

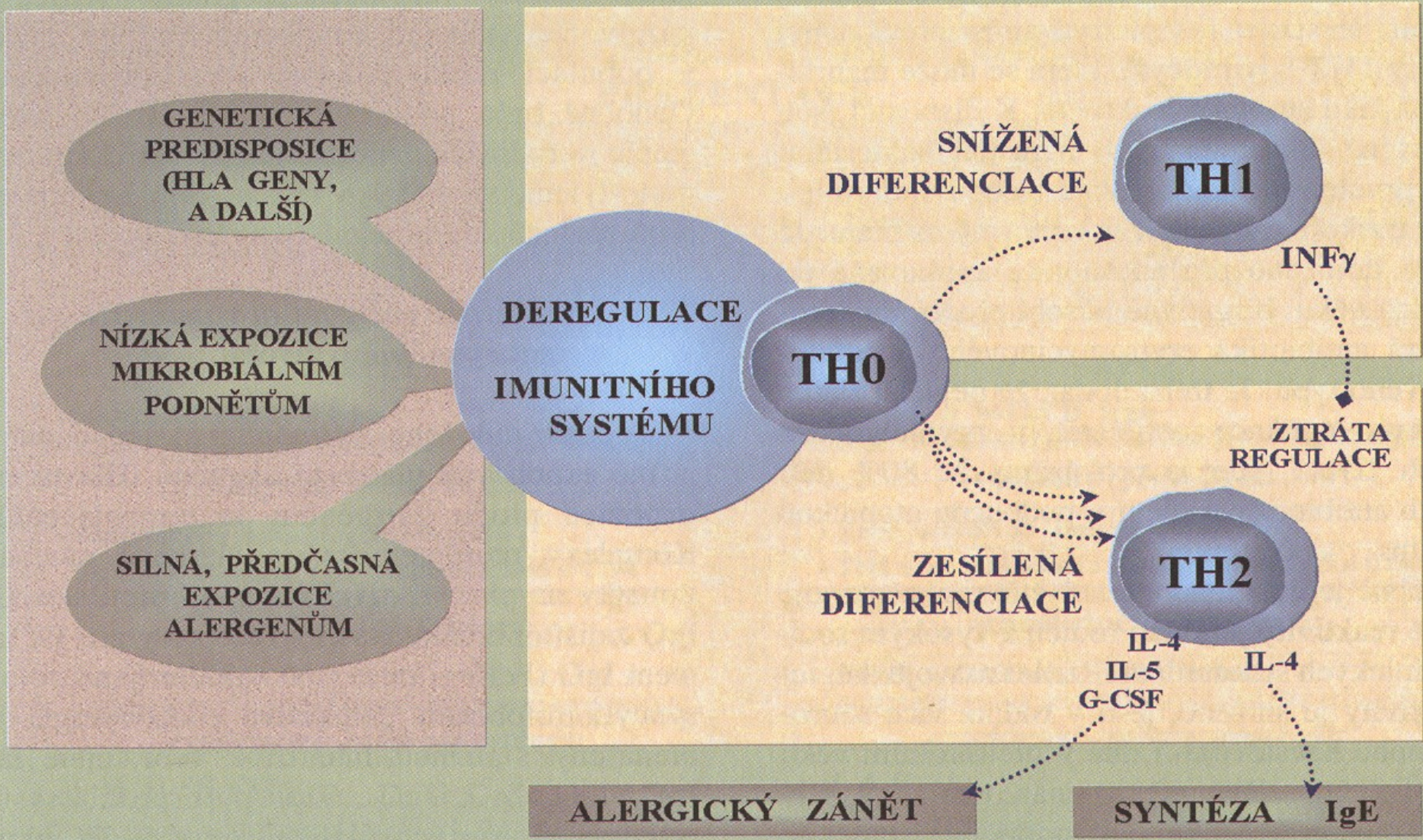
# Hypersenzitivita

Hypersenzitivita x alergie (IgE), atopie – sklon k tvorbě IgE, anafylaxe – systémová reakce I. Typu

- I. typ – IgE
- II. typ – cytotoxická zprostředkovaná Ab
- III. typ – imunitní komplexy
- IV. typ – pozdní zprostředkovaná buňkami



# ATOPICKÁ IMUNOPATOLOGICKÁ REAKTIVITA



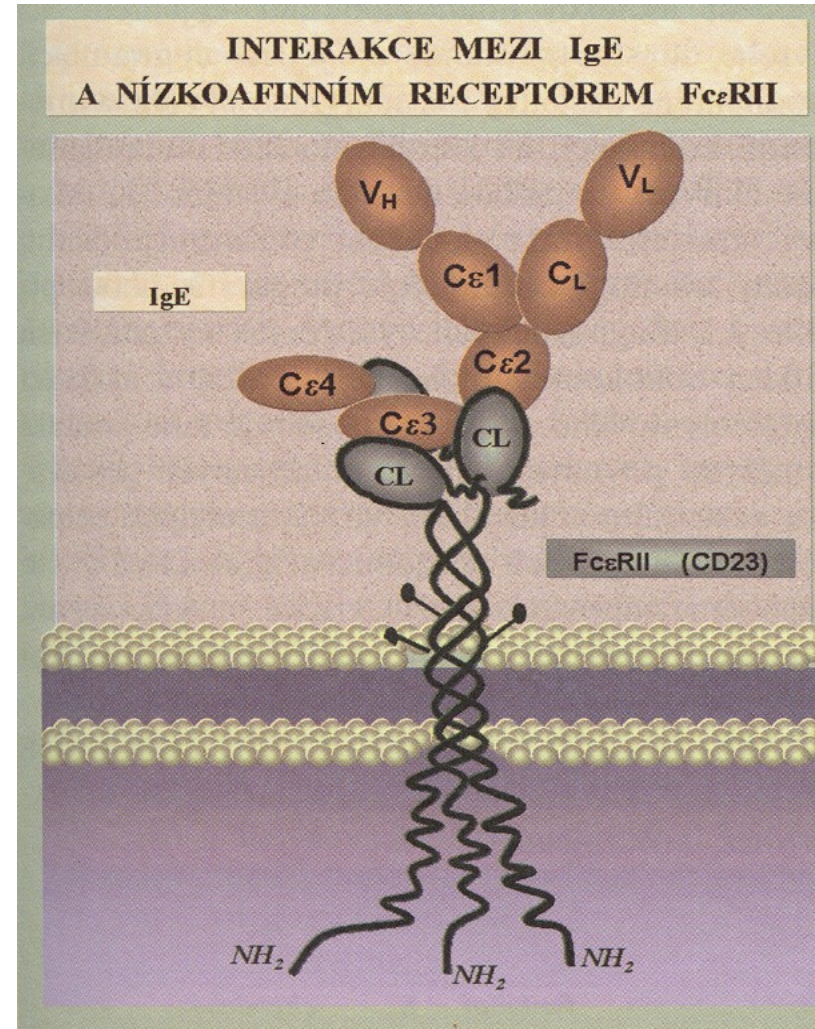
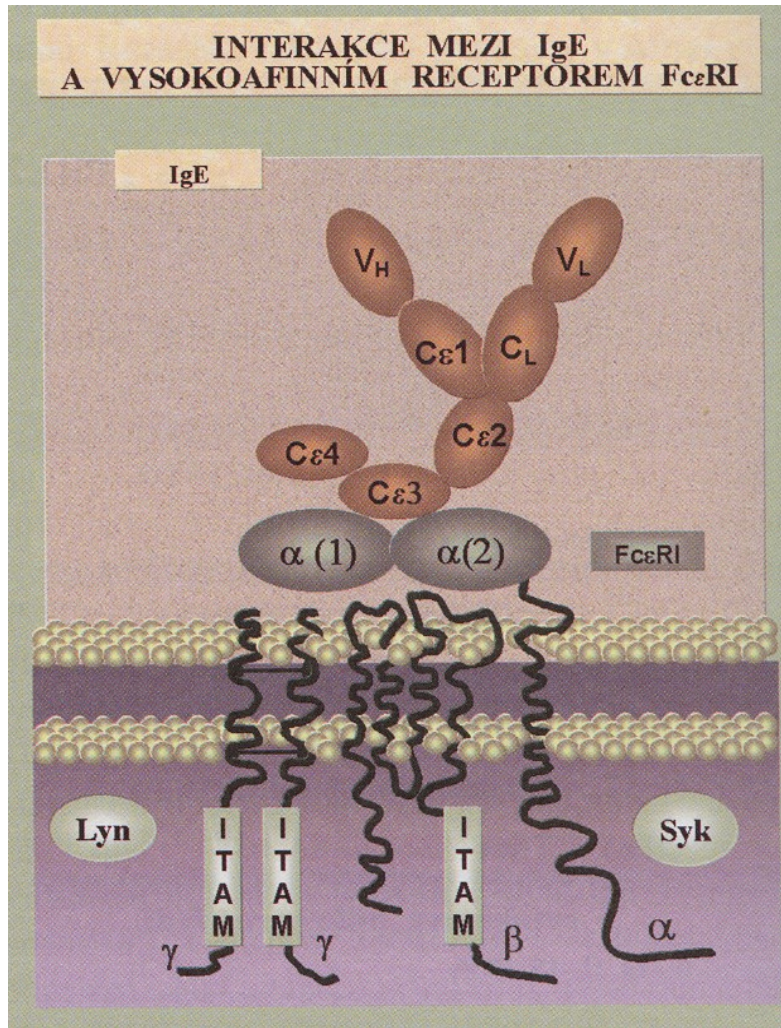


## GENETICKÉ FAKTORY, KTERÉ PREDISPONUJÍ ATOPICKÉ REAKTIVITĚ

<i>CHROMOSOM</i>	<i>GENY</i>
5. chromosom	IL-4, IL-13, IL-9, IL-15, GM-CSF, CD14, $\beta_2$ adrenergní receptor
6. chromosom	HLA I. a II. třídy, TNF $\alpha$
11. chromosom	$\beta$ řetězec Fc $\epsilon$ RI
12. chromosom	interferon $\alpha$ , transkripční faktor STAT-6, leukotrien hydroláza
14. chromosom	transkripční faktor NF $\kappa$ B
16. chromosom	$\alpha$ řetězec receptorů IL-4R, IL-13R
17. chromosom	chemokiny RANTES, eotaxin
20. chromosom	metaloproteináza ADAM-33



# Receptory pro IgE



# Anafylaktická reakce

Život ohrožující systémová reakce, akutní klinický stav.

Příčiny:

Navázání anafylaktogenního alergenu na mastocyty, jejich degranulace  
Neregulovaná masivní aktivace komplementového systému po vazbě  
imunokomplexů

*! kontakt krve (plasmy) s umělými povrchy !*

Cca 1/3 případů nejasné příčiny

Klinické projevy: konstrikce bronchů, otok dýchacích cest, dilatace cév, pokles tlaku, arytmie (zvracení, průjem).

*(adenosin, histamin, tryptáza, heparin z mastocytů),*

Léčba: adrenalin parenterálně, antihistaminika, prevence!

# Atopické astma

**Histologické nálezy:** plicní tkáň infiltrována eozinofily, neutrofilny, mastocyty, hypertrofie bazální membrány, hyperplazie a hypertrofie buněk hl. svaloviny

**Patologické mechanismy:** Epitelové buňky bronchiální sliznice aktivace:

- viry
- polutanty životního prostředí
- alergeny

Mastocyty – klíčová role – obsah proteolytických enzymů a cytokinů v granulích

**Projevy:**

Obstrukce dýchacích cest, dušnost, pískot a tlak na hrudi

Po kontaktu s inhalačním alergenem, zprostředkováno IgE a mastocyty

**Léčba:** bronchodilatantia, kortikoidy, imunoterapie, oxygenoterapie, mechanická ventilace.



# Léčba astmatu monoklonální protilátkou

Kanadští lékaři ověřili léčbu těžkého astmatu injekčním podáváním monoklonální protilátky mepolizumab. Výsledky léčby zveřejněné v prestižním lékařském časopise New England Journal of Medicine byly povzbudivé především u pacientů, kteří vyžadovali intenzivní léčbu včetně užívání prednisonu.

Mepolizumab blokuje tvorbu eosinofilů. Tým vedený Paulem O'Byrnem z McMaster University potlačil pomocí monoklonální protilátky tvorbu eosinofilů u těžkých astmatiků ve věku 56 až 58 let. Tito pacienti užívali po dobu nejméně devíti let prednison v dávce kolem

10 miligramů. V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii dostalo devět pacientů mepolizumab a 11 pacientů dostalo placebo. Pacienti, kteří dostali monoklonální protilátku, mohli výrazně redukovat dávky prednisonu bez toho, že by se jejich astma zhoršilo. Na počátku studie měli všichni pacienti zvýšené počty eosinofilů v krvi i sputu. Po podání mepolizumabu došlo u experimentální skupiny k normalizaci počtu eosinofilů. Tento stav se udržel po celou dobu studie. Podání monoklonální protilátky nepomohlo všem pacientům s astmatem. Zabírá jen

u těch typů astmatu, na jejichž vzniku se podílejí eosinofily. Podobné výsledky přinesla i britská studie publikovaná v témže čísle New England Journal of Medicine. Obě publikace tak přispěly k rozřešení letité hádanky, zda jsou zvýšené počty eosinofilů významným faktorem pro vznik astmatu, anebo je vzestup jejich počtů pouze důsledkem astmatu nastartovaného jinými podněty. Role eosinofilů jako „startérů“ některých typů astmatu se zdá nyní jednoznačně prokázána.

*Prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc.*

Medical tribune, 2009 V., 9

**Mepolizumab** - monoklonální Ab - blokáce tvorby eosinofilů při léčbě astmatu.

**Terminologie používaná pro monoklonální protilátky:** všechny MOP končí příponou -mab

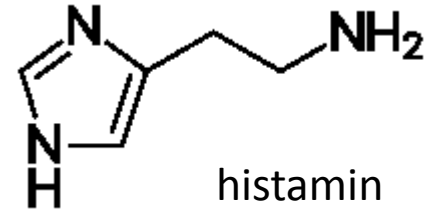
-ximab ukazuje na chimérickou monoklonální protilátku

-zumab odkazuje na humanizovanou protilátku

Písmena, která předchází příponu „-mab“ znamenají

u = lidský (human), o = myš (mouse), a = krysí (rat), e = kreččí (hamster)

# Antihistaminika



- H1 receptor: kontrakce bronchů, střeva, vasokonstrikce v plicích, zvyšuje: permeabilitu postkapilárních venul  
tvorbu hlenu v dýchacích cestách  
chemotaxi leukocytů
- H2 receptor: stimuluje sekceci HCl v žaludku, tvorbu hlenu v dýchacích cestách, tlumivé T lymfocyty, ale snižuje chemotaxi leukocytů
- Spolu H1 a H2: vasodilatace a svědění
- H3 a H4 receptory: v CNS a periferním NS, na cévách, málo známo o nich.
- I. a II. generace antihistaminik



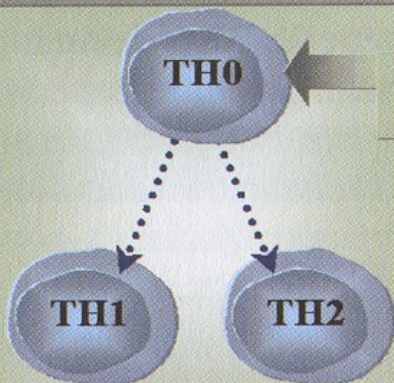
# Alergenová imunoterapie

- Známo téměř 100 let
- Desenzibilizace, hyposenzibilizace, specifická imunoterapie
- Praktické provedení: postupně se zvyšující dávky po dobu 3 – 4 měsíců do dosažení udržovací dávky, potom několik let tato dávka. Jiné režimy zrychlený, předsezonní, podjazykové preparáty aj.
- Mechanismus ne zcela jasný, Th1 x Th2, tlumit degranulaci žírných buněk, vyvolat toleranci T reg lymfocytů, posílit tvorbu IgG4.
- Význam empirických poznatků



# IMUNOTERAPIE ALERGIÍ – MOŽNÉ MECHANISMY PŮSOBNÍ

## I. MODULACE IMUNOREGULAČNÍCH SUBSETŮ TH1 A TH2 T LYMFOCYTŮ



IMUNOTERAPIE ALERGENEM

↓ funkce buněk tvořících IL-4, IL-5, IL-13

↓ hladina IL-4, IL-5, IL-13 v krvi

↑ funkce buněk tvořících  $INF\gamma$ , IL-10,  $TGF\beta$

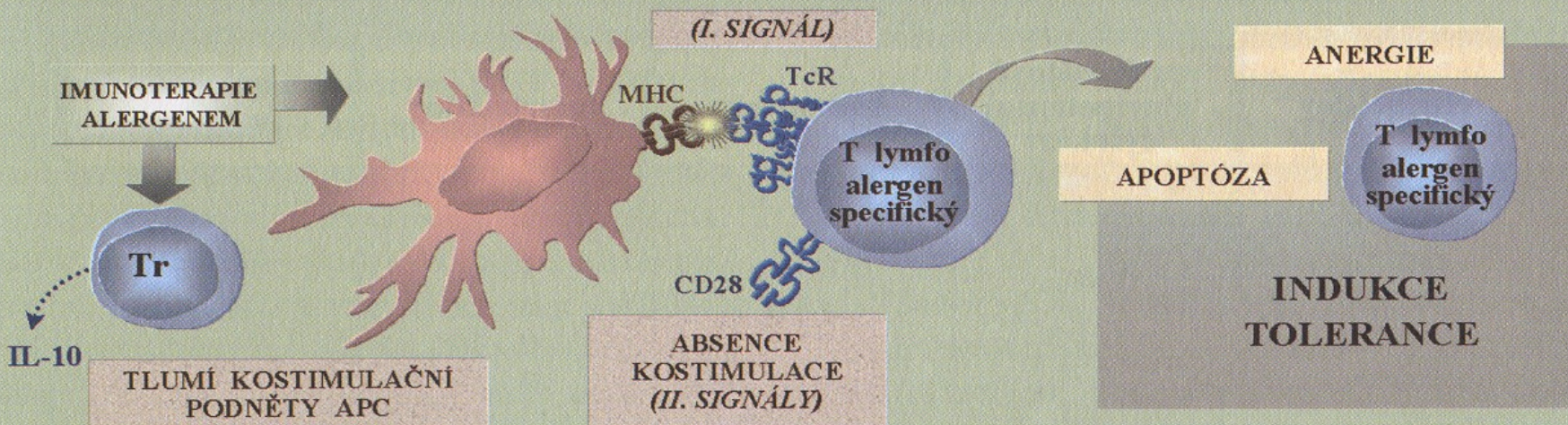
↑ hladina  $INF\gamma$ , IL-10,  $TGF\beta$  v krvi

TLUMENÍ ALERGICKÉHO ZÁNĚTU

TLUMENÍ TVORBY IgE (*blok izotypového přepnutí prostřednictvím IL-10,  $TGF\beta$* )

PRODUKCE BLOKUJÍCÍCH ALERGEN SPECIFICKÝCH IgG<sub>4</sub>

## II. MODULACE INDUKCE TOLERANCE





# Nové směry v imunoterapii alergických onemocnění

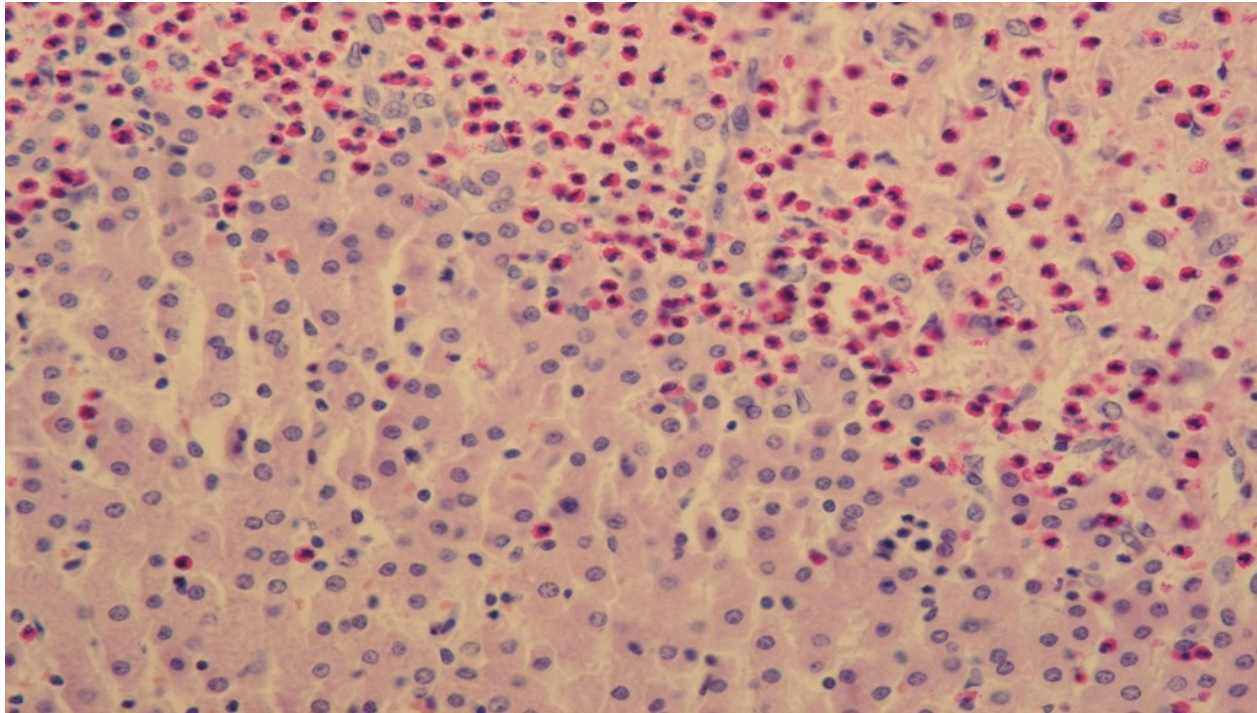
- Blokáda přenosu signálu z APC buněk na lymfocyty
- Použití DNA (CpG) pro přesměrování Th2 na Th1
- Ovlivnění cytokinového prostředí (genová terapie)
- MOP proti chemokinům a jejich receptorům
- Modifikace alergenů
- DNA vakcinace
- Inhibice IgE a eozinofilů pomocí MOP

# Prick test u psa





# Eozinofily – primární funkce: proti mnohobuněčným parazitům



**Chronická eosinofilní hepatitida, tzv.mléčné skvrny –migrace larev škrkavek, játra prasete, HE. Zv. 400x**

# Alergie na bleší kousnutí

Nejvíce nad kořenem ocasu a shora na krku  
Blecha není druhově specifická, veš ano  
Bleší trus se pozná po „rozmazání na papíře“  
1 blecha na zvířeti = 9 blech v prostředí  
Zbavit se blech – vysávat

