po dobu 30 min dochází
k inaktivaci komplementu

Aktivace komplementu

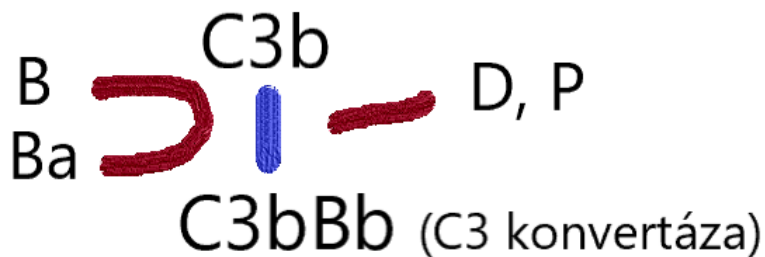


Alternativní cesta aktivace komplementu

*samovolný rozpad C3 složky
na C3a a C3b složku*



*C3b složka se stává
součástí tzv. C3 konvertázy*



chemotaktické činidlo C3a



*připojením další C3b složky
k C3-konvertáze se z ní
stává C5-konvertáza*

C3bBbC3b (C5 konvertáza)

chemotaktické činidlo C5a

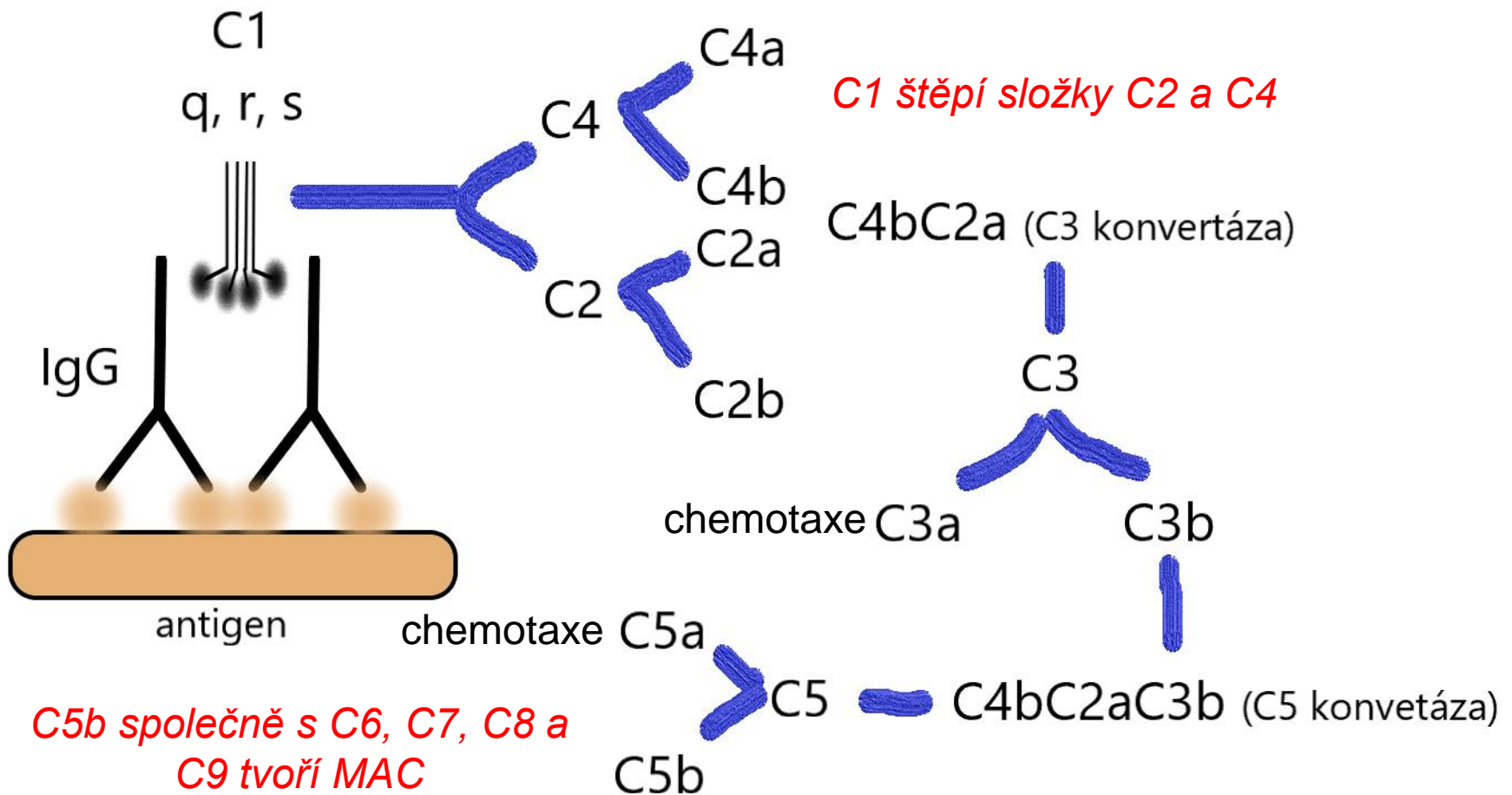


C5b

*C5b společně s C6,
C7, C8 a C9 tvoří
MAC*

Klasická cesta aktivace komplementu

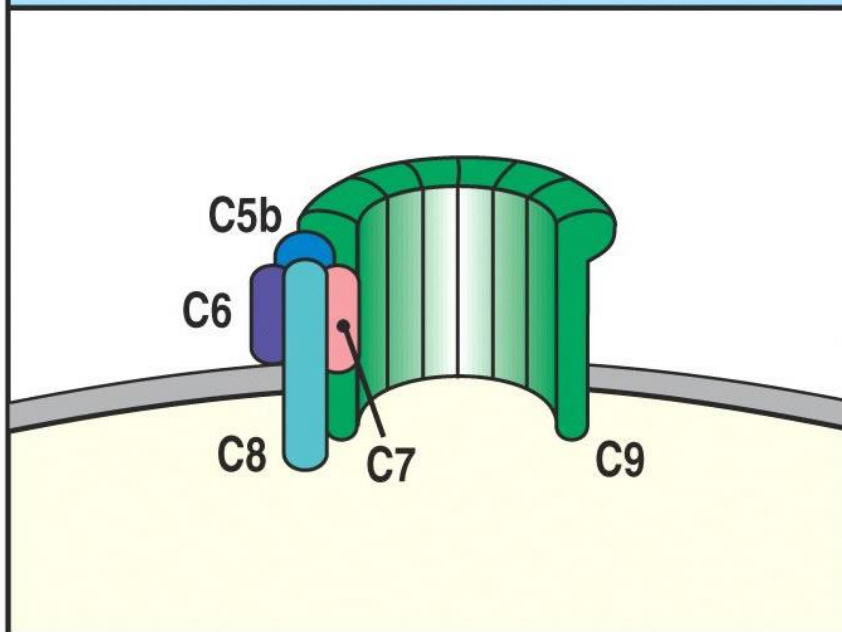
aktivace C1 složky vazbou na protilátku navázanou na antigen



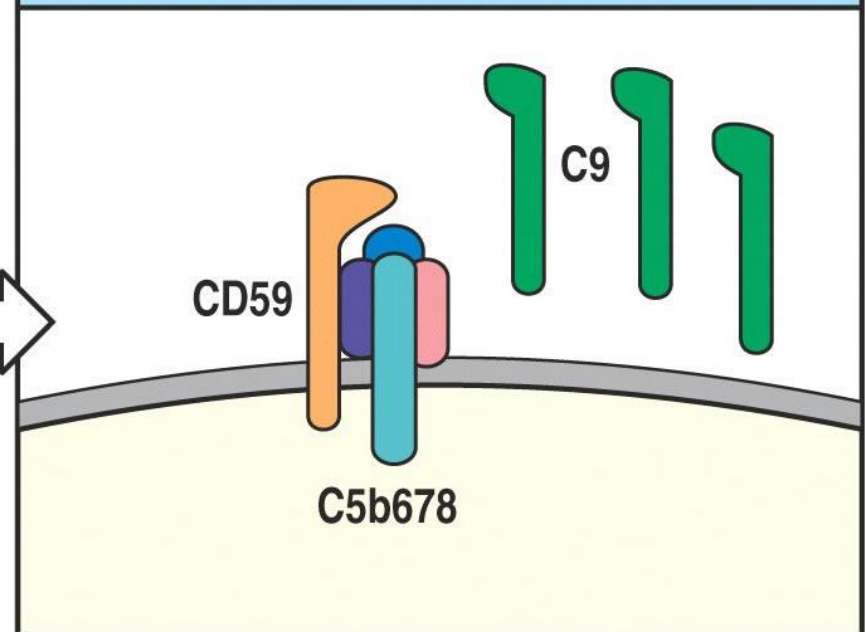
membranolytický komplex (MAC)

Stages at which complement activity is regulated

The terminal components of complement form a membrane pore—the membrane-attack complex



CD59 prevents final assembly of the membrane-attack complex at the C8 to C9 stage



regulační proteiny komplementu (solubilní)

C1 INH

Faktor I	váže se na C1r a C1s oddělující je od C1q štěpí C3b a C4b využívaje faktoru H, C4BP, MCP a CR1 jako kofaktorů
Faktor H	váže C3b a vyřazuje Bb
C4BP	C4-binding protein, váže C4b C-3 konvertázu AP a vyřazuje C2
Properdin	stabilizuje
Vitronectin	brání vazbě C5b-9 na membrány a polymerizaci C9
Clusterin	brání vazbě C5b-9 na membrány a polymerizaci C9
Karboxypeptidáza N	inaktivuje C3a a C5a, štěpí C-term. arginin

regulační proteiny komplementu (membránově vázané)

CR1-CD35	urychluje rozklad CP i AP C3-konvertáz
MCP-CD46	membrane cofactor protein – kofaktor pro I
DAF-CD55	decay accelerating factor, urychluje rozklad CP i AP C3- a C5- konvertáz
Protectin-CD59	blokuje vazbu C9 a brání tvorbě MAC
CR1g	váže se na C3b a inhibuje AP C3 a C5 konvertázy

funkce složek komplementu

- lýza buněk (mikroorganismů) **(C9)**
- opsonizace **(C3b)**
- chemotaxe **(C3a, C5a)**
- prozánětlivá aktivita **(C3a, C5a)**
- přenos imunokomplexů **(C3b, C4b)**
- regulace paměťové odpovědi **(C3b, C3d)**

receptory pro komplement (CR)

C1qRp (CD93)	fagocytóza
cC1qR (calreticulin)	fagocytóza, respirační vzplanutí, odstraňování apoptotických buněk
gC1qR	chemotaxe
C3aR	prozánětlivá aktivace
C5aR (CD88)	prozánětlivá aktivace
CR1 (CD35)	vazba C3b a C4b, transport a odstraňování imunokomplexů, fagocytóza
CR2 (CD21)	vazba C3d, C3dg, iC3b, CD23, IFN γ , EBV, aktivace B-buněk
CR3 (CD11b/CD18)	vazba iC3b, ICAM-1, LPS, fibrinogenu, koagulačního faktoru X, mikrobiálních proteinů; proces fagocytózy
CR4 (CD11c/CD18)	vazba iC3b, fibrinogenu; fagocytóza
CR1g	vazba C3b, iC3b, C3c; fagocytóza, inhibice aktivace T-buněk

vyšetření komplementového systému

- **Podezření na deficit některé složky aktivačních drah**
 - funkční vyšetření klasické kaskády (CH50) nebo alternativní dráhy (AH50)
 - v případě patologického nálezu vyšetření hladiny jednotlivých složek komplementu
- **Monitorování zánětlivého procesu:**
 - složky komplementu se chovají jako proteiny akutní fáze
 - při silné aktivaci komplementu při imunokomplexových chorobách ale dochází k výrazné konzumpci
- **Podezření na poruchu regulačních složek komplementové kaskády (HAE):**
 - vyšetření C1 inhibitoru a hladiny složek C3 a C4

funkční vyšetření klasické dráhy komplementu

Hemolytický test CH50

**odběr sražené krve do skleněné zkumavky, nutno
zpracovat do 1 hodiny!**

- erytrocyty po inkubaci s protilátkami (amboceptorem) vytvoří imunokomplexy
- přidání vyšetřovaného séra (obsahuje komplement)
- lýza erytrocytů se projeví uvolněním hemoglobinu
- detekce možná spektrofotometricky

deficience komplementového systému

- **C1–C4:** častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím
- **C3–C9:** zejména náchylnost k pyogenním infekcím, u deficitu C9 jsou typické opakované meningokokové meningitidy
- **C1 INH:** hereditární angioedém

MBL (manózu vážící lektin)

- po vazbě na manózové zbytky na povrchu bakterií aktivuje C2 a C4
- asi u 25% populace lze prokázat heterozygótní deficit
- deficit MBL je asociován s vyšší frekvencí banálních infekcí a komplikací při cytostatické léčbě

hereditární angioedém

způsoben deficitem C1 inhibitoru (C1-INH)
dominantně dědičný (*způsobený mutací v genu SERPING 1, který je zodpovědný za tvorbu C1 inhibitoru*)

- při deficitu (HAE I. typu) nebo snížené funkci (HAE II. typu) C1 inhibitoru dochází při určitých podnětech k nekontrolované aktivaci komplementového systému (např. trauma, chirurgické nebo stomatologické výkony, infekce, stres, menstruace a podobně)
- diagnóza: ↓ C4 (konzumpce), ↓ koncentrace nebo funkce C1-INH

hereditární angioedém

- **klinické příznaky** - nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše
 - za **klinické příznaky** je zodpovědná **zvýšená tvorba bradykininu**, která je normálních okolností regulována pomocí C1 inhibitoru (reguluje přeměnu prekalikreinu na kalikrein, který je následně zodpovědný za přeměnu vysokomolekulárního kininogenu na bradykinin)
 - bradykinin způsobuje zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edému
- **léčba:**
 - **atomy:** antagonisté bradykininového receptoru, substituce C1-INH
 - **profylaxe rozvoje atom:** antifibrinolytika (k. tranexamová), danazol

ZÁNĚT

geneticky determinovaná odpověď
organismu na poškození tkání

- lokálně charakterizován
 - aktivací komplementového, koagulačního, kininového a fibrinolytického systému
 - vazodilatací a zvýšenou permeabilitou kapilár
 - zvýšením adhezivity endotelu
 - ovlivněním nervových zakončení

mediátory zánětlivé odpovědi

- **IL-1, IL-6, TNF- α**
 - celkové zánětlivé příznaky
- **IL-1, TNF- α , IL-18**
 - lokální aktivace buněk imunitního systému
- **IL-8, leukotrieny, prostagladiny, C5a**
 - chemotaxe
- **histamin, serotonin, metabolity kyseliny arachidonové**
 - vazodilace, ovlivnění permeability

celkové příznaky zánětu

- uplatňuje se zejména vliv IL-1, IL-6 a TNF- α
- ovlivěním hypotalamického centra se zvyšuje tělesná teplota
- zvyšuje se hladina plazmatických proteinů akutní fáze
- klesá sérová hladina železa a zinku
- objevuje se únavnost a nechutenství

monitorování akutního zánětlivého procesu

- tělesná teplota
- sedimentace erytrocytů (FW)
- počet leukocytů v krvi
- změny spektra sérových bílkovin v elektroforéze (pokles albuminu, vzestup $\alpha 1$ a $\alpha 2$ globulinů)
- sledování hladin tzv. **proteinů akutní fáze (PAF)**

proteiny akutní fáze

produkovány játry po stimulaci prozánětlivými cytokiny

Je možné rozdělit je na:

- **pozitivní proteiny akutní fáze**, jejichž koncentrace během akutní fáze stoupá (sérový amyloid A, CRP, sérový amyloid P, ...)
- **negativní proteiny akutní fáze**, jejichž koncentrace klesá (albumin, prealbumin, transferin, apoAI)

proteiny akutní fáze

nejvýznamnější a nejčastěji vyšetřované proteiny akutní fáze

alfa-1-antitrypsin (blokuje proteázy uvolňované při fagocytóze)

alfa-2-makroglobulin

ceruloplasmin

C-reaktivní protein (aktivuje komplementový systém)

složky komplementového systému

fibrinogen

prokalcitonin

orosomukoid

prealbumin

transferin

sérový amyloid A

protein	normální koncentrace (g/l)	reakční čas (h)	vzestup normálních hladin
CRP	< 0,001	6–10 hodin peak 48 hodin	10–1000 krát
SSA	< 0,030	6–10 hodin	10–1000 krát
A1-antitrypsin	1,9–3,5		
haptoglobin	0,7–3,8	24–48 hodin	2–3 krát
fibrinogen	2,0–4,5		2–5 krát
C3	0,5–1,2		< 2 krát
C4	0,2–1,5	48–72 hodin	< 2 krát
ceruloplasmin	0,15–0,60		

Odpověď' akutní fáze



Poškození tkáně

(poranění, infekce, autoimunitní proces)



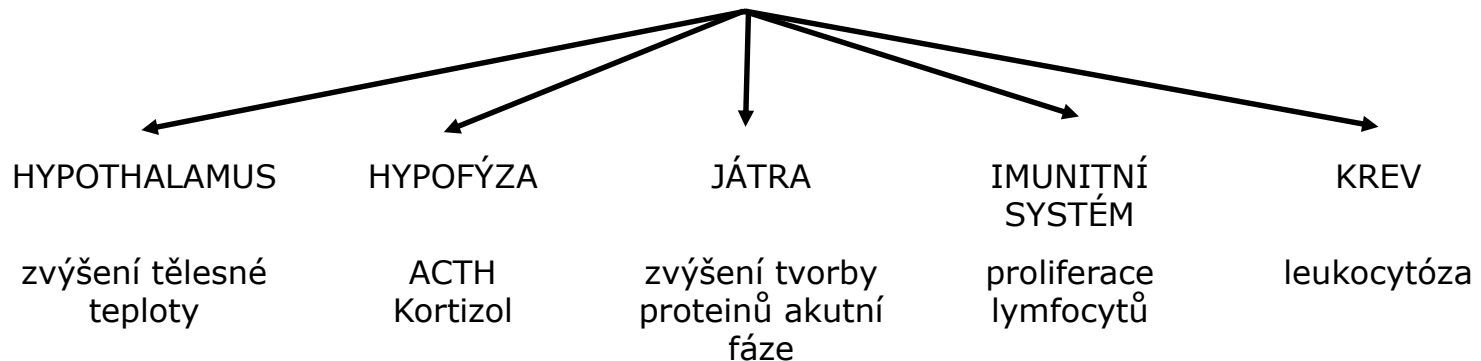
Lokální reakce

(chemoatraktanty, aktivace monocytů a makrofágů, trombocyty)

uvolňování TNF- α , IL-1, IL-6, TGF- β , IL-8, GM-CSF, fosfolipáza A2



SYSTÉMOVÁ REAKCE



farmakologické ovlivnění zánětu

- **nesteroidní antiflogistika** (blokáda tvorby metabolitů kyseliny arachidonové)
- **glukokortikoidy** (blokáda tvorby cytokinů, odpovědávosti na cytokiny, exprese adhezivních molekul)
- **antimalarika** (ovlivnění chemotaxe a dalších stádií fagocytózy)
- **biologická léčba** (např. blokáda TNF- α monoklonálními protilátkami anti-TNF- α)