

**VROZENÝ IMUNITNÍ SYSTÉM  
KOMPLEMENTOVÝ SYSTÉM  
FAGOCYTÓZA  
POSOUZENÍ A MONITOROVÁNÍ  
ZÁNĚTU  
PROTEINY AKUTNÍ FÁZE  
V KLINICKÉ PRAXI**

praktikum č. 5

# **VROZENÁ IMUNITA**

# Dělení imunitního systému

## **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 nasměruje 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*

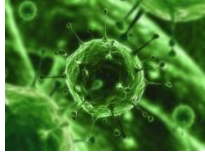
***Toll je gen a protein nalezený u octomilky.***

*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)**



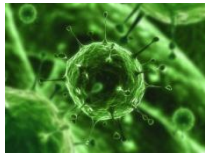
**dsRNA (TLR3)**



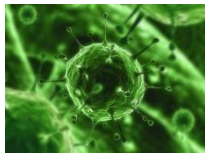
**lipopolysacharidy (TLR4)**



**flagelin (TLR5)**



**ssRNA (TLR7 a TLR8)**

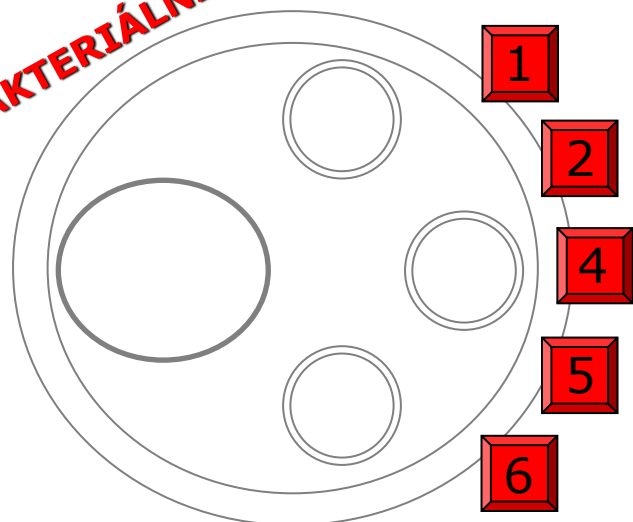


**DNA (TLR 9)**

Intaktní mikroorganismus se většinou skládá z řady PAMPs, které aktivují mnoho PRRs.

Navíc různé PRRs mohou rozpoznávat stejné PAMPs.

**BAKTERIÁLNÍ MOTIVY**

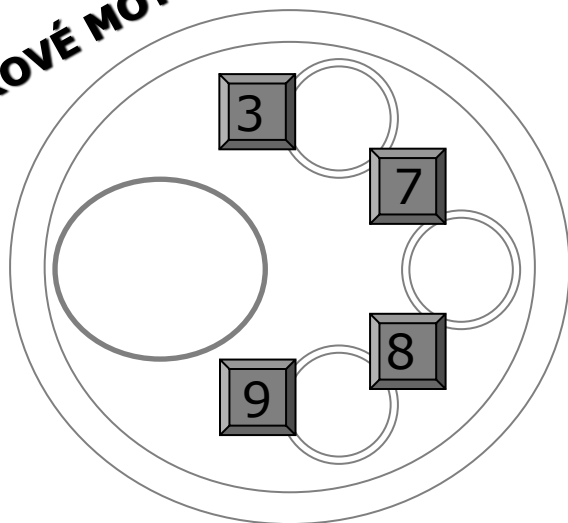


# TLR 1, 2, 4, 5, 6

## 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

# rozdíly mezi vrozenou a získanou imunitou

## 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**



# rozdíly mezi vrozenou a získanou imunitou

## 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*

# rozdíly mezi vrozenou a získanou imunitou

## 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*

# rozdíly mezi vrozenou a získanou imunitou

## 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**

# 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)

# **fagocytyující buňky**

*buňky primárně určené k fagocytóze  
nazýváme*

## **profesionální fagocyty**

**NEUTROFILY**

obrana proti extracelulárním patogenům

**MAKROFÁGY**

obrana proti intracelulárním patogenům

# fagocytyující 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, cídíe 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)

**$\beta_1$ -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 $\alpha$  a  $\beta$ , 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 magocytů prostřednictvím IFN- $\gamma$  a TNF

# myeloperoxidáza

## enzym ze skupiny peroxidáz

- azurofilní granula neutrofilů (3 x více než v lysozimech monocytech)
- 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**

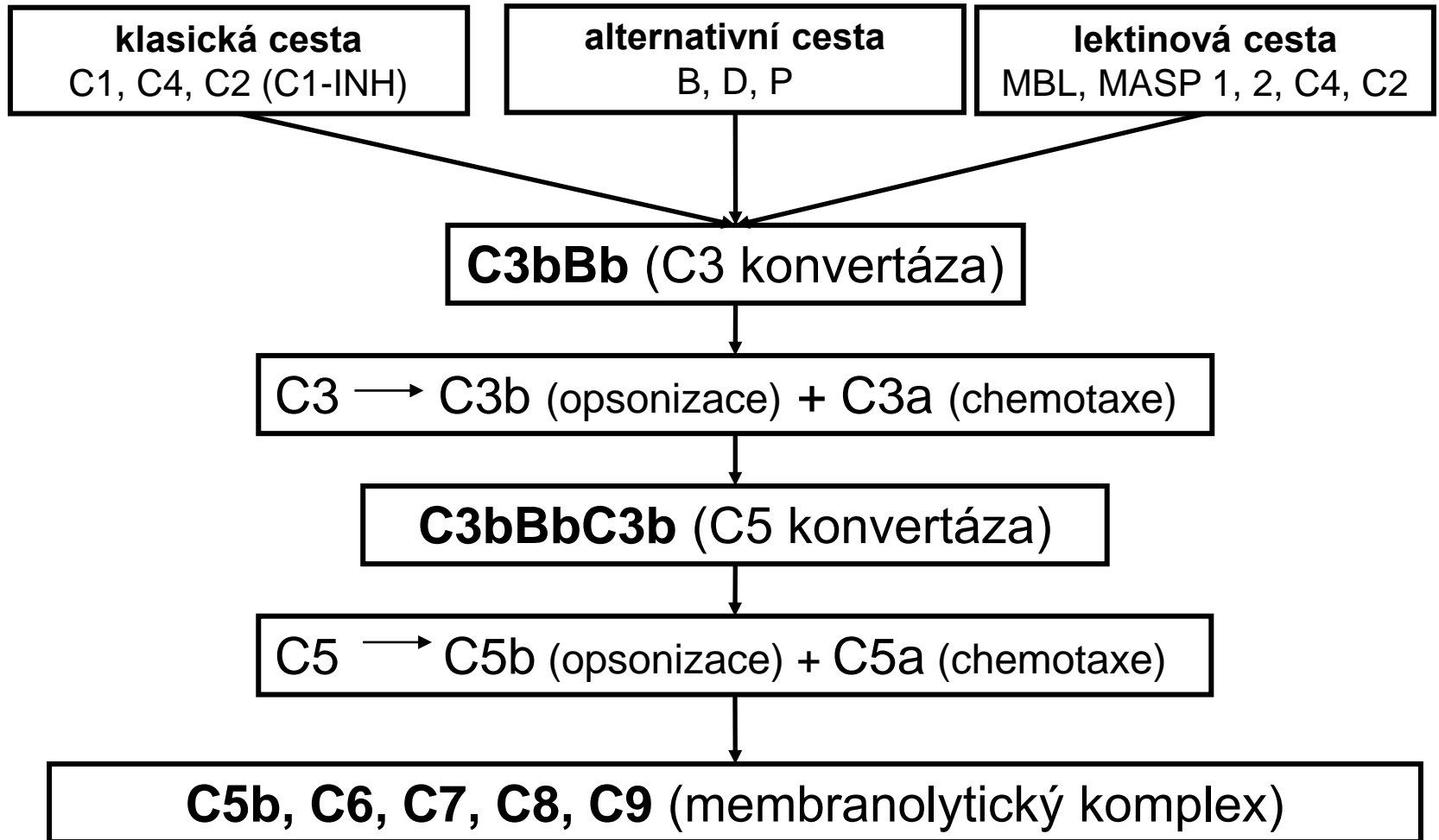
# KOMPLEMENTOVÝ SYSTÉM

soubor kaskádovitě se aktivujících  
sérových proteinů  
reprezentuje lytickou aktivitu  
čerstvého séra

## **INAKTIVACE KOMPLEMENTU**

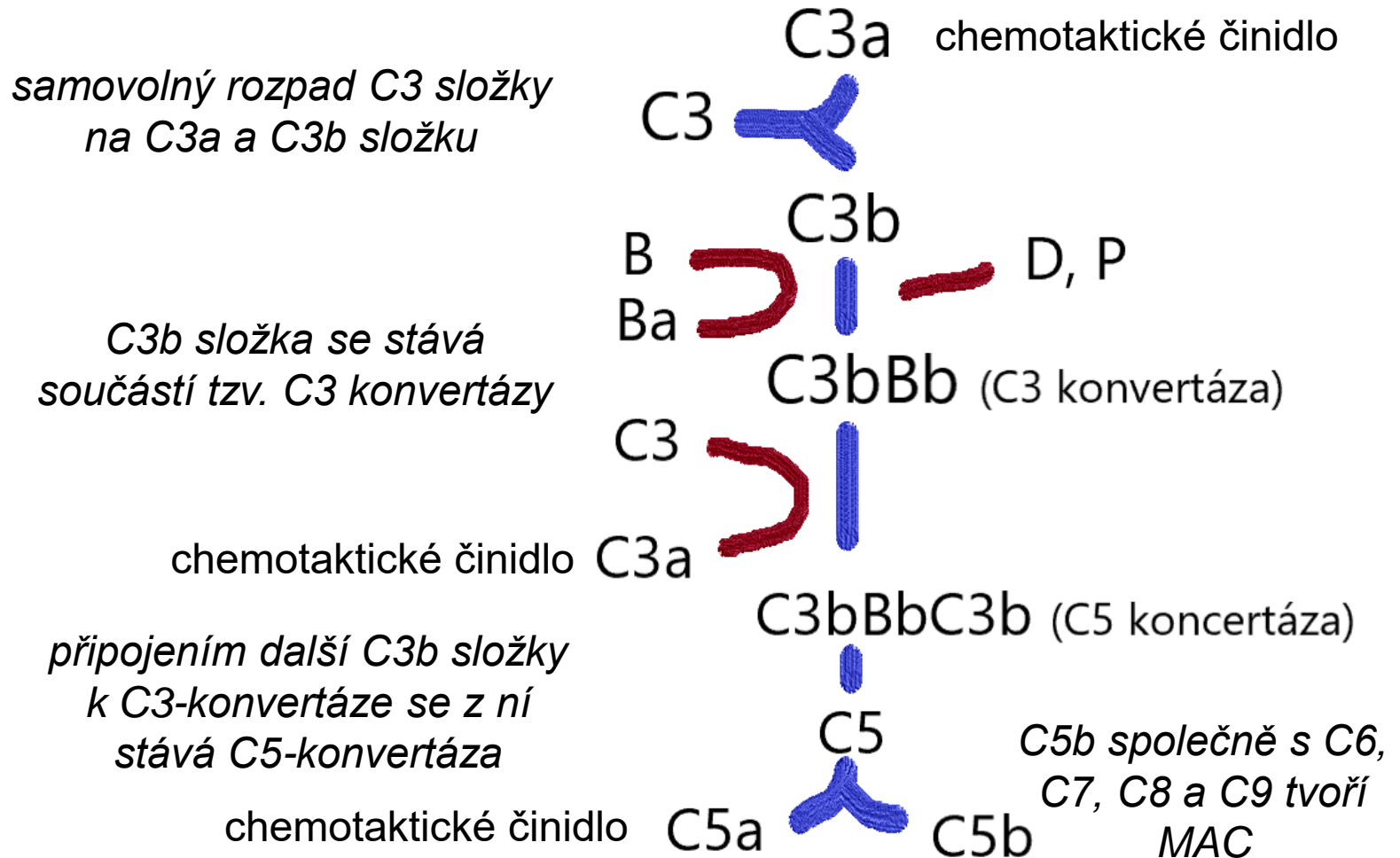
při zahřátí séra na 56°C po dobu 30 min dochází  
k inaktivaci komplementu

# Aktivace komplementu



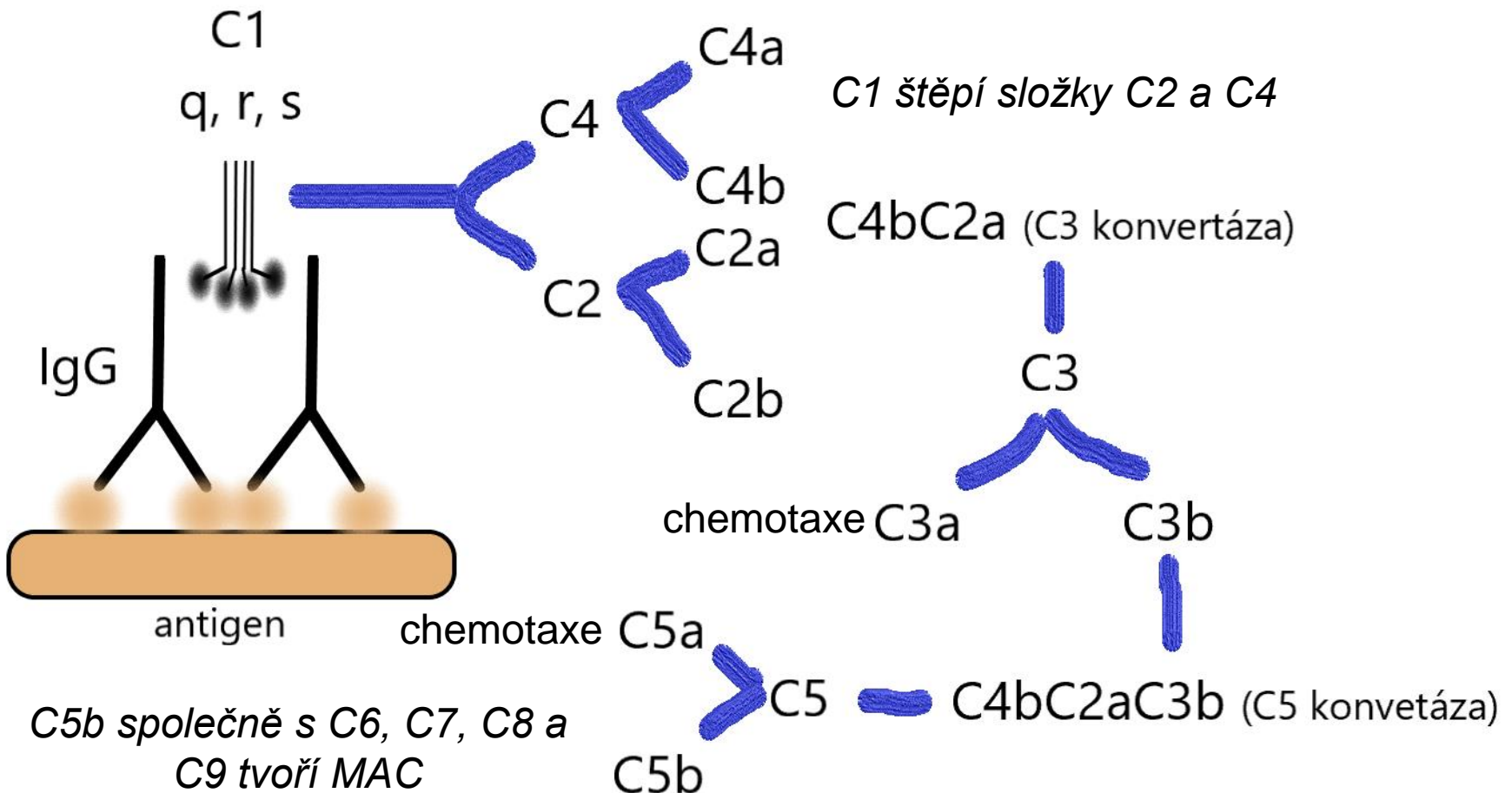


# Alternativní cesta aktivace komplementu



# Klasická cesta aktivace komplementu

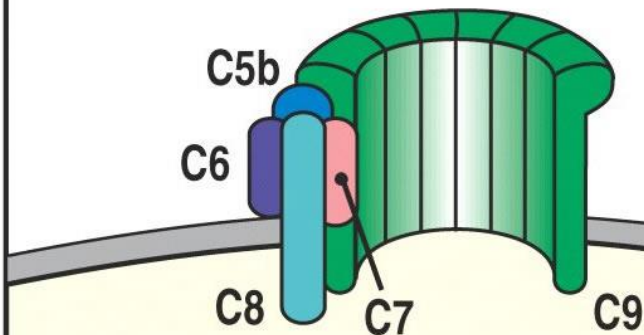
*aktivace C1 složky vazbou na protilátku navázanou na antigen*



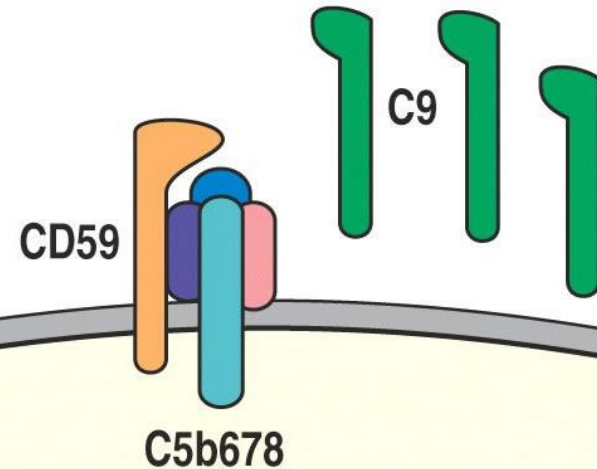
# membranolytický komplex (MAC)

## 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**

váže se na C1r a C1s oddělující je od C1q

Faktor I

štěpí C3b a C4b využívá 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)**

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

# 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)

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

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 (konsumpce), ↓ koncentrace nebo funkce C1-INH

# hereditární angioedém (HAE)

- **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**

# 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- $\alpha$** 
  - celkové zánětlivé příznaky
- **IL-1, TNF- $\alpha$ , 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- $\alpha$
- 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

<b>protein</b>	<b>normální koncentrace (g/l)</b>	<b>reakční čas (h)</b>	<b>vzestup normálních hladin</b>
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)



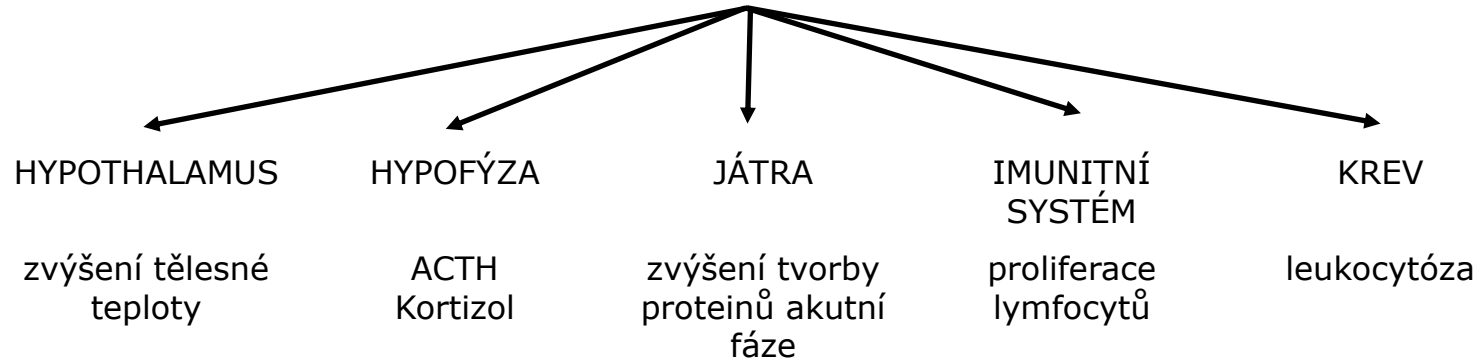
Lokální reakce

(chemoatraktanty, aktivace monocytů a makrofágů, trombocyty)

uvolňování TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, TGF- $\beta$ , 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- $\alpha$  monoklonálními protilátkami anti-TNF- $\alpha$ )