

1. Typy přecitlivělosti dle Coombse a Gella - rozdíly a klinický význam jednotlivých typů.

- podle převládajících efektorových mechanismů rozdělení na humorální (I, II, III) a buněčně zprostředkované (IV)

klasická klasifikace rozděluje imunopatologické reakce na čtyři základní typy:

- typ I – imunopatologické reakce s účastí protilátek IgE
 - nejběžnější, tvorba IgE proti některým antigenům zevního prostředí (pyl, roztoči, potraviny, srst, ...)
 - nevyskytuje se u autoimunitních chorob
 - genetická predispozice (atopie) k tvorbě IgE na neškodné antigeny, několik genů (proteiny imunitních reakcí i molekuly mimo IS)
 - přecitlivělost časného typu – k reakci dochází do několika minut po kontaktu
 - při prvním setkání senzibilizace (stimuluje se diferenciací specifických Th2 klonů a následně B buněk secernujících specifické IgE, které se navážou na vysokoafinní IgE receptory Žírných buněk), po opakovaném setkání dojde k přemostění IgE, agregaci receptorů a uvolnění mediátorů (histamin, heparin) a k tvorbě metabolitů kyseliny arachidonové
 - reakce probíhá buď lokálně (alergická rýma, konjunktivitida, AB, atopická dermatitida) nebo systémově (anafylaktický šok), lokální projevy jsou identické s vypuzením parazita, u systémové reakce se alergeny dostanou do oběhu – Život ohrožující stav (hromadná degranulace bazofilů a mastocytů)
 - důležitý je vliv prostředí – expozice, klima, dieta v kojeneckém věku, infekce (opakované respirační virové infekce způsobují bronchiální hyperreaktivitu), kouření
- typ II – imunopatologické reakce s účastí protilátek IgG a IgM
 - PROTILÁTKY CYTOTOXICKÉ
 - tvoří se protilátky IgG a IgM, mají schopnost aktivovat komplement nebo způsobovat reakci ADCC (na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita), fagocyty a NK buňky mají Fc-receptory, kterými mohou vázat Fc-části protilátek IgG – mohou rozpoznat buňky označené protilátkami a likvidovat je
 - patří sem hlavně transfúzní reakce – protilátky proti povrchovým antigenům erytrocytů, destiček nebo leukocytů, nejvýraznější jsou antigeny krevních skupin (oligosacharidy určující krevní skupiny 0, A, B a AB, v krvi jsou

přirozeně přítomny IgM po proběhlých infekcích, váží se na podobné struktury jako mají krevní skupiny

- hemolytická nemoc novorozenců – způsobená protilátkami pro RhD+ (matka Rh-, dítě Rh+), matka si v prvním těhotenství s Rh+ dítětem vytvoří protilátky, které při dalším takovém těhotenství reagují s krvinkami plodu
- orgánově specifické autoimunitní onemocnění – uplatnění cytotoxických protilátek, reakce namířena proti autoantigenům specifickým pro určitou tkáň
 - autoimunitní cytopenie – trombocyty, granulocyty, erytrocyty
 - Goodpastureův syndrom – bazální membrána glomerulů
 - puchýřnaté choroby kůže (pemphigus) – komponenty kůže
- protilátky blokující nebo stimulační
 - podtyp reakce II, protilátky cílovou strukturu neničí, ale blokují nebo stimulují její funkci, protilátky proti membránovému receptoru, inhibiční efekt nejen u buněk, ale i u solubilních proteinů nebo enzymů
 - stimulační protilátky: Graves-Basedowova choroba
 - inhibiční protilátky: myastenia gravis, perniciózní, hypotyreóza, formy diabetu
 - proti solubilním proteinům: antifosfolipidový syndrom, vaskulitidy, inferilita
- typ III – imunopatologické reakce s tvorbou imunokomplexů
 - Částečně podobné atopiím, podílí se ale protilátky IgG, protilátka a antigen tvoří komplexy -> v závislosti na jejich množství, velikosti a struktuře může dojít místo eliminace fagocyty k ukládání do tkání – IK se potom váží na Fc-receptory fagocytů nebo aktivují komplement – poškozující reakce (neutrofily a žírné buňky)
 - dochází k zánětu, který může přecházet do chronického stavu, reakce může vzniknout i po jednorázovém podání velkého množství antigenu, ke vzniku množství IK ale může dojít až po vytvoření dostatku protilátek (typicky po 10-14 dnech)
 - přechodná IK reakce je fyziologický mechanismus k odstranění infekčních agens, provázejí většinu akutních infekcí (bolesti kloubů a svalů), patologická reakce vzniká, pokud je dávka nadměrná nebo při autoantigenech

- imunokomplexy se často usazují v ledvinách, na povrchu endotelu, v synoviích -> glomerulonefritida, vaskulitida, artritida
- sérová nemoc – po podání xenogenního séra, Arthusova reakce, farmářská plíce
- systémový lupus erythematosus, kryoglobulinémie (IK z patologického a normálního IG), revmatoidní artritida
- imunokomplexy jsou zodpovědné za sterilní následky infekčních onemocnění (poststreptokoková glomerulonefritida nebo karditida s kloubním revmatismem)
- většina IK se rozpadá, když je antigen zlikvidován – u autoantigenů je chronická
- typ IV – imunopatologické reakce oddáleného typu
 - IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE ODDÁLENÉHO TYPU
 - typ lokální reakce závislé na Th1-lymfocytech a makrofágách, v experimentu je zvíře imunizováno intradermálně antigenem ve vhodném adjuvans -> antigenně specifické Th1 buňky, po opakované aplikaci dojde po 24-72 hodinách k charakteristické lokální reakci (prodleva je daná docestováním buněk) – vzniká tvrdý otok kvůli buněčné infiltraci
 - reakce je za fyziologických okolností namířená proti intracelulárním parazitům, patologicky dochází k poškození tkáně až nekróze, při dlouho trvající stimulaci makrofágy splývají do syncytií (obrovské buňky)
 - reakce je podstatou tuberkulinové reakce, využívá se ke zjištění stavu buněčné imunity u nádorové terapie
 - mechanismy jsou zodpovědné za poškozování tkáně během některých infekcí (tuberkulóza, lepra) – tvorba granulomu -> vyskytuje se u sarkoidózy nebo granulomatózních vaskulitid, roztroušená skleróza
 - IMUNOPATOLOGICKÁ REAKCE BUNĚČNÁ CYTOTXICKÁ
 - podobná jako předchozí, ale jsou zapojeny i CD8+ lymfocyty, buňky jsou těmito lymfocyty lyzovány (likvidace infikovaných nebo nádorových buněk)
 - uplatňuje se u virových exantémů a při virových hepatitidách (zodpovědné za poškození tkáně), akutní rejekce u transplantace a autoimunitní thyreoidy
 - kontaktní dermatitida – typicky vyvolaná chemikáliemi, po opakovaném podání dojde k akumulaci Tc a Th1 a k zánětlivé reakci

- typ V – někdy vyčleňován, někdy řazen k typu II (myastenia gravis a Graves-Basedow)

2. Alergická reakce I. typu, podstata, klinické projevy.

- nejběžnější, tvorba IgE proti některým antigenům zevního prostředí (pyl, roztoči, potraviny, srst, ...)
- nevyskytuje se u autoimunitních chorob
- genetická predispozice (atopie) k tvorbě IgE na neškodné antigeny, několik genů (proteiny imunitních reakcí i molekuly mimo IS)
- přecitlivělost časného typu – k reakci dochází do několika minut po kontaktu
- při prvním setkání senzibilizace (stimuluje se diferenciací specifických Th2 klonů a následně B buněk secernujících specifické IgE, které se navážou na vysokoafinní IgE receptory žírných buněk), po opakovaném setkání dojde k přemostění IgE, agregaci receptorů a uvolnění mediátorů (histamin, heparin) a k tvorbě metabolitů kyseliny arachidonové
- reakce probíhá buď lokálně (alergická rýma, konjunktivitida, AB, atopická dermatitida) nebo systémově (anafylaktický šok), lokální projevy jsou identické s vypuzením parazita, u systémové reakce se alergen dostane do oběhu – život ohrožující stav (hromadná degranulace bazofilů a mastocytů)
- anafylaxe – zvýšená permeabilita cév -> pokles TK se všemi následky (otok plic, ischemie mozku, MOFS)
- důležitý je vliv prostředí – expozice, klima, dieta v kojeneckém věku, infekce (opakované respirační virové infekce způsobují bronchiální hyperreaktivitu), kouření
- uhlíkové mikročástice (výfukové zplodiny) mohou zvyšovat alergenní potenciál např. pylů
- terapie: profylaxe, farmaka (antihistaminika, kortikoidy, kromoglykát), hyposenzibilizace (stimulace konkurenční Th1 odpovědi)

3. Reakce přecitlivělosti druhého typu – podstata, klinické projevy.

PROTILÁTKY CYTOTOXICKÉ

- tvoří se protilátky IgG a IgM, mají schopnost aktivovat komplement nebo způsobovat reakci ADCC (na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita), fagocyty a NK buňky mají Fc-receptory, kterými mohou vázat Fc-části protilátek IgG – mohou rozpoznat buňky označené protilátkami a likvidovat je

- patří sem hlavně transfúzní reakce – protilátky proti povrchovým antigenům erytrocytů, destiček nebo leukocytů, nejvýraznější jsou antigeny krevních skupin (oligosacharidy určující krevní skupiny 0, A, B a AB, v krvi jsou přirozeně přítomny IgM po proběhlých infekcích, váží se na podobné struktury jako mají krevní skupiny
 - sérum jedince s krevní skupinou A nese protilátky anti-B a naopak, krevní skupina 0 má anti-A i anti-B a skupina AB nemá žádné protilátky
 - při transferu krvinek A do příjemce B by došlo k navázání protilátek a lýze -> typizace dárce a příjemce
 - existují další znaky, ale proti nim neexistují v séru přirozené protilátky, mohou vzniknout po první transfuzi nebo např. těhotenství -> problém u opakované transfuze
 - stejný mechanismus u novorozenecké neutropenie a trombocytopenie
- hemolytická nemoc novorozenců – způsobená protilátkami pro RhD+ (matka Rh-, dítě Rh+), matka si v prvním těhotenství s Rh+ dítětem vytvoří protilátky, které při dalším takovém těhotenství reagují s krvinkami plodu
 - pasivní imunizace matky protilátkami anti-RhD+ po prvním porodu nebo potratu (protilátky zablokují antigen, nemůže se vázat na BCR)
- orgánově specifické autoimunitní onemocnění – uplatnění cytotoxických protilátek, reakce namířena proti autoantigenům specifickým pro určitou tkáň
 - autoimunitní cytopenie – trombocyty, granulocyty, erytrocyty
 - Goodpastureův syndrom – bazální membrána glomerulů
 - puchýřnaté choroby kůže (pemphigus) – komponenty kůže

PROTILÁTKY BLOKUJÍCÍ NEBO STIMULAČNÍ

- podtyp reakce II, protilátky cílovou strukturu neničí, ale blokují nebo stimulují její funkci, protilátky proti membránovému receptoru, inhibiční efekt nejen u buněk, ale i u solubilních proteinů nebo enzymů
- stimulační protilátky: protilátky proti receptoru pro TSH – Graves-Basedowova choroba
- inhibiční protilátky:
 - myastenia gravis – protilátky proti acetylcholinovému receptoru
 - perniciózní anémie – protilátky proti vnitřnímu faktoru

- hypotyreóza – proti tyreoidálním hormonům
- formy diabetu – proti receptoru inzulinu
- proti solubilním proteinům:
 - antifosfolipidový syndrom – proti kardioplipinu (recidivující aborty, flebotrombózy, TEN)
 - vaskulitidy – ANCA protilátky
 - inferilita – proti spermiím nebo oocytům

4. Imunokomplexový typ přecitlivělosti – podstata, klinické projevy.

- částečně podobné atopiím, podílí se ale protilátky IgG, protilátka a antigen tvoří komplexy -> v závislosti na jejich množství, velikosti a struktuře může dojít místo eliminace fagocyty k ukládání do tkání – IK se potom váží na Fc-receptory fagocytů nebo aktivují komplement – poškozující reakce (neutrofily a žírné buňky)
- dochází k zánětu, který může přecházet do chronického stavu, reakce může vzniknout i po jednorázovém podání velkého množství antigenu, ke vzniku množství IK ale může dojít až po vytvoření dostatku protilátek (typicky po 10-14 dnech)
- přechodná IK reakce je fyziologický mechanismus k odstranění infekčních agens, provázejí většinu akutních infekcí (bolesti kloubů a svalů), patologická reakce vzniká, pokud je dávka nadměrná nebo při autoantigenech
- imunokomplexy se často usazují v ledvinách, na povrchu endotelu, v synoviích -> glomerulonefritida, vaskulitida, artritida
- sérová nemoc – po podání xenogenního séra, Arthusova reakce, farmářská plíce
- systémový lupus erythematoses, kryoglobulinémie (IK z patologického a normálního IG), revmatoidní artritida
- imunokomplexy jsou zodpovědné za sterilní následky infekčních onemocnění (poststreptokoková glomerulonefritida nebo karditida s kloubním revmatismem)
- většina IK se rozpadá, když je antigen zlikvidován – u autoantigenů je chronická

5. Reakce oddálená – pozdní přecitlivělost – podstata, klinické projevy.

IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE ODDÁLENÉHO TYPU

- typ lokální reakce závislé na Th1-lymfocytech a makrofázích, v experimentu je zvíře imunizováno intradermálně antigenem ve vhodném adjuvans -> antigenně specifické Th1

buňky, po opakované aplikaci dojde po 24-72 hodinách k charakteristické lokální reakci (prodleva je daná docestováním buněk) – vzniká tvrdý otok kvůli buněčné infiltraci

- reakce je za fyziologických okolností namířená proti intracelulárním parazitům, patologicky dochází k poškození tkáně až nekróze, při dlouho trvající stimulaci makrofágy splývají do syncytií (obrovské buňky)
- reakce je podstatou tuberkulinové reakce, využívá se ke zjištění stavu buněčné imunity u nádorové terapie
- mechanismy jsou zodpovědné za poškozování tkáně během některých infekcí (tuberkulóza, lepra) – tvorba granulomu -> vyskytuje se u sarkoidózy nebo granulomatózních vaskulitid, roztroušená skleróza

IMUNOPATOLOGICKÁ REAKCE BUNĚČNÁ CYTOTOXICKÁ

- podobná jako předchozí, ale jsou zapojeny i CD8+ lymfocyty, buňky jsou těmito lymfocyty lyzovány (likvidace infikovaných nebo nádorových buněk)
- uplatňuje se u virových exantémů a při virových hepatitidách (zodpovědné za poškození tkáně), akutní rejekce u transplantace a autoimunitní thyreoitidy
- kontaktní dermatitida – typicky vyvolaná chemikáliemi, po opakovaném podání dojde k akumulaci Tc a Th1 a k zánětlivé reakci

REAKCE NA CIZÍ TĚLESO

- neantigenní cizorodý materiál, implantáty vyvolávají reakci v závislosti na biokompatibilitě
- silikóza, azbestóza, berylióza

6. IgE - význam v imunopatologických stavech.

IMUNOPATOLOGICKÁ REAKCE I. TYPU

- nejběžnější typ, tvorba IgE proti některým antigenům zevního prostředí (pyl, roztoči, potraviny, srst, ..)
- jediná imunopatologická reakce, která není u autoimunitních chorob
- atopik – jedinec, který na neškodné antigeny reaguje tvorbou IgE, genetická predispozice (atopie)
- po prvním setkání dochází k senzibilizaci (podobné reakce jako při mnohobuněčných parazitech), stimulace diferenciací Th a následně B-lymfocytů, které secernují pod vlivem cytokinů IL-4, IL-5 protilátky IgE

- IgE se váže na vysokoafinní receptory na žírných buňkách a bazofilech, při opakovaném setkání může dojít k přemostění IgE, agregaci receptorů a okamžitému uvolnění mediátorů (histamin, heparin) + tvorba metabolitů kyseliny arachidonové

7. Zastoupení a funkce buněčných elementů v alergické reakci, mediátory alergické reakce.

EOZINOFILNÍ GRANULOCYTY

- 1-3 % leukocytů, obsahují cytoplazmatická granula
- důležitá úloha při alergických reakcích I. typu (fagocytují komplex antigen-protilátka) a ochrana proti parazitům (vypuštění poškozujících látek z granul)
- granula – fosfatázy, peroxidázy, bazické proteiny

MASTOCYTY (žírné buňky)

- diferencují se z prekursorů v kostní dřeni, jsou podobné bazofilům
- rozlišují se dva typy – pojivové a slizniční – diferencují se zřejmě vlivem mikroprostředí
- fyziologicky obrana proti parazitům a regulátory imunitní odpovědi, patologicky při časných reakcích přecitlivělosti
- mají vysokoafinní receptor pro IgE, po vazbě multivalentního antigenu, dojde k agregaci a degranulaci
- granula – hydrolytické enzymy, proteoglykany (heparin, chondroitinsulfát), biogenní aminy (histamin, serotonin)
- metabolity kyseliny arachidonové

BAZOFILY

- považovány za cirkulující formu žírných buněk, zdá se ale, že jsou to terminálně diferencované buňky, a ne předchůdci tkáňových mastocytů (kterým jsou ale funkcemi a výbavou velmi podobné)
- zodpovědné za vznik anafylaktického šoku

Th2 LYMFOCYTY

- řídí diferenciaci B buněk na plasmocyty produkující IgE

MEDIÁTORY:

- histamin

- vazodilatace (zvýšení produkce hlenu), bronchokonstrikce, působí na hladkou svalovinu (vypuzení parazita – peristaltika, kašel)
- hydrolytické enzymy – chondroitinsulfát, heparin
- biogenní aminy – histamin, serotonin
- metabolity kyseliny arachidonové: leukotrieny, prostagladnin PGD2
- cytokiny: TNF, TGF-beta, IL-5, IL-6, IL-4
 - TNF aktivuje fagocyty, TGF-beta napomáhá hojení poškozené tkáně
 - IL-5 stimuluje eozinofily, IL-6 podporuje produkci IG, IL-4 rozhoduje o diferenciaci Th

8. Sezónní a perzistentní alergická rhinitida - příčina, projevy, léčba

- zánětlivé onemocnění sliznice nosní způsobené imunopatologickou reakcí predisponovaného jedince na antigen zevního prostředí, má typické postexpoziční projevy:
 - kýchání, vodnatá rýma, pocit ucpaného nosu, pálení a svědění sliznic nosohltanu a očí
- Časté onemocnění, postihuje 10-30% dětí a dospělých, prevalence s trvalým vzestupem zejména v industriálních oblastech a velkoměstech, představuje výraznou socioekonomickou zátěž pro společnost
- alergeny: pyly (kvetoucí stromy, trávy, plevele), roztoči, srst zvířat, plísňe, ...
- dělení:
 - podle doby příznaků: intermitentní a perzistující
 - podle tíže příznaků: lehká a těžká (ovlivňuje aktivity běžného života, spánek a výkonnost)
- atopická vloha -> senzibilizace (priming a paměťová stopa) -> expozice (Th2 mediovaná reakce) – plasmocytom produkuje IgE a eozinofil působí lokální poškození sliznice
- diagnostika: anamnéza!, skin PRICK test, hladina IgE (ELISA)
 - odlišení od akutní infekce, chronické nealergické rýmy, medikamentózní rýmy, ..
- terapie: omezení expozice, nefarmakologické postupy, alergenová imunoterapie, farmakoterapie
 - antihistaminika (bisulepin, promethazin, cetirizin, loratadin, levocetirizin, desloratadin, levokabastin, azelastin)
 - antileukotrieny (montelukast)
 - dekonjestanty (loratadin+pseudoefedrin, xylometazolin, oxymetazolin)
 - kromony (kromoglykát)

- intranazální kortikosteroidy (flutikason propionát, furoát, beklometason, budesonid)
- kombinované přípravky (flutikason furoát + azelastin)

9. Astma bronchiale alergické - dělení, klinické projevy, léčba

- chronické zánětlivé záchvatovité onemocnění s bronchiální hyperreaktivitou a reverzibilní bronchokonstrikcí
- prevalence 1-18% (hlavně vyspělé země), nejčastější chronické onemocnění dětí, podíl mají dědičné faktory a vlivy zevního prostředí
- klasifikace
 - dle stupně kontroly: kontrolované, částečně kontrolované, nekontrolované
 - dle tíže: intermitentní, lehké perzistující, středně těžké perzistující a těžké perzistující
- převaha typu Th2 -> zmnožení eozinofilů, bazofilů, sekrece cytokinů, ..., důsledkem chronického zánětu vzniká bronchiální hyperreaktivita a reverzibilní obstrukce DC
- projevy: kašel, dušnost, únava, bolest na hrudi, pískoty, nekvalitní spánek
- diagnostika: anamnéza, funkční vyšetření plic, FENO, doplňkové metody
 - funkční vyšetření: spirometrie – FEV1/FVC<75%, FEV1<80%, bronchodilatační (salbutamol, ipratropium) a bronchokonstrikční (metacholin) test
 - odlišení od CHOPN, pneumotoraxu, ORL příčin, embolie, ..)
- terapie: nefarmakologická, farmakologická:
 - úlevová (SABA, SAMA, methylxantiny)
 - kontrolující (inhalační kortikosteroidy, LABA, LAMA, antileukotrieny, methylxantiny, systémové kortikoidy, biologická léčba)
- terapie exacerbace:
 - odstranit spouštěč
 - oxygenoterapie (O2 průtokem 4-6l/min)
 - parenterální terapie – i.v. hydrokortizon (200mg) , teofylin (40 mg)
 - inhalační terapie (salbutamol, Berodual, ipratropium)
 - laboratoř (ABR, KO, kultivace stěru a sputa)
 - podpůrná terapie: mukolytika, krystaloidy, ...

10. Anafylaktická reakce, příčiny, projevy, léčba

- akutní náhle vzniklý, potenciálně smrtelný multisystémový syndrom vycházející z náhlého vyplavení mediátorů a chemokinů žírných buněk a bazofilů na podkladě vystupňované imunopatologické reakce
- anafylaktoidní reakce – klinicky shodná s anafylaktickou, ale imunopatologického podkladu
- může vznikat na podkladě imunopatologické reakce I, II a III typu, nejčastější je časná s IgE
- vyvolávací faktory: expozice alergenů, námaha
- příznaky:
 - lokální: pruritus, erytém, urtika, edém, rýma, chrapot, kašel, dušnost, nauzea, bolesti břicha, vomitus, bledost, tachykardie, hypotenze, centralizace, renální kolika, spasmy, anxieta, neklid, cefalea, poruchy vědomí
 - systémové: vystupňování lokálních projevů -> šok a kardiální a respirační selhání
- diagnostika: klinický obraz + anamnéza – ostatní vyšetření ex-post
 - akutní nástup kožních a slizničních příznaků + nejméně jeden další příznak: porucha dýchání, pokles TK
 - dva a více znaků nastupujících po expozici: postižení kožního krytu a sliznic, porucha dýchání, pokles TK nebo známky selhání
 - dlouhotrvající symptomy GIT
 - pokles TK u P vystaveného již známému alergenů
 - ex-post vyšetření: skin PRICK test, provokační test, hladina histaminu a jeho metabolitů
- terapie: (ABCD)
 - adrenalin – bez KI (vazokonstrikce, iono+, dromo+, potlačení bronchokonstrikce)
 - intramuskulárně, dávka 0,01 mg/kg, max 0,5 mg
 - další dávka po 5 minutách
 - autoinjektory: pro děti 0,15 mg, pro dospělé a děti nad 30 kg 0,3 mg
 - antihistaminika
 - i.v. bisulepin, p.o. levocetirizin, desloratadin, bilastin
 - kortikosteroidy
 - i.v. hydrokortizon 200 mg, methylprednison 40 mg
 - oxygenoterapie 6-8l/min
 - bronchodilatancia – salbutamol, Berodual, syntofylin

11. Léková alergie - projevy, léčba

- škodlivý, nezamýšlený a nechtěný následek podání léku v dávkách užívaných v rámci preventivních, diagnostických a léčebných výkonů
- patří mezi NÚ skupiny B (bizzare) – neočekávané
 - léková intolerance – nezamýšlený následek bez nálezu abnormality metabolismu, exkrece nebo biologické dostupnosti při normální dávce
 - idiosynkrazie – abnormální a nezamýšlená reakce kvůli změnám metabolismu, exkrece nebo biologické dostupnosti, často geneticky podmíněná
 - léková alergie – abnormální a nezamýšlená reakce zapříčiněná imunopatologickými mechanismy (specifické IgE, specifické T-lymfocyty)
 - pseudoalergická reakce (anafylaktoidní reakce) – přímé vyplavení mediátorů bez účasti imunopatologických mechanismů
 - nespecifická aktivace Žírných buněk a bazofilů (opioidy, kontrasty, vankomycin)
 - akumulace bradykininu
 - aktivace komplementu
 - porušení metabolismu arachidonové kyseliny
 - bronchospasmus navozený přímým účinkem léčiva
- klasifikace
 - Časná (1-6 hodin) – urtika, edémy, rýma, bronchospasmus, nauzea, vomitus, anafylaxe; IgE mediovaná
 - pozdní – urtika, vaskulitidy, epidermolýza, postižení vnitřních orgánů; aktivace T-lymfocytů
- patofyziologie:
 - haptenová teorie – irreverzibilní vazba léčivo-protein = antigen
 - přímá aktivace T-lymfocytů
 - silná genetická vazba – karbamazepiny u Číňanů
 - vliv virových infekcí
- příznaky: jako u anafylaxe

- diagnostika: anamnéza, kožní test, provokační test lékem (CAVE – pouze v zařízeném zařízení!), biologické testy (lékově specifické IgE)
- terapie – odstranění expozice, individuální preventivní opatření, desenzitace léky (pokud není alternativa)

12. Potravinová alergie - projevy, léčba

- nežádoucí reakce způsobená konzumací potravin s prokázanou imunopatologickou reakcí
 - mediovaná IgE – orální alergický syndrom, urtika, angioedém, anafylaxe, AB
 - mediovaná IgE + buněčná složka – atopická dermatitida, eozinofilní onemocnění GIT
 - buněčná složka
- nejčastější důvod anafylaktické reakce dospělých
- 2-5% dospělých, 8% dětí - rozvoj v dospělosti má vyšší riziko závažné reakce
- predisponující faktory: pylová alergie a další jednotky, latex, rozpouštědla, expozice klíšťatům, změny dietního režimu
- projevy: kašel, svědění nosu, kýčání, zčervenání, svědění, vyrážka, edém, slzení, zvracení
- orální alergický syndrom – kontaktní forma alergie vázaná na zkříženou reaktivitu potravy a pylů, nejčastější forma
 - pálení a svědění úst, otok rtů, rýma, kašel – minuty po konzumaci
 - pyl břízy x syrová jablka, hrušky, třešně, mrkev, celer, brambory
 - pyl ambrózie x meloun, banány
 - pyl pelyňku x syrový celer
- alergen: většinou proteiny – ryby, plody moře, buráky (velmi často anafylaxe), mléko, vejce, pšeničná mouka
 - zkřížená reaktivita: pektin x jablko, želatina x červené maso, karmínová červeň x korýši
- speciální typy:
 - na potravinách závislá námahou indukovaná anafylaxe
 - alergie na potraviny pracovníků v potravinářství (ryby, mlýny, moštárny)
 - potravinová alergie vázaná na latex – avokádo, banány, kiwi, rajčata
 - pozdní alergická reakce na červené maso – po kousnutí klíštětem
- diagnostika: anamnéza, kožní PRICK test, specifické IgE v séru, diagnostická dieta, expoziční test
- terapie:

- akutní – adrenalin i.m. 0,01 mg/kg (max 0,5 mg) po 5 minutách + antihistaminika, kortikosteroidy, oxygenoterapie, bronchodilatancia
- eliminační dieta, vybavení záchranným balíčkem, profylaktická farmakologická terapie, specifická alergenová imunoterapie, anti-IgE terapie

13. Potravinové intolerance (histaminová, laktózová), projevy, léčba

- obtíže způsobené poruchou trávení nebo metabolismu dané potraviny
- symptomatika může imitovat projevy potravinové alergie: gastroezofageální reflux, GIT infekce, nedostatek specifických trávicích enzymů, ...
- závislost na množství požití potraviny, stejné projevy po každé konzumaci určité potraviny
- nejčastější potravinové intolerance:
 - deficit střevní laktázy (vrozený x postinfekční)
 - malabsorpce fruktózy
 - deficit alkoholdehydrogenázy
 - přímá histaminoliberace (potraviny s vysokou koncentrací histaminu)

HISTAMINOVÁ INTOLERANCE

- nepoměr mezi přísunem a odbouráváním histaminu v těle (zvýšený příjem nebo tvorba, snížené odbourávání diaminoxidázou)
 - enzym DAO je produkován v buňkách GIT, snížená produkce může být přechodná
- projevy: břišní dyskomfort, bolesti hlavy, závratě, nauzea, zvracení, kožní projevy, dušnost, otoky sliznic, arytmie, tachykardie, změny chování
- léčba:
 - nízkohistaminová dieta (problematické – fermentovaná a konzervovaná jídla: víno, pivo, sýry, uzeniny, rajčata, čokoláda) – čerstvé potraviny, histamin stoupá se skladováním
 - doplňky s enzymem DAO (Daosin)

LAKTÓZOVÁ INTOLERANCE

- neschopnost organismu strávit mléčný cukr, přirozený vývoj dospělého života, CAVE nezaměňovat s alergií na mléko
- příčinou je částečné nebo úplné chybění laktázy – nestrávený cukr rozkládají střevní bakterie -> dráždění tlustého střeva s nadýmáním, kolikou, průjmem a zvracením
 - další projevy: atopické ekzémy, nechutenství, pyróa, břišní dyskomfort

- dělení:
 - vrozená – již při kojení, velmi silné příznaky (až dehydratace), důvodem je nevyzrálost systému, většinou se spontánně upraví
 - prvotní – genetický podklad úbytku enzymu
 - druhotná – u lidí původně tolerantních, po celiakii, zánětech střev, po ATB
- terapie: eliminační dieta

14. Alergie na jed blanokřídlého hmyzu, projevy, léčba

- 1-3% populace
- projevy:
 - lokální reakce: bolestivý zarudlý otok, může se šířit, přetrvává několik dní, kopřivka a svědění
 - systémová reakce (několik minut až hodin): edémy kůže a krku, svědění kůže a urtika, chrapot, dušnost, kýchání, rýma, návaly horka, zrudnutí kůže, tachykardie, nauzea, zvracení, průjem, pokles TK, poruchy vědomí, zástava dechu
 - reakce se po každém dalším bodnutí mohou zhoršovat
- diagnostika: anamnéza, kožní PRICK test, průkaz IgE (za 6 týdnů)
- terapie: snížení expozice, záchranný balíček (adrenalin v autoinjektoru, antihistaminikum, kortikosteroid, inhalační léky), alergenová imunoterapie
- zkřížená alergie:
 - včela – sršeň – slabá
 - včela – vosa – slabá
 - vosa – sršeň - silná

15. Imunodeficitní stavy- rozdělení, diferenciální diagnostika.

- stavy charakterizované zvýšenou náchylností k infekcím
- podle příčiny se dělí na primární a sekundární
 - primární jsou způsobeny vrozenými poruchami genů pro důležité proteiny, poměrně vzácné, pomáhají pochopení fungování imunity
 - sekundární jsou získané v průběhu života a jsou důsledkem působení vnějších nebo vnitřních faktorů (onemocnění jiného systému s dopadem na IS), velmi časté
- podle postižené složky je lze dělit na poruchy antigenně specifické imunity a nespecifické imunity

- první skupina – defekty protilátkové, poruchy T-lymfocytů nebo kombinované ID
- druhá skupina – poruchy fagocytárního systému, komplementu a dalších složek
- některé poruchy IS nemusí způsobovat sníženou odolnost k infekcím, ale autoimunitní choroby, lymfoproliferativní nebo alergické, defekt může být kompenzován jinými mechanismy
- zvýšená náchylnost k infekcím se může objevit i u jiných chorob (např. porušení přirozených bariér)

16. Syndrom těžké kombinované imunodeficiency - příčiny, klinické projevy.

- skupina nejzávažnějších chorob, forma primární imunodeficiency
- projevují se záhy po narození těžkými infekcemi (viry, intracelulární nebo oportunní mikroorganismy), těžké reakce po očkování živými vakcínami
- bez léčby děti umírají do jednoho roku věku
- molekulární podstata je značně heterogenní a počet poruch narůstá, někdy bývá řazen i diGeorgův syndrom
- dělení:
 - porucha adenosin-deaminázy (ADA)
 - dědí se autozomálně recesivně, absence nebo dysfunkce enzymu vede k akumulaci produktů metabolismu purinů, které jsou toxické pro časně thymocyty, a k těžké lymfopenii T
 - SCID T-B-
 - vyznačuje se absencí B i T lymfocytů a dědí se autozomálně recesivně, zachovány jsou pouze NK-buňky
 - molekulová podstata je heterogenní: deficit rekombinázy RAG2 (enzym zodpovědný za přeskupování genů při vzniku TCR a BCR), porucha exprese receptoru pro IL-7
 - SCID T-B+
 - absence T-lymfocytů a NK buněk, B-lymfocyty jsou zachovány

- asi 60% všech SCID, 70% vázaná na X chromozom (mutace receptoru pro IL-2 + další cytokiny), 30% autozomálně recesivní (porucha kinázy Jak-3, receptor pro cytokiny)
- retikulární dysgeneze
 - velmi vzácné onemocnění, postihuje už kmenovou buňku -> blok vývoje myeloidních buněk i lymfocytů

17. Vrozené imunodeficity - rozdělení, příčiny, klinické projevy.

- postihují 2x častěji chlapce – řada chorob je vázaná na X chromozom
- molekulární podstat je objasněna asi u 100 ID, určitý fenotyp může být způsobem poruchou různých genů a porucha jednoho genu může mít různý fenotyp (v závislosti na podmínkách)
- defekty jsou značně variabilní: bodové mutace, delece, posttranslační poruchy
- defekty vedou k absenci nebo dysfunkci určité molekuly (receptor, signální protein, enzym, strukturální proteiny), pokud jsou důležité pro vývoj -> absence celé linie

PROTILÁTKOVÉ ID

- poruchy B-lymfocytů a tvorba protilátek, funkce T-lymfocytů jsou zachovány
- pacienti trpí zejména infekcemi z opouzdřených mikrobů
 - agamaglobulinémie vázaná na X chromozom (XLA)
 - první popsána, pacienti nemají žádné B-lymfocyty a chybějí protilátky všech tříd
 - mutace v genu pro proteinkinázu Btk (signalizace přes BCR)
 - selektivní imunoglobulinové defekty
 - částečné nebo úplné chybění některých izotypů IG
 - nejrozšířenější u nás je deficit IgA – jeho úlohu na sliznicích může částečně převzít IgM, v dýchacích cestách IgG -> postižení nemusí mít žádné příznaky
 - trpí zvýšeným výskytem respiračních onemocnění, alergiemi, možná autoimunitami a nádory
 - selektivní deficity podtřídy IgG

- vyskytují se buď samostatně nebo v kombinaci s IgA
- přechodná hypogamaglobulinémie v dětství
 - odraz opožděného nástupu tvorby IgG – chráněn mateřskými IgG a umí produkovat IgM, spontánně se upraví
- běžná variabilní ID (CVID)
 - označuje se jako získaná hypogamaglobulinémie dospělých – manifestace v dospělosti, porucha tvorby IgA a IgG, zcela chybí, IgM variabilní

BUNĚČNÉ ID

- dělení na těžké kombinované ID (viz otázka 16) a funkční poruchy T-lymfocytů
- funkční poruchy T-lymfocytů (normální nebo snížený počet, funkční anomálie)
 - poruchy v antigenní prezentaci (syndrom holých lymfocytů)
 - defekty exprese HLA I nebo II, pacientům téměř chybí CD4+ a mají velmi málo CD8+
 - skupina aktivačních poruch T-lymfocytů
 - poruchy v molekulách zodpovědných za aktivaci buněk
 - Časté autoimunitní onemocnění, průjemová onemocnění
 - syndrom hyper IgM
 - porucha izotypového přesmyku -> náchylnost k virovým, bakteriálním a oportunním infekcím, poškození krevních elementů
 - Wiskott-Aldrichův syndrom
 - ekzém, ID a trombocytopenií (fatální krvácení)
 - chybný produkt genu WAS (signalizace)
 - Chédiak-Higashiho syndrom
 - ID a parciální albinismus, defekt cytotoxických lymfocytů a NK buněk
 - Omennův syndrom

- infiltrace kůže a sliznic aktivovanými lymfocyty -> erythrodermie, alopecie, průjmy
- familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza
 - maligní proliferace aktivovaných T buněk a hemofagocytóza
- lymfoproliferativní syndrom vázaný na chromozom X (EB virus)
 - maligní lymfoproliferace, hemofagocytóza a hypogamaglobulinémie
- familiární lymfoproliferativní syndrom s autoimunitou

PROTILÁTKOVÉ A BUNĚČNÉ ID

- syndrom hyperimmunoglobulinémie IgE (infekce SA a Candida albicans)
- syndrom hyperimmunoglobulinémie IgD (horečky, uzlinový syndrom a vysoké zánětlivé parametry a produkce IL-6)
- mukokutánní kandidóza
- ataxia teleangiectasia (mozeček a malé cévy – zvýšená lomivost chromozomů)

PORUCHY FAGOCYTÓZY

- infekce stafylokoky, enterobakteriemi, plísněmi a mykobakteriemi
- poruchy v počtu:
 - Kostmannův syndrom (vrozená agranulocytóza)
 - cyklická neutropenie (3-týdenní cykly)
 - retikulární dysgeneze
 - glykogenóza typu IIb
- poruchy ve funkcích:
 - chronická granulomatózní choroba (defekt v tvorbě ROI -> granulomy)
 - tesaurismózy (deficit lysozomálních degradačních produktů), osteopetróza (uzávěr kostních dutin -> slepota, hluchota, pancytopenie)
 - LAD I (defekt adheze leukocytů), LAD II

PORUCHY KOMPLEMENTU

- popsané jsou poruchy všech složek, vesměs vzácné poruchy
- poruchy C1-4 se projeví jako imunokomplexové choroby
- poruchy C3 a C6-9 mohou být asymptomatické (infekce neisseriemi)
- deficit C1-inhibitoru je závažný -> gereditární angioedém

- poruchy v receptorech pro komplement – LAD I, paroxysmální noční hemoglobinurie

18. Získané imunodeficity - rozdělení, příčiny, klinické projevy.

- velmi časté, způsobeny poškozením přirozených obranných mechanismů (popáleniny, polytraumata) nebo jednotlivých složek IS
- v rozvojových zemích je nejčastější podvýživa a AIDS, u nás jsou to metabolické choroby (DM, urémie), imunosupresivní a cytostatická terapie, poruchy výživy, alkoholismus, věk, chronický stres s expozice RF
- lze je dělit na protilátkové, buněčné, kombinované, fagocytární a komplementové, často jde o kombinace

PROTILÁTKOVÉ ID

- ztráty (střevní lymfangiektázie, nefrotický syndrom) nebo poruchy syntézy (imunosuprese, malignity – leukémie, myelom)

BUNĚČNÉ ID

- přechodné snížení po zarděnkách, spalničkách a lymfotropních virózách
- AIDS – virus HIV1 nebo 2 – infikuje CD4+ lymfocyty, makrofágy a CNS, váže se na receptor CD4, buňku po replikaci zahubí -> šíření infekce
 - akutní fáze – flu-like syndrom, přechodné snížení CD4+
 - asymptomatická fáze – normalizace CD4+, pokles viru, po několika týdnech, postupně dochází k úbytku CD4+, může trvat několik let
 - symptomatická fáze – poruchy imunity – infekční onemocnění, roste počet částic, klesá CD4+
 - konečná fáze – CD4+ = 0, oportunní infekce, smrt
 - není účinná terapie – HAART, imunoterapie, vakcinace

KOMBINOVANÉ ID

- u dětí, které jsou intrauterinně nebo perinatálně nakaženy HIV
- pacienti s metabolickými chorobami v pokročilém stádiu DM a selhání ledvin
- nutriční faktory (těžká podvýživa, choroby GIT, AN, alkoholici)
- OPSI – overwhelming postsplenectomy infection, až sepse z opouzdřených patogenů

PORUCHY FAGOCYTÓZY

- sekundární neutropenie – poruchy produkce myeloidních buněk ve dřeni (imunosuprese, cytostatika, toxiny), destrukce autoprotilátkami, splenomegalie
- Časté u metabolických chorob a myeloproliferativních onemocnění

PORUCHY KOMPLEMENTU

- vyčerpání (imunokomplexové choroby, sepse) nebo porucha syntézy (závažné jaterní postižení, záchvaty hereditárního angioedému – snížení C4)

19. Možnosti kauzální a symptomatické léčby imunodeficitních stavů.

KAUZÁLNÍ LÉČBA

- transplantace kmenových buněk (autologní, alogenní)
 - jen u některých závažných vrozených, geneticky podmíněných poruch IS, neléčené by vedly ke smrti
 - transplantace od zdravého dárce
 - komplikace: infekce, GvHD
 - získání buněk: punkce k kyčelní lopaty, pupečnicková krev (odběr z placenty po porodu), z periferní krve (působením GM-CSF, pozitivní selekce CD34+)
 - závažné autoimunity
- genová terapie (zatím velmi okrajově)
 - vnesení funkčního genu pomocí vektoru do kmenových buněk P, použití u ADA
 - problémem je nalezení účinných vektorů

SUBSTITUČNÍ LÉČBA

- náhrada chybějícího produktu IS, u protilátkových poruch imunity, některé komplementové ID a deficity cytokinů
- autologní transplantace kmenových buněk po onkoterapii
- intravenózní IG – z plazmy dárců, zpracování; C1-inhibitor – z plazmy; substituce EPO

NESPECIFICKÁ IMUNOSTIMULAČNÍ LÉČBA

- produkty IS nebo rekombinantní
- cytokiny – hlavní regulátory IS, mnoho problémů v terapii, předpokládá se rozmach
- thymové hormony – stimulační účinky na thymocyty (thymostimulin), u sekundárních ID při nádorech, v současnosti výroba syntetických
- bakteriální lyzáty a extrakty – stimulace TLR

SPECIFICKÁ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBA

- vakcinace, pasivní imunizace

20. Imunostimulátory a jejich klinický význam.

NESPECIFICKÁ IMUNOSTIMULAČNÍ LÉČBA

- produkty IS nebo rekombinantní, syntetické x bakteriální
- cytokiny – hlavní regulátory IS, mnoho problémů v terapii, předpokládá se rozmach
 - INF-gama, alfa a beta, EPO, G-CSF, GM-CSF, IL-2
- thymové hormony – stimulační účinky na thymocyty (thymostimulin), u sekundárních ID při nádorech, v současnosti výroba syntetických
- levamisol, Isoprinosin – omezené využití
- bakteriální lyzáty a extrakty – stimulace TLR, makrofágů a nespecifické tvorby protilátek
- transfer faktor – upravené lyzáty lidských nebo zvířecích leukocytů, komplexní necharakterizované složení
 - aktivuje lymfocyty, zvýší jejich proliferaci a tvorbu cytokinů, aktivace fagocytů a chemotaxe PMN a monocytů
 - onemocnění se sníženým počtem T-buněk
 - preparáty Imunor a Immodin, problémová registrace

SPECIFICKÁ IMUNOSTIMULAČNÍ LÉČBA

- aktivní imunizace – viz ot. 25
- pasivní imunizace
 - přirozená při přestupu mateřských protilátek do plodu (transplacentárně nebo mateřským mlékem)
 - terapeuticky: protilátky proti toxinům (hadí jed, tetanický toxin, botulotoxin) – nebezpečí sérové nemoci u opakovaného podání
 - profylaxe: lidský IG, hepatitida A, vzteklna, tetanus, u imunosuprimovaných IG proti planým neštovicím a CMV, u P s primárními protilátkovými ID (intramuskulární aplikace)
 - anti-RhD protilátky k zabránění imunizace matky RhD+ plodem

21. Imunosupresiva a jejich klinický význam.

NESPECIFICKÁ IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBA

- u poruch imunity způsobených patologickou aktivitou na vnitřní antigeny (autoimunity), závažné projevy alergií, u orgánových transplantací
- nespecifická imunosuprese postihuje nejen autoreaktivní nebo aloreaktivní lymfocyty, ale i normální lymfocyty a další složky -> riziko postižení antiinfekční a protinádorové imunity
- kortikosteroidy
 - dosud LV1, naváží se na cytoplazmatický receptor, komplex interaguje v jádře s transkripčními faktory -> potlačení exprese některých genů (IL-2), inhibují expresi fosfolipázy A2, ve vyšších koncentracích indukují apoptózu lymfocytů
- imunosupresiva zasahující do metabolismu DNA:
 - inhibice replikace DNA
 - cyklofosamid, azathioprin, metotrexát, mykofenolát mofetil
- imunosupresiva selektivně inhibující T-lymfocyty:
 - cyklosporin A, takrolimus, rapamycin – inhibice kalcineurinu
 - specifické účinky, ale pořád NÚ
- monoklonální protilátky:
 - basiliximab (proti IL-2), alemtuzumab (anti CD52)
 - primární imunosupresiva při orgánových transplantacích nebo léčbě akutní rejekce
- selektivní proti B-lymfocytům
 - rituximab (proti CD20) – systémové autoimunity (SLE, RA, hemolytická anémie) a malignity (lymfomy, EBV-lymfoproliferace)

SPECIFICKÁ IMUNOSUPRESE

- problematická, bylo by nutné navodit toleranci proti mnoha antigenním determinantám současně
- možnost navození tolerance perorálním podáním autoantigenu (slizniční systém reaguje na potravní antigeny stimulací Th2 a Th3, které inhibují zánětlivé a cytotoxické odpovědi)
 - velké dávky kolagenu a myelinu (proti rozvoji RS a RA)
 - riziko opačného efektu, ne moc účinné
- alergenová imunoterapie (hyposenzibilizace) u atopických P – podávání postupně se zvyšující dávky alergenu
 - postup je založen na indukci přesmyku imunitní odpovědi od poškozujících Th2 ke konkurenci, protektivnímu Th1 typu a indukci tvorby blokujících protilátek
 - používané ke zmírnění alergií na pyly a jed hmyzu

- výsledky jsou variabilní, ale je zde riziko opačné reakce a anafylaxe

22. Současné možnosti imunomodulační léčby.

NESPECIFICKÁ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBA

- u většiny poruch imunity, imunosuprese u autoimunit a transplantací, imunostimulační nebo imunomodulační u poruch s projevy chronických infekcí nebo nádorů

nespecifická imunosuprese (viz ot. 21)

protizánětlivá a antialergická léčba

- nesteroidní protizánětlivé léky (inhibitory cyklooxygenázy a inhibitory leukotrienů)
 - inhibice COX – inhibice tvorby prostaglandinu E2
 - antileukotrieny – zafirlukast, montelukast u AB
- DMARDs – chorobu modifikující léčiva – používají se u RA ke zpomalení průběhu
 - antimalarika, soli zlata, penicilamin, sulfonamid, ...
- antihistaminika
 - blokují účinek histaminu na úrovni H1-receptoru – ovlivnění atopické reakce, snižují expresi adhezivních molekul, sekreci histaminu z žírných buněk, inhibují migraci leukocytů, tvorbu ROI
 - první generace (výrazný sedativní účinek – dithiaden)
 - druhá generace (neprochází HEB): cetirizin, loratadin, desloratadin, levocetirizin
- inhibitory zánětlivých cytokinů
 - inhibitory TNF (infliximab a adalimumab, etanercept – solubilní receptor pro TNF)
 - u RA, Crohnova choroba, Bechtěrevova choroba
 - talidomid, pentoxifylin
- inhibitor IgE – monoklonální protilátka omalizumab (závažné chronické alergie, BA)

nespecifická imunostimulace – viz ot. 20

ANTIGENNĚ SPECIFICKÁ IMUNOMODULAČNÍ LÉČBA

- vůči určitému alergenů lze navodit jak imunitní reakci, tak toleranci, více se daří imunizace (očkování nebo pasivní přenos)
- aktivní a pasivní imunizace – viz předchozí otázky
- specifická imunosuprese – viz předchozí (21)

23. Specifická alergenová terapie, příčiny, indikace, provedení, typy alergenové

imunoterapie

- kauzální terapie alergických onemocnění, vždy provádí alergolog
- podstatou je podávání zvyšujících se dávek přesně definovaného alergenu, dochází k postupnému rozvoji imunologické tolerance

INDIKACE

- laboratorně verifikovaná IgE mediovaná přecitlivělost s přímou vazbou na klinické projevy
- alergie na hmyzí jed, pylová alergie, alergie na roztoče

PROVEDENÍ

- subkutánní forma (vyšší compliance, lepší kontrola dávky)
- sublingvální forma (pohodlné domácí podání, pouze předsezónní a sezónní aplikace (pyly)
- vysoká dávka alergenu působí prostřednictvím DC na regulační T buňky, které blokují Th2 a následně celou kaskádu dějů, vedoucí k vytvoření zánětu a protilátek IgE
- důležitá je novotvorba blokujících protilátek IgG4 – zamezí navázání komplexu alergen-IgE na mastocyty, vzestup koreluje s účinností terapie
- indukce sekrece protizánětlivých mediátorů

SCHÉMATA

- eskalační dávkování:
 - standardní režim (8 sezení), zrychlené režimy (2 nebo 1 sezení)
- udržovací dávka:
 - dlouhodobý efekt při aplikaci 3 a více let

24. Biologická léčiva v imunologii.

- s vývojem se snižuje imunogenecita – na počátku myší, nyní plně humanizované
- rekombinantní cytokiny:
 - rekombinantní INF-alfa: hepatitida B, C, hematoomko (CML, HCL)
 - preparáty jsou konjugované s PEG nebo albuminem – delší setrvání v oběhu
(Roferon, Pegasys, ...)
 - rekombinantní INF-beta – tlumí zánětlivé poškození u RS (Avonex, Rebif, Betaferon)
 - rekombinantní IL-2 (Alesleukin) – terapie metastatického melanomu a karconimu ledvin

- rekombinantní G-CSF (Neupogen) – terapie chemoterapií indukované neutropenie
- anti-TNF terapie
 - cílem je blokovat patologické působení TNF-alfa, prozánětlivý cytokin autoimunitních chorob
 - infliximab (Remicade) – chimérická monoklonální protilátka, indikace: RA, Crohnova choroba, psoriáza
 - adalimumab (Humira) – plně lidská MP, stejné působení i indikace jako infliximab
 - etanercept (Enbrel) – fúzní protein rozpustného receptoru pro TNF, kompetitivní inhibice působení TNF

25. Vakcinace a očkování.

- aktivní imunizace, použití antigenu k vyvolání imunitní reakce, která může později chránit před patogenem nesoucím stejný antigen
- první očkování proti variole (živý virus kravských neštovic – infekce byla mírná a poskytovala ochranu proti variole) – první vymýcené onemocnění
- vakcinace nese určitá rizika vyvolání infekce (při použití živých atenuovaných kmenů u ID) nebo anafylaktické reakce
- k optimalizaci účinku se používají adjuvancia (napomáhají pohlcení antigenu APC a první fázi odpovědi) – nekompletní a kompletní Freundovo adjuvans, hydroxid hlinitý
- důležitý je způsob podání – podání do krve by vyvolalo toleranci, imunogenní je podání do podkoží
- profylaxe a příprava protilátek u experimentálních zvířat
- vakcinace profylaktické (má zabránit vzniku onemocnění) x terapeutická vakcinace – u onemocnění s dlouhou inkubační dobou (vzteklina) – imunitní odpověď předběhne infekci a zabrání vzniku onemocnění
- očkovací látky:
 - oslabené (atenuované) živé mikroorganismy: spalničky, příušnice, zarděnky, poliomyelitida (Sabinova vakcína), TBC, žlutá zimnice
 - inaktivované (usmrčené) mikroorganismy: difterie, cholera, tyfus, chřipka, klíšťovka, vzteklina, poliomyelitida (Salkova vakcína)
 - izolované složky mikroorganismů: hepatitida B, polysacharidová pouzdra hemofilů a meningokoků
 - toxoidy: tetanus, difterie

- jedna z nejúspěšnějších metod profylaxe, původně empiricky, dnes na základě znalosti imunitních mechanismů, nové postupy:
 - virové či bakteriální vektory se geneticky změní, aby produkovaly antigeny jiných mikroorganismů -> neškodné Živé vakcíny
 - exprese mikrobiálních antigenů v jedlých rostlinách (perorální imunizace)
 - genetické imunizace – injekce expresních plazmidů nesoucí mikrobiální antigen (DNA vakcíny jsou ale málo imunogenní)
 - vývoj nových adjuvancií a imunostimulačních látek
- vakcinace proti nádorům – nedostatek specifických antigenů, variabilita nádorů