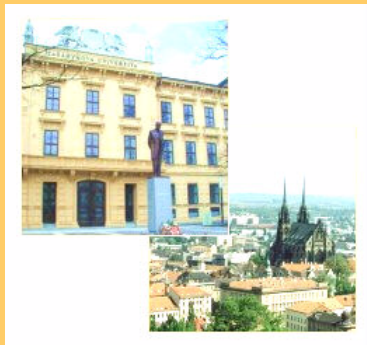




ZÁNĚT



Přednáška z patologické fyziologie pro ZL

27. 9. 2007



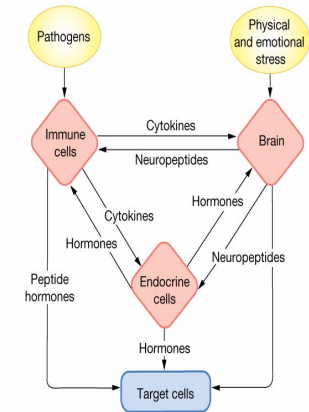
Zánět

= komplexní systém obranných reakcí tkání organismu na poškození

Cílem je vyřadit podnět vedoucí k zánětlivé reakci

zánět = obranný mechanismus

Potenciálně škodlivý (zánět jako autoagresivní fenomén):



Příčiny zánětlivé reakce

a) exogenní:

- **fyzikální** : teplo, chlad, mechanické trauma..
- **chemické**: kyseliny, louhy,
- **živé organizmy**: viry, bakterie, plísně...

b) endogenní:

- **metabolické produkty**: při urémii, dně...
- **enzymy**: pankreatitida...
- **rozpad tkání**: neoplazie...
- **imunitní reakce**

ÚROVNĚ OBRANY ORGANISMU PŘED INFEKČNÍMI PODNĚTY

I.	genetická rezistence		genový polymorfismus	absence receptorů
II.	„fyziologické“ obranné bariéry			
	histologická stavba rychlá obměna slizničních a kožních povrchů	„očistné“ procesy na sliznicích (<i>Fasinky</i>)	chemické parametry kůže, sliznic pH, mastné kyseliny, enzymy	přirozená mikrobiální flóra
III.	slizniční a kožní imunitní systém			
	antimikrobiální látky	sekreční imunoglobuliny	imunologická aktivita rezidentních buněk sliznic a kůže	
IV.	imunitní mechanismy			
	přirozená imunita buněčná		adaptivní imunita humorální	
V.	komplexní záněťová reakce			
	imunitní systém buněčné složky	neuroendokrinní systém buněčné složky	humorální složky	ostatní tělní systém buněčné složky

ZÁNĚTOVÁ REAKCE – NEJDŮLEŽITĚJŠÍ ZMĚNY FYZIOLOGICKÝCH PARAMETRŮ

1. NEUROENDOKRINNÍ REGULACE

„SICKNESS BEHAVIOR“

somnolence
anorexie (↑ leptin)
horečka

hypothalamus

hypofýza

nadledvinky

kortisol
(tlumení zánětové reakce)

↑ produkce katecholaminů
↑ tvorba IGF

2. METABOLICKÉ ZMĚNY

↓ glukoneogeneze

↑ lipolýza tukové tkáně

↓ aktivita lipoproteinové lipázy

odbourávání kosterní svaloviny

negativní dusíková bilance

osteoporóza, kachexie

↑ NO syntáza

↑ superoxiddismutáza

↓ zinek ↓ železo ↓ měď

bílkoviny akutní fáze

pozitivní reaktanty

negativní reaktanty

3. HEMATOLOGICKÉ ZMĚNY

leukocytóza

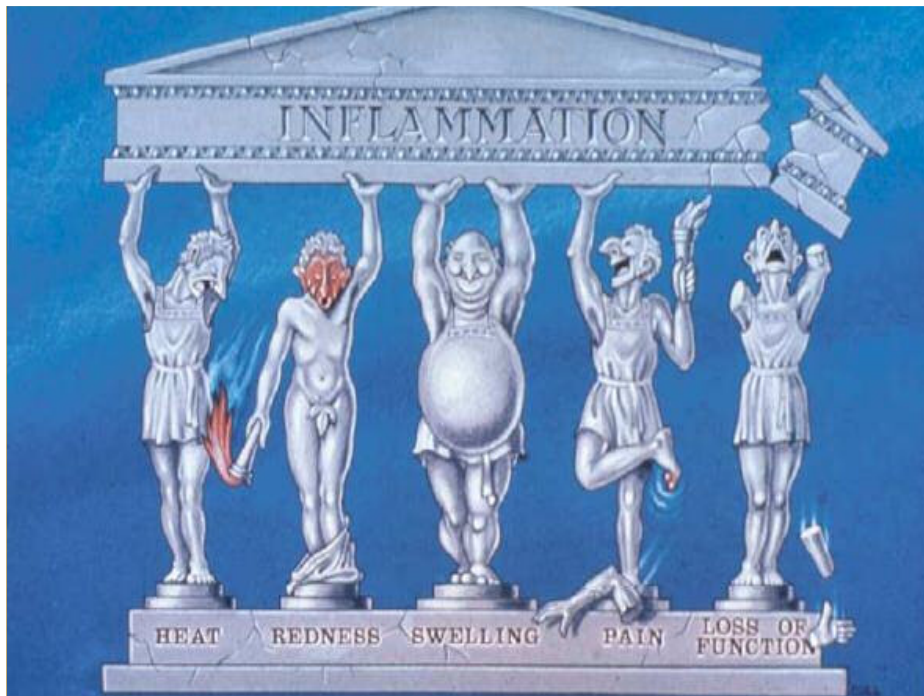
trombocytóza

anemie

Krejsek et al., 2004

Místní reakce při zánětu

- **RUBOR** (zarudnutí) ← zvýšené prokrvení
 - **CALOR** (teplota) ←
 - **TUMOR** (otok) ← prostup tekutiny do intersticia
 - **DOLOR** (bolest) ←
 - **FUNCATIO LAESA** (porucha funkce)
(přidáno R. Virchowem)
- (popsány Celsus 1st. Century AD)



Nomenklatura používá k popisu zánětu v různých tkáních **jméno tkáně** a příponu

“-itis”

např.
pankreatitis
meningitis
perikarditis
arthritis



Druhy zánětu – dle průběhu

- **AKUTNÍ**
- **chronický** - navazující na akutní
- chronický od počátku

Rozdíl:

akutní: zánětlivé a reparační mechanismy postupně
chronický: současný výskyt zánětu i reparaace

ZÁNĚTOVÁ REAKCE

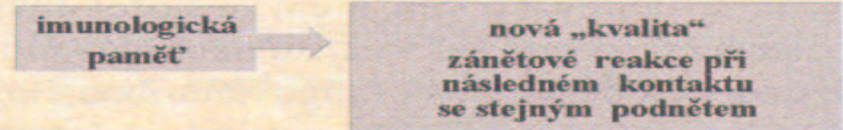
složky

imunitní systém	neuroendokrinní systém
systém krevní koagulace a fibrinolýzy	endotelová a epitelová rozhraní
fibroblasty a mezibuněčná hmota	metabolismus

fáze



údržava



Krejsek et al., 2004



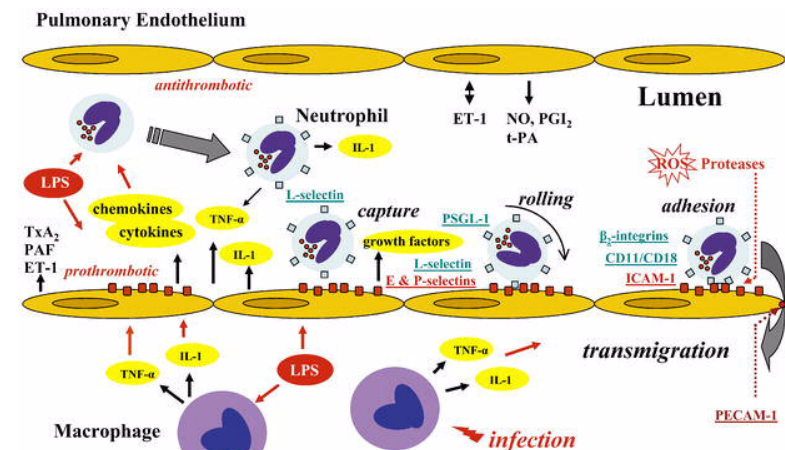
Fáze zánětlivé reakce

ZÁNĚTOVÁ REAKCE - FÁZE

INICIAČNÍ	VRCHOLNÁ	REPARAČNÍ
přirozená imunita	specifická imunita	imunitní mechanismy neimunitní mechanismy
hodiny	dny	týdny

Krejsek et al., 2004

Zánětlivá odpověď zahrnuje reakci cévní stěny a buněk



Intensive Care Med. (2004) 30: 1702-1714



Akutní zánět zahrnuje:

alteraci cévního kalibru
(vasodilatace vede ke zvýšení toku krve)

změny mikrovaskulatury
(zvýšená permeabilita pro plazmatické proteiny a buňky)

vycestovávání leukocytů z mikrocirkulace
(aktivace leukocytů vede k eliminaci vyvolávajícího agens)

Cévní změny a únik tekutiny během akutního zánětu vedou k **edému procesem nazývaným exudace**

Exsudát **důsledek zánětu**
vysoký obsah proteinů a zbytků buněk
specifická hmotnost >1.020

Transudát **důsledek hydrostatické či osmotické nerovnováhy**
(ultrafiltrát plazmy není zvýšena cévní permeabilita)
nízký obsah proteinů
specifická hmotnost < 1.015

Hnis **zánětlivý exsudát**
bohatý na neutrofilly,
zbytky odumřelých buněk
mikroby



Rozdělení zánětu – dle charakteru

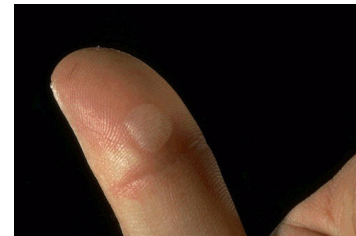
- A) **exudativní zánět:**
- serózní (event. katarální)
 - fibrinózní
 - pseudomembranózní
 - purulentní
 - hemoragický

B) **alternativní:**

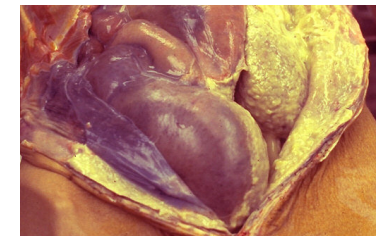
- nekrotizující
- gangrenózní

GRANULOMATÓZNÍ, FIBROTIZUJÍCÍ...

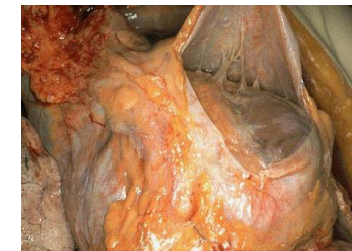
Různé morfologické obrazy akutního zánětu jsou závislé na příčině, rozsahu poškození a místě zánětu



serózní zánět



purulentní zánět



Fibrinózní zánět

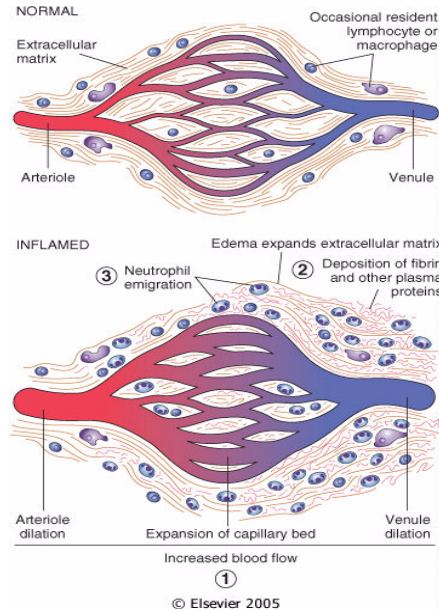
Cévní změny

● **Vazodilatace**, vede ke zvýšení toku krve, což způsobuje zčervenání a zvýšení teploty (**rubor and calor**)

● **Zvýšená permeabilita**, vede k exsudaci tekutiny bohaté na proteiny do extravaskulárního prostoru, což způsobí otok (**tumor**)

● **Nahromadění erytrocytů** díky ztrátě tekutiny vede ke zpomalení toku krve (**stáza**)

● **Adheze a diapedeza leukocytů** vede k jejich akumulaci v místě zánětu



Zvýšená cévní permeabilita a edém: známky akutního zánětu

● Únik tekutiny je omezen na **venuly** o průměru **20-60μm**

- způsobeno **endothelial gaps**
- obvykle **časná a přechodná** odpověď (30 min.)

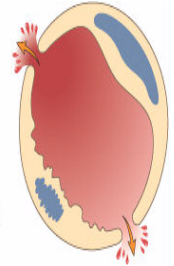
● „Gaps“ jsou důsledkem kontrakce **endoteliálních buněk**

● **ztráty proteinů z plazmy vedou k edémům**

- **redukcí osmotického tlaku uvnitř cévy**
- a **zvýšením osmotického tlaku v intersticiu**

Gaps due to endothelial contraction

- Venules
- Vasoactive mediators (histamine, leukotrienes, etc.)
- Most common
- Fast and short-lived (minutes)



● **Přímé poškození endotelu** způsobí **nekrózu buněk**, což vede k **úniku tekutiny na všech úrovních mikrocirkulace** (venuly, kapiláry a arterioly)

Direct injury

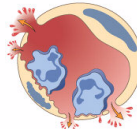
- Arterioles, capillaries, and venules
- Toxins, burns, chemicals
- Fast and may be long-lived (hours to days)



● **Opoždění únik tekutiny** začínající po 2-12 hodinách až několika dnech může být vyvolán termickými vlivy, RTG nebo UV zářením a **postihuje venuly a kapiláry**

Leukocyte-dependent injury

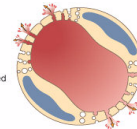
- Mostly venules
- Pulmonary capillaries
- Late response
- Long-lived (hours)



● **Únik tekutiny z novotvořených cév** během reparační tkáně (**angiogenesis**) díky nezralosti endoteliální vrstvy

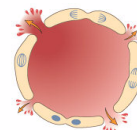
Increased transcytosis

- Venules
- Vascular endothelium-derived growth factor



New blood vessel formation

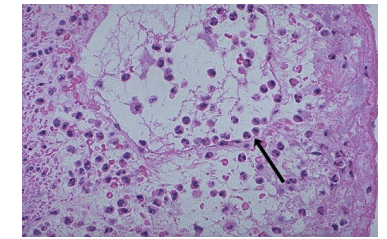
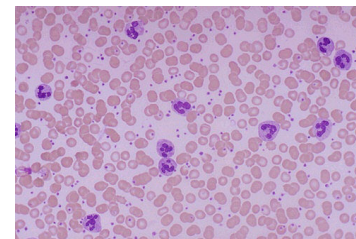
- Sites of angiogenesis
- Persists until intercellular junctions form



Všechny popsané mechanismy se mohou vyskytovat jednoho poranění a mohou být život ohrožující

© Elsevier 2005

Rozhodující roli cévní zánětlivé odpovědi (stázy a zvýšené permeability) je umožnit leukocytům vycestovat do místa poranění



Neutrofil jsou **prvními zánětlivými buňkami** (prvních 6-24 hod), které se objevují v místě zánětu

Extravazace leukocytů je sledem následujících procesů:

marginace

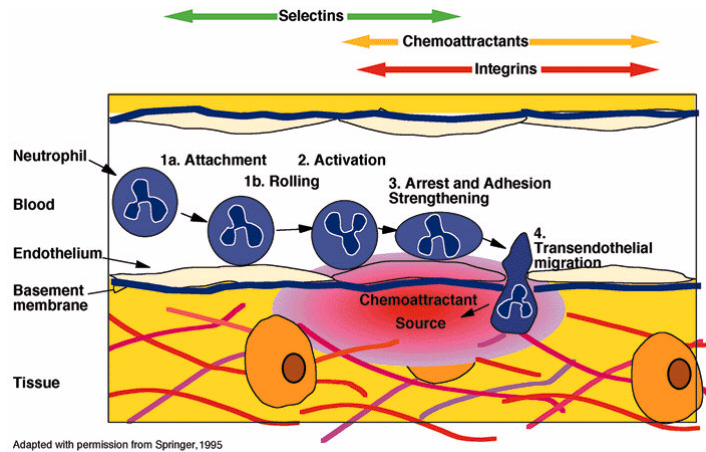
rolling,

adheze,

transmigrace (diapedeza)

migrace

Aby leukocyty mohly opustit cévní lumen musí dojít k aktivaci endoteliálních buněk a zvýšení exprese adhezivních molekul, které interagují s příslušnými adhezivními molekulami na leukocytech



Adapted with permission from Springer, 1995

Rodiny adhezivních molekul účastnících se migrace leukocytů

Selectiny

- E-selectin** (endothel)
- P-selectin** (endothel & destičky)
- L-selectin** (leukocyty)

Ligandy jsou sialylované glykoproteiny (např. sialylovaný Lewis X) spojený s mucinu-podobnými glycoproteiny: PSGL-1, GlyCAM-1, ESL-1, CD34

Integriny ($\alpha + \beta$ chain)

- Heterodimerické molekuly
- VLA-4** ($\beta 1$ integrin) se váže na VCAM-1
- LFA1 and MAC1** (CD11/CD18) = $\beta 2$ integrin se váže na ICAM

Exprimovány na leukocytech

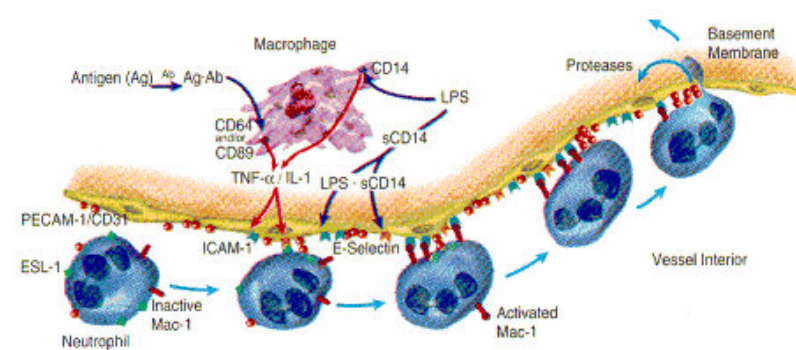
Imunoglobulinová rodina

- ICAM-1** (intercellular adhesion molecule 1)
- VCAM-1** (vascular adhesion molecule 1)
- Exprimovány na aktivovaném endotelu
- Ligandy jsou integriny leukocytů

Mucinu-podobné glycoproteiny

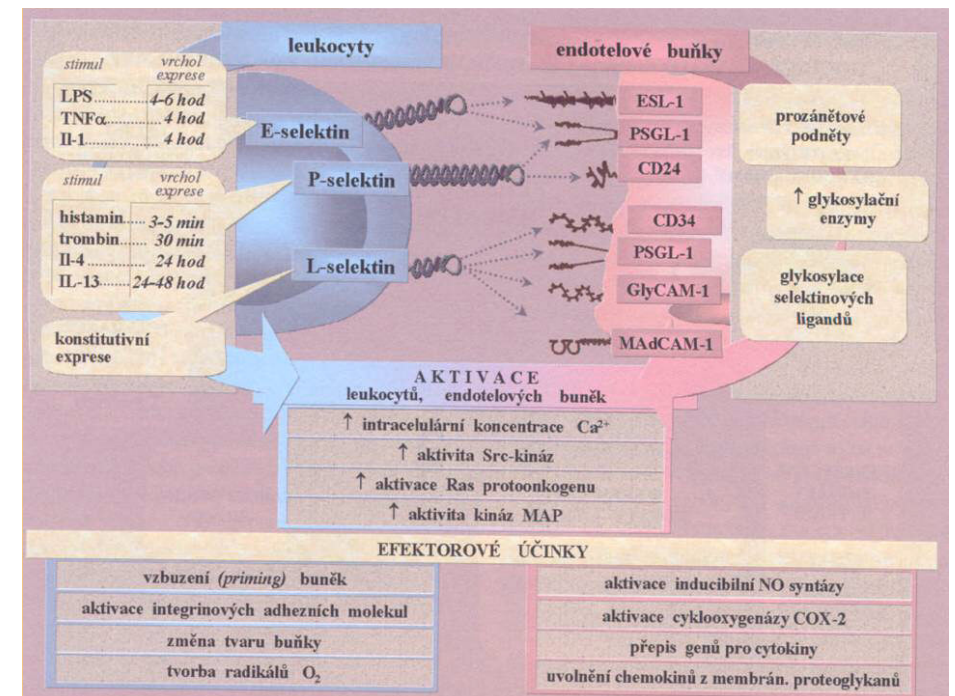
- Heparan sulfat (endothel)
- Ligandy pro CD44 na leukocytech

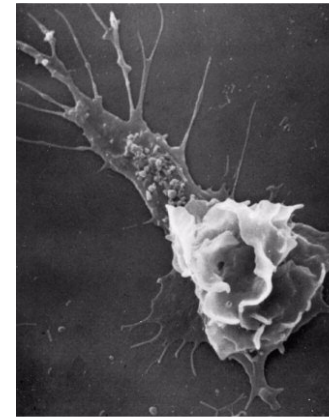
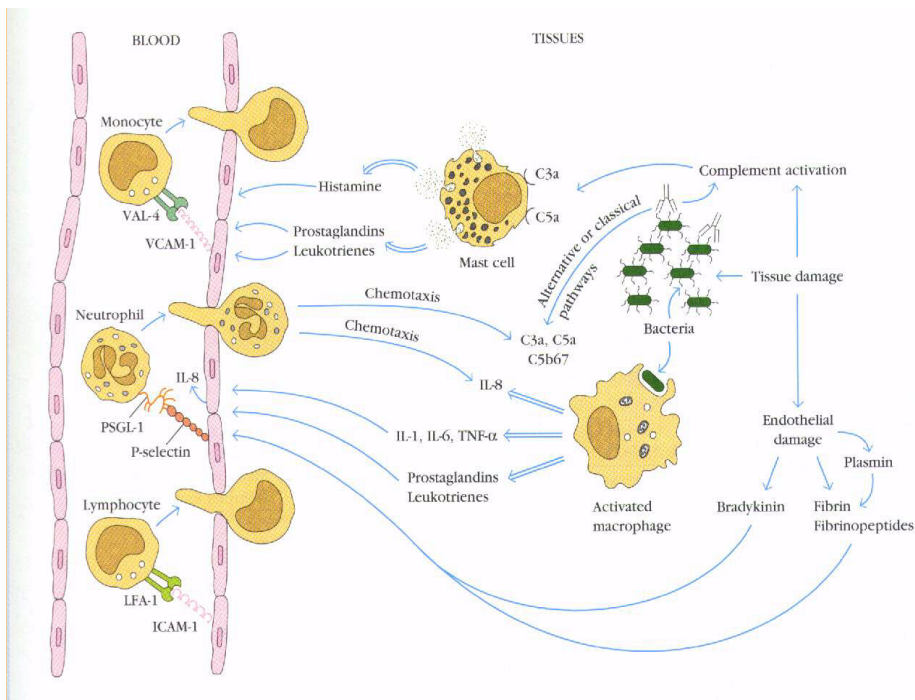
Indukce adhezivních molekul na endotelích je vyvolána působením řady prozánětlivých mediátorů jako jsou TNF, IL-1, histamin a další



Chemokiny produkované v místě poranění (např. IL-8) jsou uvolňovány a váží se na **heparan sulfát** cévní stěny, což usnadňuje aktivaci leukocytů a zpevňuje adhezi pomocí **integrinů**

Celulární přichycení ("attachment") imunitních buněk k endotelu v cévách v oblasti zánětu zabraňuje možnosti, že by mohly místo zánětu minout, a je klíčovým krokem pro jejich extravasaci.





© Elsevier 2005

Leukocyty putují směrem k místu poranění ve tkáni díky chemickému gradientu chemoatraktantů nazývaném **chemotaxe**.

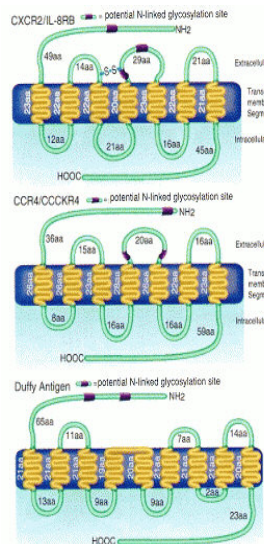
Exogenní a endogenní stimuly mohou působit jako **chemoatraktanty**

Exogenní: bakteriální produkty (např. N-formyl-methionyl peptides)

Endogenní: anaphylatoxiny (C5a), leukotrieny (LTB4), chemokiny (např. IL-8)

Nejvíce **chemotaktických látek** působí přes **G-proteiny-spážené s transmembránovými receptory**, což vede k aktivaci fosfolipázy C a uvolnění intracelulárního Ca²⁺ a aktivaci malých GTPáz (Rac, Rho, cdc42). To vede k **polymerizaci aktinu/myosinu** a morfologické odpovědi s tvorbou směrových filopodií

Chemokiny a jejich receptory



Chemokiny tvoří rodinu nízkomolekulárních proteinů (cca 8-10 kDa), které se **podílejí na aktivaci a migraci leukocytů**

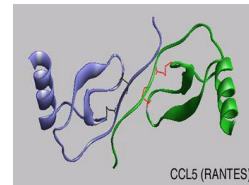
Dělí se do **4 chemokinových rodin** – váží se na rozdílné receptory

chemokiny (C-X-C)

βchemokiny (C-C)

γ chemokiny (C)

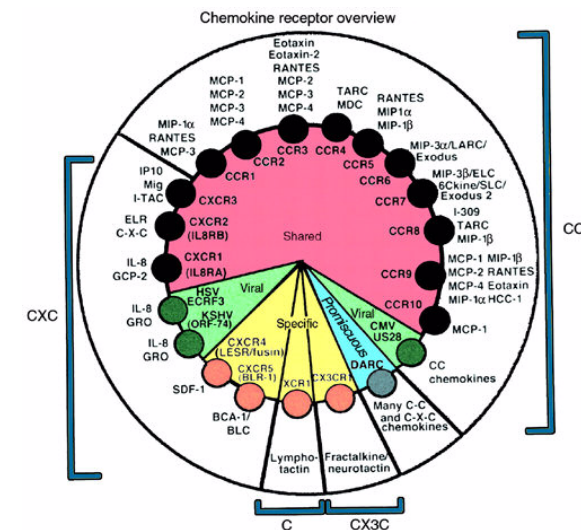
δ chemokiny (C-X3-C)



Chemokiny působí skrze transmembránové receptory svázané s G-proteiny

- Množství cysteinových reziduí – tvorba intramolekulárních disulfidových vazeb (z toho vychází **klasifikace chemokinů**)

Různé chemokiny mohou působit skrze stejný receptor





Funkce chemokinů

1. **esenciální mediátory normálního pohybu leukocytů**
2. **podpora zánětu**
3. **indukce chemotaxe**
4. **aktivace zánětlivých buněk**
 - a) aktivace granulocytů a makrofágů s následným oxidativním vzplanutím, degranulací a releasem lysosomálních enzymů
 - b) ovlivnění imunitních buněk k odpovědi na suboptimální množství zánětlivých mediátorů
 - c) mocné uvolňovací faktory pro histamin z bazofilů
5. **indukce proliferace a aktivace NK (CHAK-chemokine-activated killer)**
6. **modulace hemopoézy (BFU-E, CFU-GH, CFU-GEMM)**
7. **modulace angiogenezy**
8. **modulace nádorového růstu**
9. **účast v patogeneze infekcí viry HIV (chemokiny mohou suprimovat infekci HIV-1, chemokinové receptory slouží prostřednictvím CD4 jako obligátní koreceptory pro vstup HIV-1)**

Cytokiny

- Variabilní skupina solubilních proteinů a peptidů ovlivňujících **imunitu, zánět a hematopoézu**
 - fungují v pM až nM koncentracích
- modulují funkční aktivity jednotlivých buněk a tkání za fyziologických a patofyziologických podmínek
 - buněčné dělení – působí jako růstové faktory (mitogenné nebo antimitogenné)
 - celulární „survival“ faktory (iniciují nebo naopak zabraňují apoptóze)
 - faktory transformační a diferenační
- některé solubilní, jiné ve formě vázané na membrány
 - rovnováha mezi solubilními a membránovými formami zřejmě sama o sobě regulujícím faktorem
- téměř všechny jsou **pleiotropní**, tj. vykazují několikeré biologické aktivity (cytokinová síť)
- důležité modulatory během embryogeneze
- **Nomenklatura** (názvy často podle buněčného původu nebo první objevené funkce)
 - interleukiny, lymfokiny, monokiny, chemokiny, TNF-rodina, interferony, růstové faktory apod...



Rozdělení cytokinů

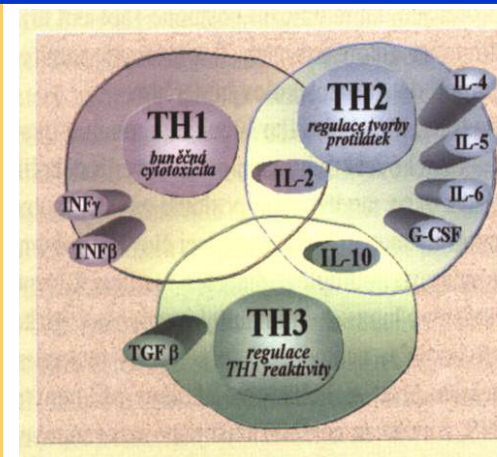
ZÁKLADNÍ ČLENĚNÍ CYTOKINŮ					
růstové faktory	interferony	interleukiny	chemokiny	rodina TNF α /NGF	rodina TGF β
krvetočivý (CSF)	I. třídy INF α INF β INF ω	stimulující hematopoézu	α : CXCL		
	II. třídy INF γ	pluripotenti, prozánětlivé	β : CCL		
		regulující kooperaci T a B lymfocytů	γ : CCL		
			δ : CXCL		

FUNKČNÍ ČLENĚNÍ CYTOKINŮ
cytokiny regulující krvetvorbu
interferony
cytokiny regulující především T a B lymfocytární systém
pluripotenti prozánětlivé cytokiny
tumor nekrotizující faktory
cytokiny regulující převážně cílený pohyb buněk (chemokiny)
růstové faktory
transformující a růstové faktory

Krejsek et al., 2004

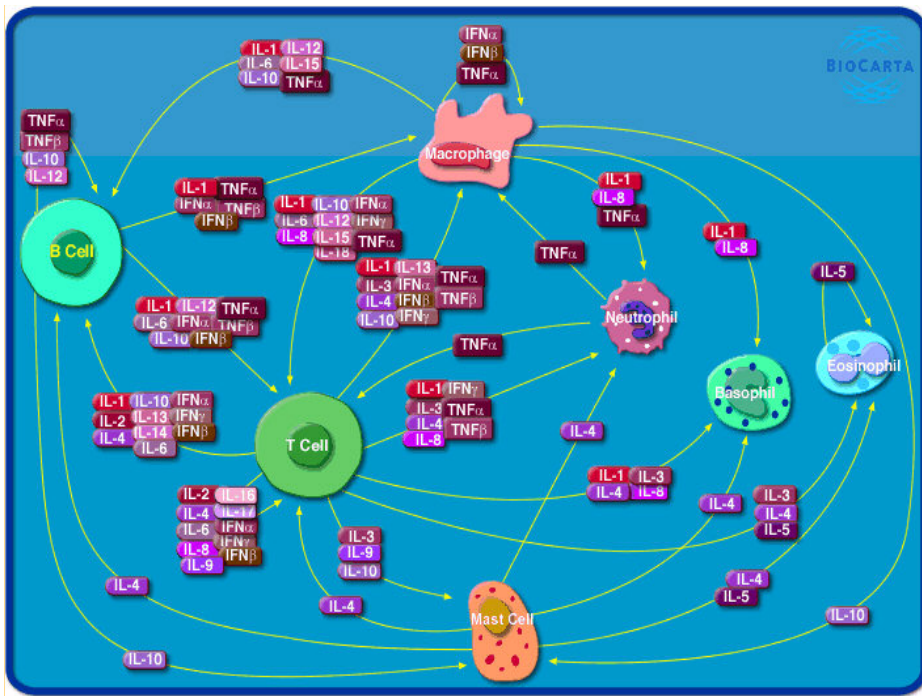


Th1/Th2 (Th3) cytokiny



Nerovnováha mezi Th1/Th2 odpovědí (částečně geneticky determinovaná) se podílí na etiopatogenezi alergických a autoimunitních onemocnění

Krejsek et al., 2004



Cytokiny – signální transdukce

- Vazba na transmembránové receptory (7-tm domény, dimery, trimery)
- Nenavozují odpověď přímo - stimulují produkci transkripčních faktorů, které **kontrolují genovou expresi**
 - Cytokin ve vazbě na receptor vyvolává expresi **immediate early response genes (IEG)**, několik set).
 - Genové produkty těchto genů se pak vážou na promotorové elementy, tzv. **delayed early response genes (DEG)**.
- cytokinové **receptory**
 - s tyrozinkinázovou aktivitou (IL-6, EGF, PDGF, CSF-1 apod.)
 - se serinkinázovou aktivitou (TGF-beta)
 - bez vlastní kinázové aktivity
 - vázané G proteiny (chemokiny)
- typické signální kaskády (JAK/STAT, ERK1/2, p38MAPK/NFkB)



Rozdíly mezi cytokiny a peptidovými hormony

- Cytokiny působí na širší spektrum buněk než hormony
- Cytokiny nejsou produkovány specializovanými buňkami organizovanými do specializovaných žláz
- Cytokiny nejsou skladovány, ale produkovány až po stimulaci
- Místa jejich sekrece primárně neurčují místo jejich cílového působení – působení auto-, para- a endokrinní

Tachykininy

- generické jméno rodiny úzce příbuzných krátkých neuropeptidů, identifikovaných původně podle jejich funkce jako neurotransmitery.
 - **substance P**, neurokinin A, substance K, neuropeptid K, neuropeptid γ , neurokinin B
- vznikají alternativním sestřihem tRNA z preprotachykininového genu (PTT) a různým posttranslačními úpravami
- receptor: G-coupled, 7-tm doména
- **funkce:**
 - neuromodulátory
 - regulace stresové odpovědi
 - mediátory bolesti
 - kontrola vaskulárního tonu
 - funkce podobné cytokinům
 - * proliferace T-buněk
 - * podpora uvolňování cytokinů
 - * podpora sekrece Ig,
 - * modulace chemotaxe a fagocytózy

Klíčové buňky a jejich funkce při zánětu

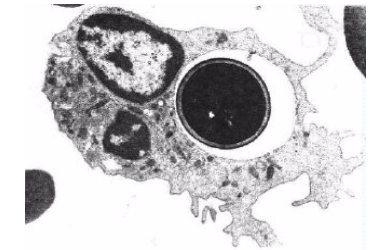
	Basophils and Mast Cells	Neutrophils	Eosinophils	Monocytes and Macrophages	Lymphocytes and Plasma Cells	Dendritic Cells
% of WBCs in blood	Rare	50–70%	1–3%	1–6%	20–35%	NA
Subtypes and nicknames		Called "polys" or "segs" Immature forms called "bands" or "stabs"		Called the mononuclear phagocyte system	B lymphocytes, Plasma cells T lymphocytes Cytotoxic T cells Helper T cells Natural killer cells Memory cells	Also called Langerhans cells, veiled cells
Primary function(s)	Release chemicals that mediate inflammation and allergic responses	Ingest and destroy invaders	Destroy invaders, particularly antibody-coated parasites	Ingest and destroy invaders Antigen presentation	Specific responses to invaders, including antibody production	Recognize pathogens and activate other immune cells by antigen presentation in lymph nodes
Classifications	Phagocytes					
	Granulocytes					
			Cytotoxic cells		Cytotoxic cells (some types)	
					Antigen-presenting cells	



Neutrofily jsou obvykle prvními buňkami vstoupícími do místa zánětu



Normální neutrofil



Fagocytující neutrophil

NEUTROFILNÍ GRANULOCYTY – efektorová složka přirozené imunity

regulační funkce

produkce prozánětlivých cytokinů

lokální uvolnění chemokinů z proteoglykanů

modulace acidobazických vlastností tkání

modulace tkáňové tenze O₂

diferenciace

kostní dřeň

M-CSF GM-CSF
chemokiny

krev

granulární proteiny (O₂ nezávislé usmrcování)



NADPH oxidáza (O₂ závislé usmrcování)

efektorové funkce

základní efektorová buněčná složka časně zánětlivé reakce

diapedéza do tkání

chemotaxe

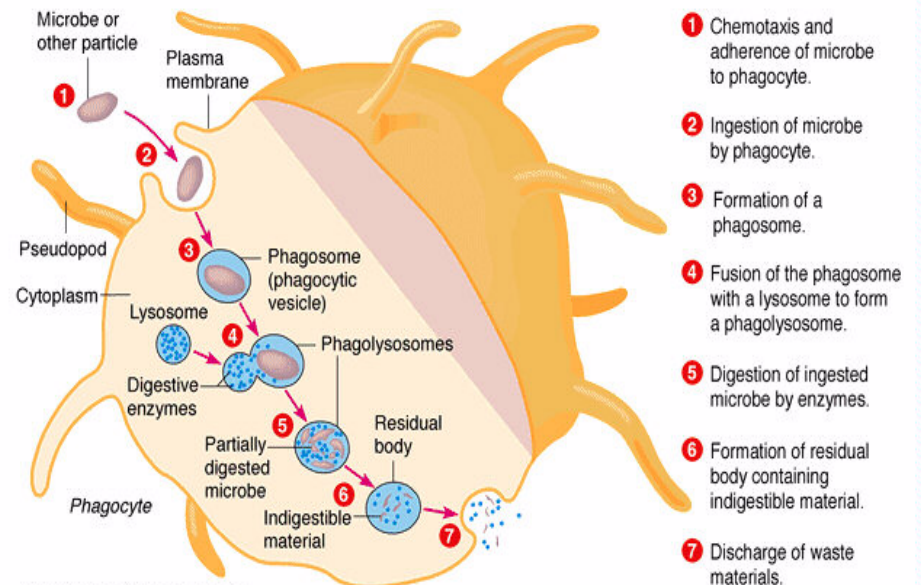
adhezní interakce s aktiv. endotelem

tvorba proteináz

tvorba reaktivních produktů O₂

usmrcování a rozklad mikroorganismů

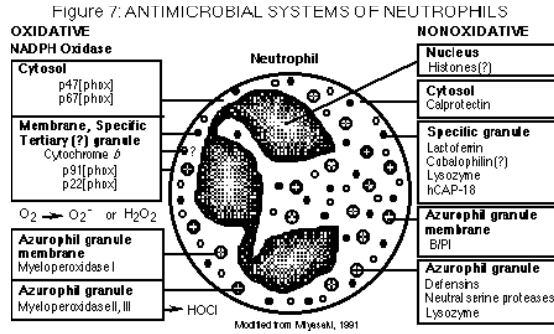
Krejsek et al., 2004



(a) Phases of phagocytosis

© BENJAMIN/CUMMINGS

Mechanismy zabíjení u neutrofilů



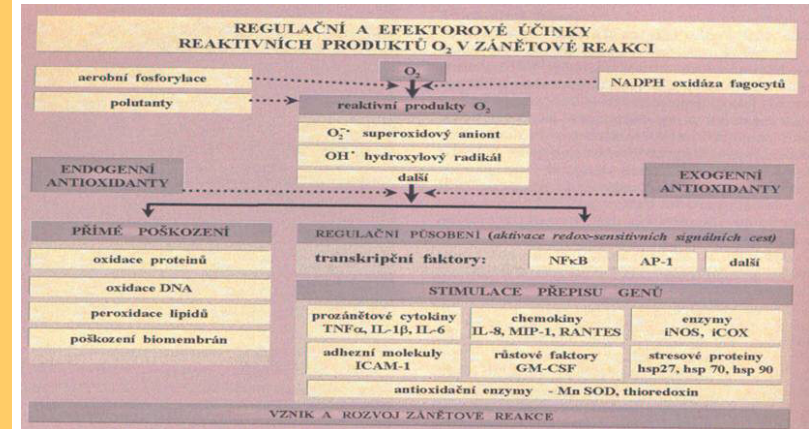
NADPH oxidázový systém, je membránově vázaný enzymový komplex redukcí O₂ na superoxidový anion (O₂⁻), hydrogen peroxide (H₂O₂), a hydroxylový radikál (OH) = **Oxidativní vzplanutí**

Bacteriocidní a degradující **enzymy** obsažené v **lysosomálních granulech (azurophil- and specific granules) fúzí** s fagosomem do **fago-lysosomu**

H₂O-MPO- systém je jedním z nejefektivnějších **bactericidních systémů (in vitro!!)** katalyzující tvorbu **HOCl (hypochlorous acid)** z H₂O₂ and Cl-

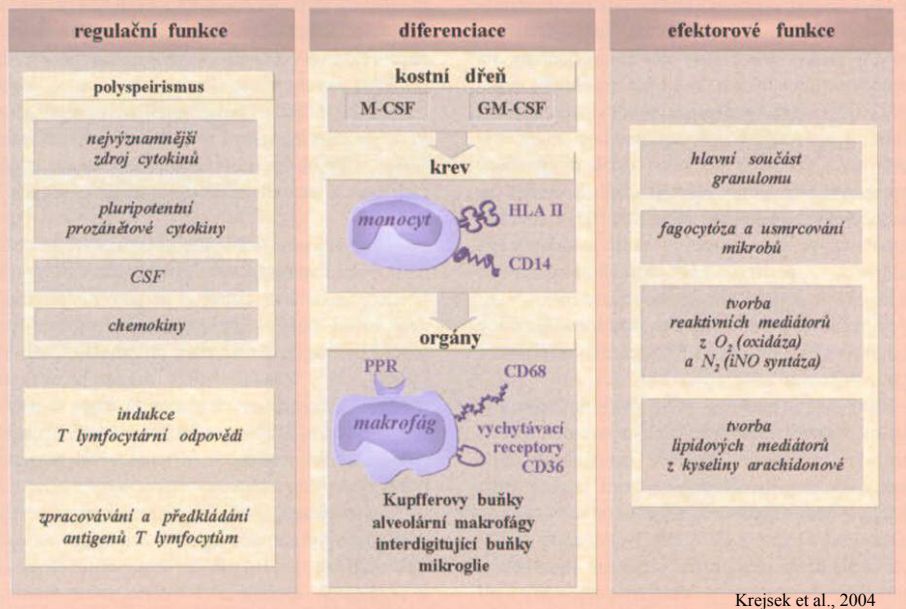


Úloha reaktivních produktů kyslíku v zánětlivé reakci



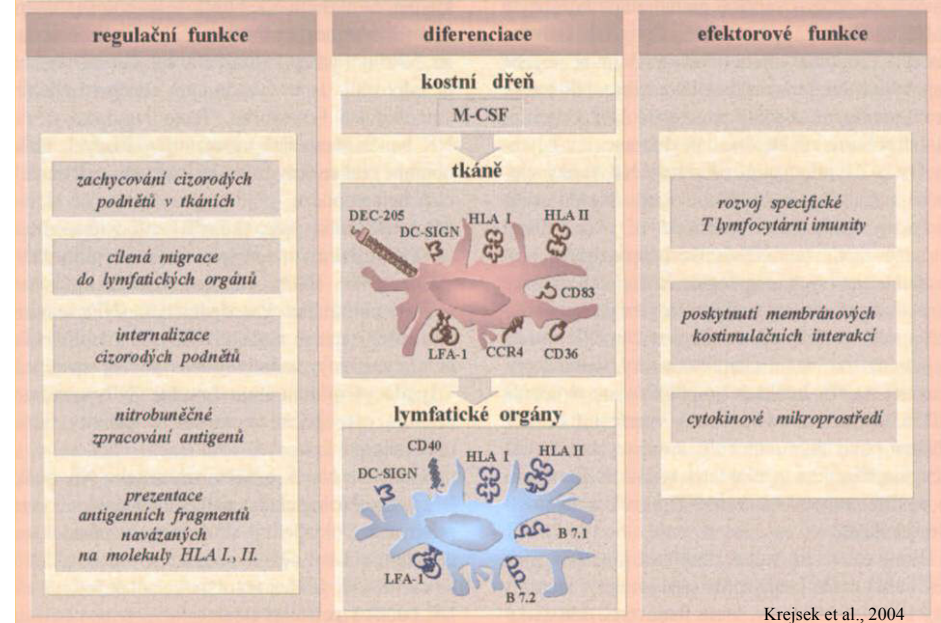
Krejsek et al., 2004

MAKROFÁGY - systém včasné výstrahy imunitního systému



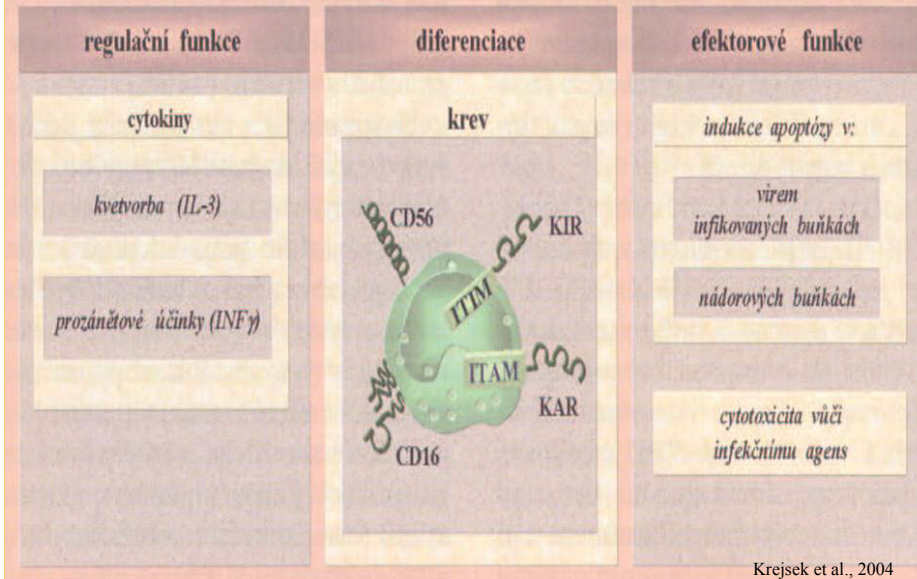
Krejsek et al., 2004

DENDRITICKÉ BUŇKY – indukce specifické buněčné imunity

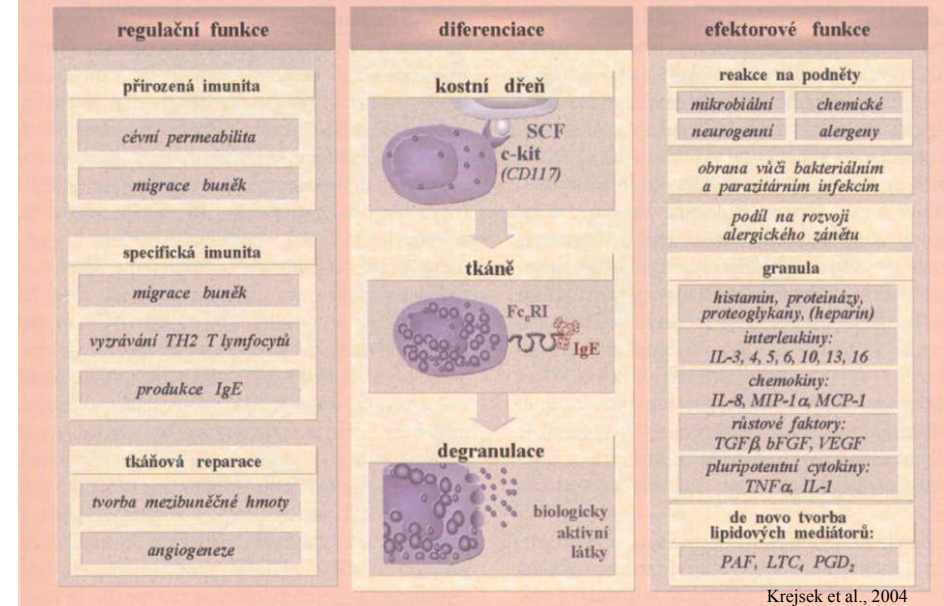


Krejsek et al., 2004

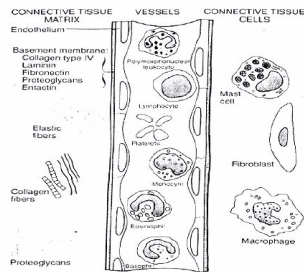
PŘIROZENĚ CYTOTOXICKÉ NK-BUŇKY



MASTOCYTY - regulační a efektorové elementy časných fází imunitní odpovědi



Histamin a Serotonin indukují vasodilataci a zvyšují cévní permeabilitu



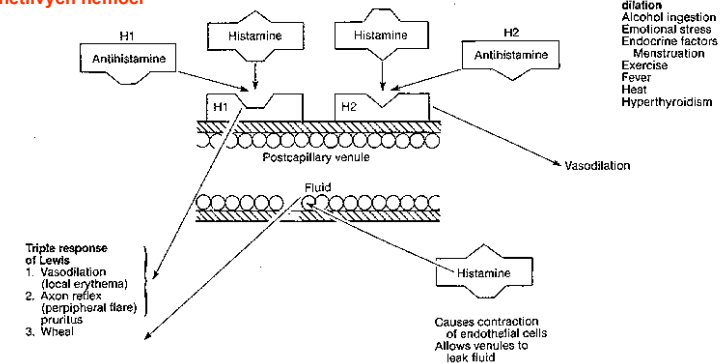
Mastocyty:

- nejbohatší zdroj histaminu
- lokalizované zejm. perivaskulárně v pojivových tkáních
- degranulace skrze receptory pro IgE-, IgG, histamin, bakteriální produkty a anafylatoxin C5a, poranění, chlad, teplo
- uvolnění PAF (platelet activating factor) vede k uvolnění serotoninu z aktivovaných destiček
- Mastocyty jsou důležitými efektorovými buňkami v hypersenzitivních reakcích (anafalaktické reakce)

Receptory pro histamin

H1 blokátory jsou užívány k léčbě alergických a zánětlivých nemocí

H2 blokátory se používají k léčbě vředové nemoci



H1 receptory jsou přítomny na hl. sval. buňkách střeva, cév a bronchů
 H2 receptory jsou nalézány na parietálních buňkách žaludku, cévní stěně a CNS
 H3 receptory jsou přítomny v mozku

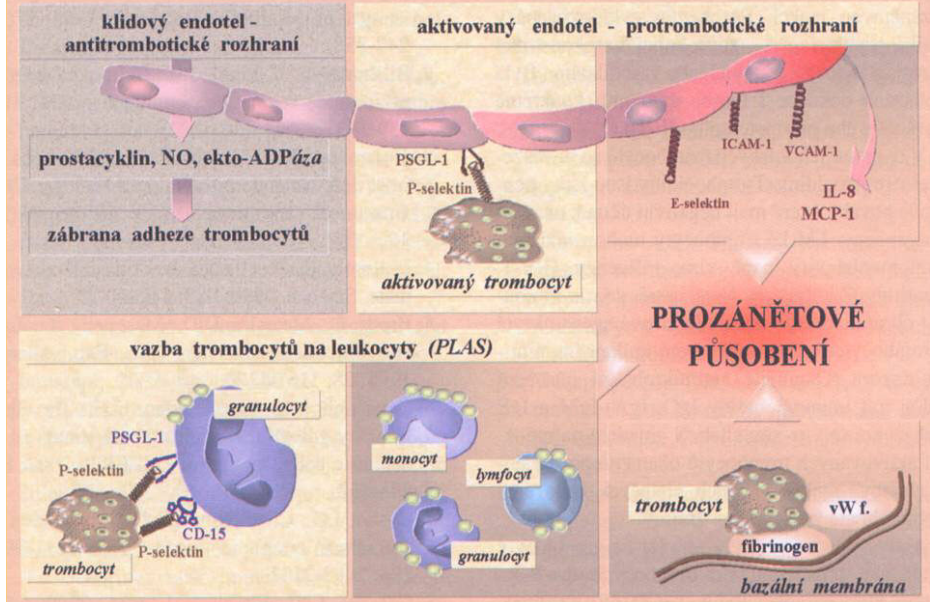
ÚLOHA TROMBOCYTŮ V IMUNITNÍ ODPOVĚDI



- uvolňují (tvorí):
- prozáněťové mediátory (serotonin, histamin, ADP)
 - eikosanoidy (TXA₂, PGF_{2α}, PGE₂, 12-HETE)
 - chemokiny (PF-4, MIP-1α, RANTES)
 - růstové faktory (PDGFβ, VEGF, TGFβ)
 - cytokiny: (IL-1β)
 - imunoglobuliny: (IgG, IgA, IgM, IgE)
 - trombocidiny

Krejsek et al., 2004

PROZÁNĚTIVÉ PŮSOBNÍ AKTIVOVANÝCH TROMBOCYTŮ

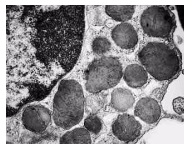


Mediátory akutního zánětu

Faktory uvolňované z buněk

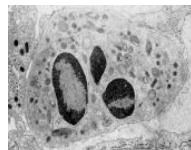
nachystané v preformovaných granulech:

Mastocyty



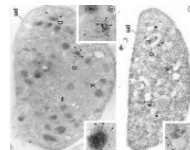
Histamin

Neutrofilý/Makrofágy



Lysozomální
enzymy

Destičky

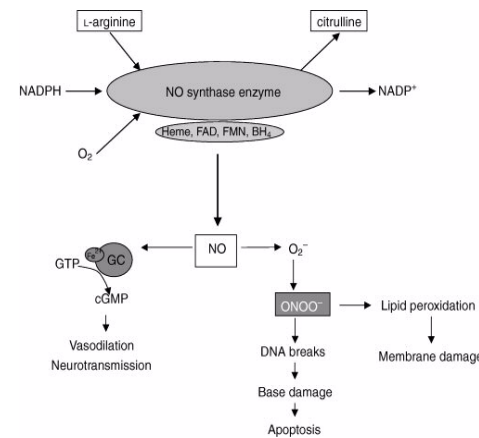


Serotonin

Nově syntetizované

Prostaglandiny
Leukotrieny
Destičky aktivující faktor
Kyslíkové radikály
NO
cytokiny

Nitric Oxide (NO) pleiotropní mediátor zánětu



NO byl nejdříve označen jako *endothelium derived relaxing factor* (EDRF)

NO je **prodáván** :

endoteliálními buňkami,
některými neurony
fagocyty

syntetizován z L-argininu: **nitric oxide syntázami** (NOS)

3 různé formy NOS:

endoteliální neuronální
indukovatelná (fagocyty)

eNOS
nNOS
iNOS

Constitutivně
exprimovány



NO moduluje zánětlivou odpověď

- NO je mocný vazodilatátor
- Redukuje agregaci destiček
- Redukuje vcestování leukocytů
- Má antimikrobiální účinky



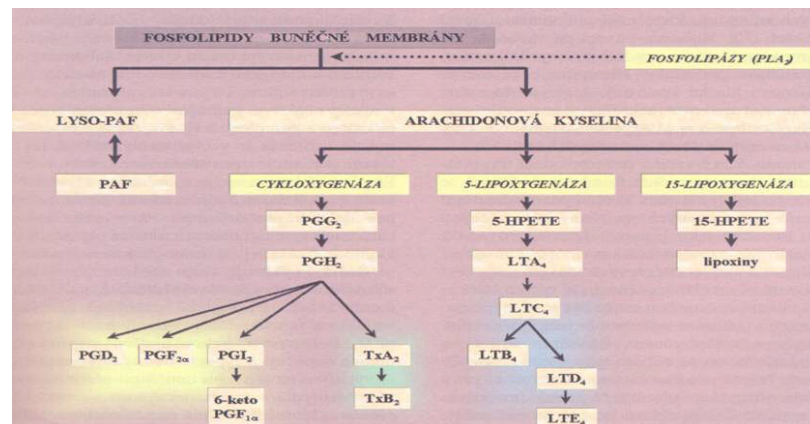
Metabolity kyseliny arachidonové (eicosanoidy)

Membránové fosfolipidy aktivovaných buněk mohou být transformovány do biologicky aktivních mediátorů

Označují se jako *autocoidy* = short-range hormones (very short range and half-life).



Metabolity kyseliny arachidonové



Krejsek et al., 2004



Eicosanoidy mohou při rozvoji zánětu působit na různých úrovních

Působení

Metabolit

Vazokonstrikce

Thromboxan A₂,
Leukotrieny C₄, D₄, E₄

Vazodilatace

PGI₂, PGE₁, PGE₂, PGD₂

Zvýšení cévní permeab.

LTC₄, LTD₄, LTE₄

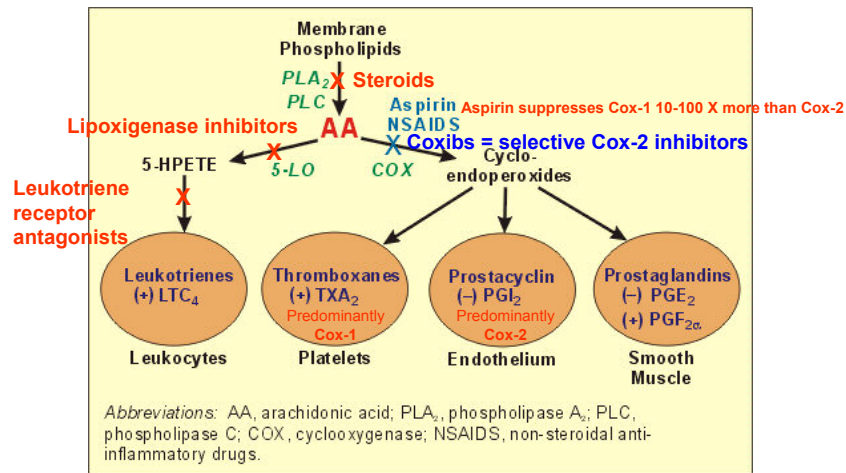
Chemotaxe, adheze leuko

LTB₄, 5-HETE, lipoxiny

Bronchospasmus

Leukotrieny C₄, D₄, E₄

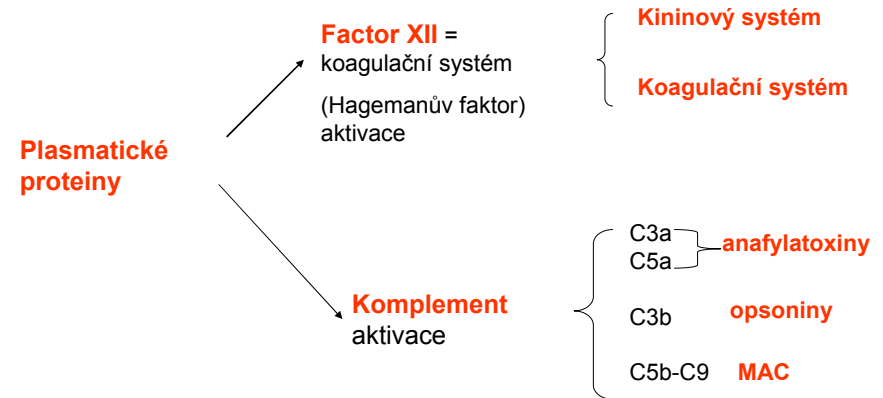
Různé *Prostaglandiny* a *Leukotrieny* jsou odvozeny působením specifických enzymů a místy jejich tkáňové distribuce



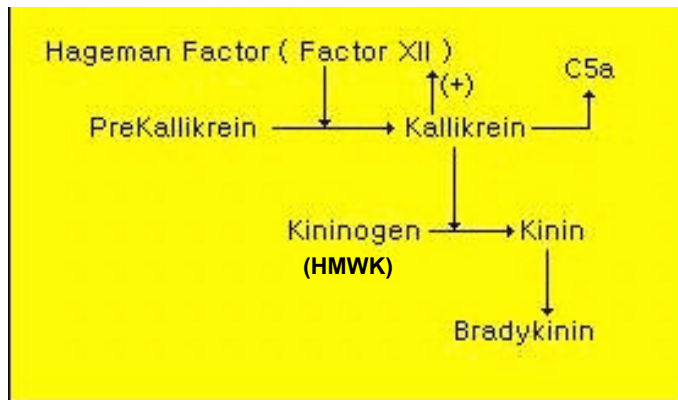
Modulace na různých úrovních kaskády AA

Mediátory akutního zánětu

Plazmatické faktory syntetizované zejména v játrech



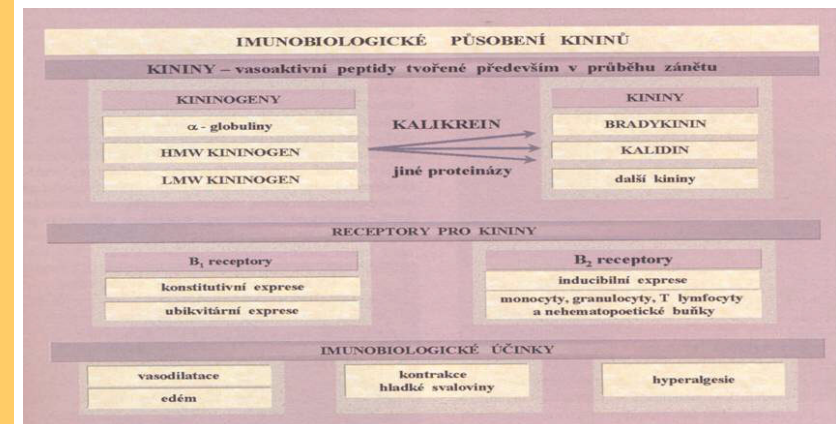
Kinin-Bradykinin System



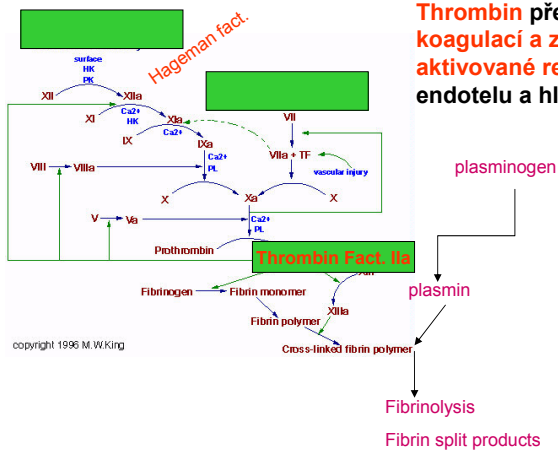
Bradykinin zvyšuje cévní permeabilitu, kontrakci hladkých sval. Buněk, vazodilataci a bolest

Kallikrein je účinným aktivátorem faktoru XII, je chemotaktický a může přímo konvertovat C5 to C5a

Kininy a jejich úloha v zánětu



Koagulační systém kaskáda serinových proteáz



Thrombin představuje hlavní spojení mezi koagulací a zánětem vazbou na proteázami aktivované receptory (PARs) na destičkách, endotelu a hl. sval. buňkách

PAR-signalizaci indukují:

Chemokiny

Endoteliální adhezní molekuly (ICAM, VCAM)

mobilizace P selektinu z Weibel Palade tělísek

CO₂

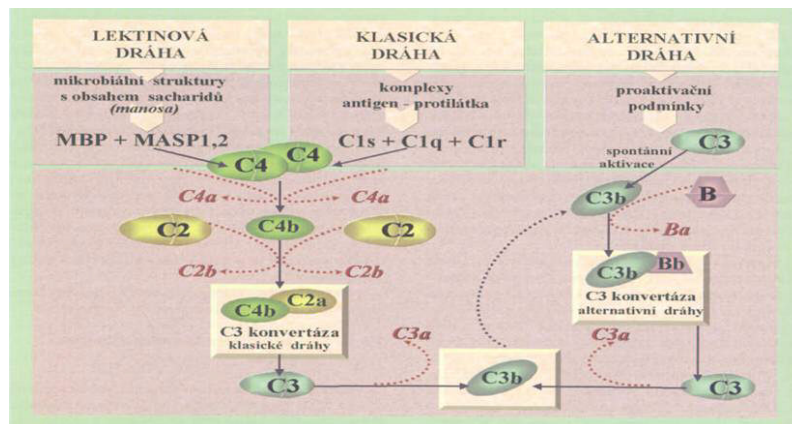
PAF

NO

Komplementový systém

- Komplementový systém je komplexní biochemická kaskáda imunitního systému, která vede k **cytolýze**, **chemotaxi**, **opsonizaci a zánětu** a je schopna označit patogeny vhodné pro fagocytózu.
- Skládá se z více než 35 proteinů, z nichž 12 se přímo účastní komplementové kaskády, zbytek má regulační funkce.
- **3 cesty aktivace komplementu**

Aktivace komplementu

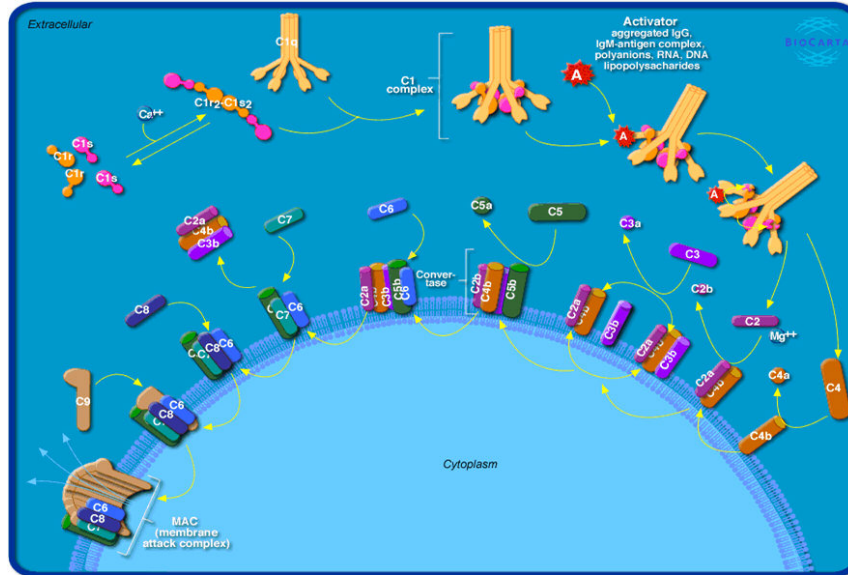


Krejsek et al., 2004

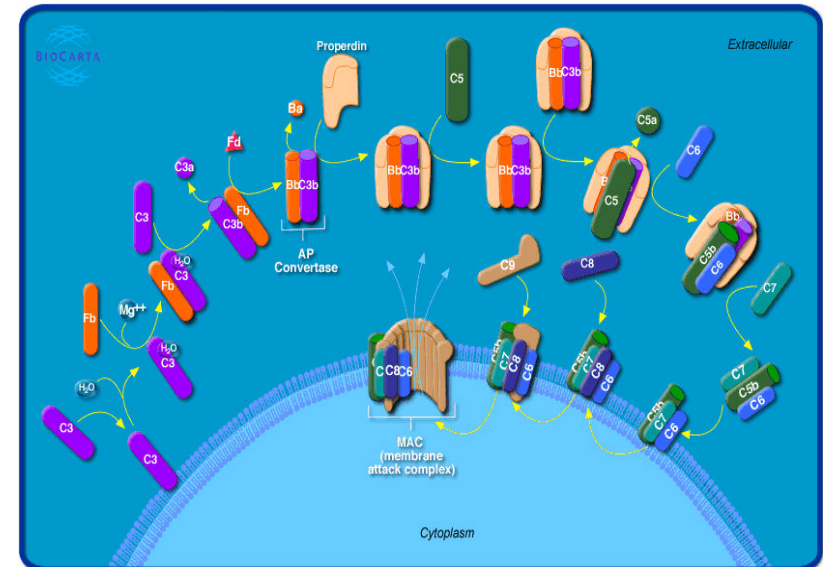
Aktivace komplementové kaskády

- všechny tři cesty vedou k tvorbě C3 konvertázy, která zahajuje cestu membránového útoku (membrane attack pathway), která vede k tvorbě MAC (membrane attack complex MAC) zahrnující C5b, C6, C7, C8 a polymerní C9. MAC je cytotoxický konečný produkt komplementové kaskády, který vytváří transmembránový kanál, způsobující osmotickou lýzu cílové buňky.
- **Klasická cesta** začíná aktivací komplexu C1, buď vazbou C1q na komplex antigen-protilátka, nebo vazbou C1q na povrch patogenu. Komplex C1 štěpí C2 a C4 na C2b a C4b, které se spoluvážou a vytváří C3-konvertázu.
- **Alternativní cesta** začíná hydrolýzou C3 přímo na povrchu patogenu. Nemá vztah k proteinu vázajícímu patogen jako ostatní cesty. C3 se štěpí na C3a a C3b. Některé C3b se vážou na patogen, a to na faktor B. Tento komplex je potom štěpen faktorem D na Ba a na C3-konvertázu alternativní cesty, Bb.
- **Lektinová cesta** je homologní klasické cestě, ale za účasti opsoninu, mannan-vázajícího lektinu (MBL), který nahrazuje C1q. Tato cesta je aktivována vazbou mannan-vázícího lektinu na manozová rezidua na povrchu patogenu, který aktivuje serin proteázy asociované s MBL, MASP-1 a MASP-2 (Mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases). Ty potom štěpí C4 a C2 na C4b a C2b, které opět tvoří C3-konvertázu jako u klasické cesty.
- Má se za to, že komplemtní se přímo účastní při vzniku a rozvoji Alzheimerovy nemoci, astmatu, lupus erythematosus, artritidy, autoimunitního srdečního onemocnění a multiple sclerosis.

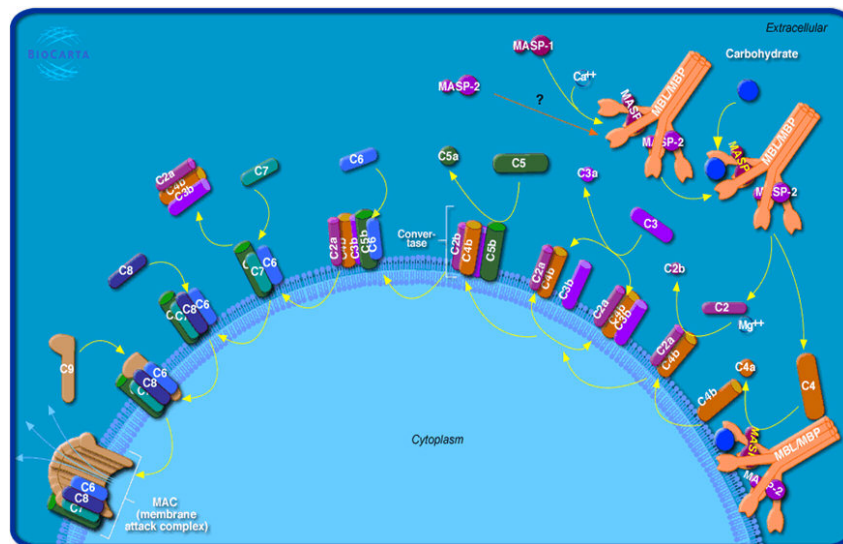
Klasická cesta aktivace komplementu



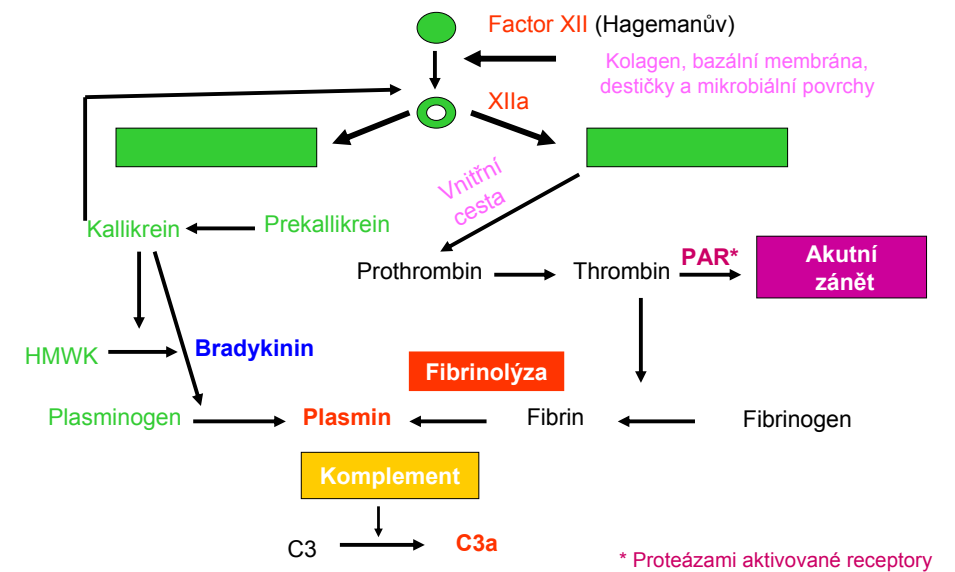
Alternativní cesta aktivace komplementu



Lektinem aktivovaná cesta aktivace komplementu



Interakce systému kininového, koagulačního a komplementového v průběhu akutního zánětu



Průběh zánětu - shrnutí

