

MUNI
MED

ZÁNĚT

Zánět

- Reakce živého organismu na poškození.
- 3 hlavní funkce:
 1. Tvorba akutního zánětlivého exsudátu → přináší proteiny, tekutinu a buňky z krve do poškozené oblasti, kde posiluje lokální obranyschopnost
 2. Destrukce a eliminace příčinného činitele (např. bakterií, pokud jsou přítomny)
 3. Rozklad a likvidace poškozené tkáně (debris)

Zánět

- Soubor reakcí, které se objevují po tkáňovém poškození / infekci / imunologické stimulaci jako obrana proti cizím (alterovaným vlastním) substancím.
- Zánětlivé reakce zahrnují četné biochemické a celulární alterace, jejichž rozsah koreluje s rozsahem iniciálního traumatu. Nevhodná aktivace zánětlivých odpovědí jako bazální příčina nemocí.

Etiologie a patogeneze

- Fyzikální poškození
- Chemické látky
- Biologické poškození (např. mikroorganismy)

- Zánětlivá odpověď se skládá z:
 - a) Změn v průtoku krve
 - b) Zvýšení permeability cév a úniku bílkovin, tekutiny a buněk z krve do tkáně

Tato reakce je významně stereotypní!

Lokální zánětlivé reakce

- Zvýšený průtok krve oblastí poškození
- Zvýšení permeability cév
- Řízený a přímý influx a selektivní akumulace různých efektorových buněk z periferní krve v místech poškození
 - a) rychlá: nespecifická(antigenně) fagocytární odpověď - neutrofily
 - b) pozdní odpověď: monocyty → makrofágy, specifické T a B lymfocyty + exsudace plasmy

Dynamika zánětlivé reakce

- Aktivované zánětlivé buňky (M-M, T,B lymfocyty) samy produkují **protektivní a prozánětlivé molekuly**.
- Zánětlivé buňky exprimují zvyšující se počet buněčných povrchových proteinů a glykoproteinů, tzv. **adhesivních molekul**.
- Aktivované endoteliální buňky exprimují **receptory pro adhesivní molekuly**. Počet těchto receptorů je regulován a umožňuje precizní směrování požadovaného počtu cirkulujících leukocytů do místa zánětu.
- 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 extravazaci**.

Akutní zánět – typy dle exsudátu

- Serózní
- Katarální
- Fibrinózní
- Hemorhagický
- Purulentní
- Membranózní
- Pseudomembranózní
- Nekrotizující (gangrenózní) zánět

Příznaky zánětu a korespondující chemické mediátory

Zánětlivá odpověď	Chemický mediátor
Otok, zčervenání, zteplání	Histamin, PG, LT, bradykinin
Tkáňové poškození	Lysosomy, látky z M a dalších zánětlivých buněk
Chemotaxe	Komplement, chemokin
Bolest	Prostaglandiny, bradykinin
Horečka	IL-1 a IL-6
Leukocytóza	TNF a IL-8

Systemové manifestace zánětu

➤ *Horečka*

Polymorfonukleáry a makrofágy produkují endogenní pyrogeny, které resetují termoregulační centrum v hypotalamu na vyšší teplotu. Uvolnění endogenních pyrogenů je stimulováno fagocytózou, endotoxiny a imunitními komplexy.

➤ *Klinické symptomy*

Únava, anorexie, nausea. Ztráta hmotnosti u chronického zánětu.

Zduření lokálních nebo systémových lymfatických uzlin se objevuje pravidelně; splenomegálie u některých specifických infekcí (např. malárie, infekční mononukleóza).

Systemové příznaky akutního zánětu

Hematologické změny

- Zrychlená sedimentace erytrocytů. Častý nespecifický příznak systémového zánětu.
- Leukocytóza
- Neutrofilie se objevuje u pyogenních infekcí a tkáňové destrukci; eozinofilie u parazitárních infekcí;
- Lymfocytóza u chronických infekcí (např. TBC), u mnoha virálních infekcí Monocytóza u infekční mononukleózy a některých bakteriálních infekcí (TBC)
- Anémie
 - Ztráta do zánětlivého exsudátu (ulcerativní kolitis);
 - Hemolýza (v přítomnosti bakteriálních toxinů)
 - „anémie u chronických zánětlivých onemocnění“ jako důsledek toxického útlumu kostní dřeně.

Amyloidóza

- Dlouhotrvající chronický zánět (např. u revmatoidní artritidy) může zvýšit sérový amyloid A protein (SAA), což může vést k depozici amyloidu do tkání

Systemové a místní klinické symptomy akutního zánětu

Systemové příznaky	Lokální příznaky
horečka	<i>calor</i>
tachykardie	<i>rubor</i>
hyperventilace	<i>dolor</i>
únavnost	<i>tumor</i>
ztráta chuti k jídlu	<i>Functio laesa</i>

Změny při zánětu	Zvýšení	Pokles
Buněčné	Fagocytující buňky (v krvi i místně)	erytrocyty
Metabolické	Proteiny akutní fáze serová C katabolismus bílkovin glukoneogeneze	sérové Fe sérový Zn syntéza albuminu, transtyrelin, transferin
Endokrinní	glukagon insulin ACTH GH T4 kortisol aldosteron vasopressin	T3 TSH

SYSTÉMOVÉ MANIFESTACE ZÁNĚTU

- 1) Horečka
- 2) Reakce akutní fáze

Reakce akutní fáze

- Systémová reakce na lokální nebo systémový imunologický stres způsobený infekcí, tkáňovým poškozením, traumatem nebo neoplastickým růstem.
- V místě léze uvolňují lokální prozánětlivé buňky (neutrofily a makrofágy) do krve prozánětlivé cytokiny (TNF- α/β , IL-1 α/β , IL-6, INF- α/γ a IL-8)
- Tyto cytokiny aktivují různé cílové buňky, což vede k aktivaci hypotalamu, redukci sekrece růstového hormonu a dalším dějům charakterizovaným jako horečka, anorexie a katabolismus svalových buněk.
- Při dostatečně vysoké hladině prozánětlivých cytokinů (zejména IL-6) v periferní krvi játra odpovídají změnou exprese proteinů akutní fáze.

Reakce akutní fáze

- Metabolické změny: pokles LDL a HDL v krvi, nárůst ACTH a glukokortikoidů, aktivace komplementu, pokles hladin Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , vitaminů rozpustných v tucích a změny v koncentracích proteinů akutní fáze.

Smysl reakce: zábrana mikrobiálního růstu a pomoc při obnově homeostázy
(limitace poškození navozených vlastním zánětlivým procesem)

Proteiny akutní fáze

- Třída proteinů, jejichž plasmatická koncentrace stoupá (**pozitivní proteiny akutní fáze**) nebo klesá (**negativní proteiny akutní fáze**) v odpovědi na tkáňové poškození.
- Tato reakce se nazývá reakce akutní fáze (**AFR**).

Pozitivní proteiny akutní fáze

- 1) ceruloplamin a složka komplementu C3
- 2) haptoglobin, fibrinogen, α -globuliny a LPS-binding proteinázy
- 3) C-reaktivní protein (CRP) a sérový amyloid A

Funkce:

- Opsonizace a vychytávání bakterií a jejich produktů
- Aktivace komplementu
- Vychytávání volného hemoglobinu a radikálů

Funkce	Protein akutní fáze	Nárůst v průběhu
Inhibitory proteáz	α_1 -antitrypsin α_1 -antichymotrypsin	4× 6×
Koagulační proteiny (serin proteinázy)	fibrinogen prothrombin faktor VIII plasminogen	8×
Složky komplementu	C1s C2b C3, C4, C5 C9 C5b	2×
Transportní proteiny	haptoglobin hemopexin feritin	8× 2× 4×
Scavengerové proteiny	ceruloplasmin	4×
Různé	α_1 -kyselý glykoprotein (orosomukoid) Sérový amiloid A C-reaktivní protein	4× 1000× 1000×

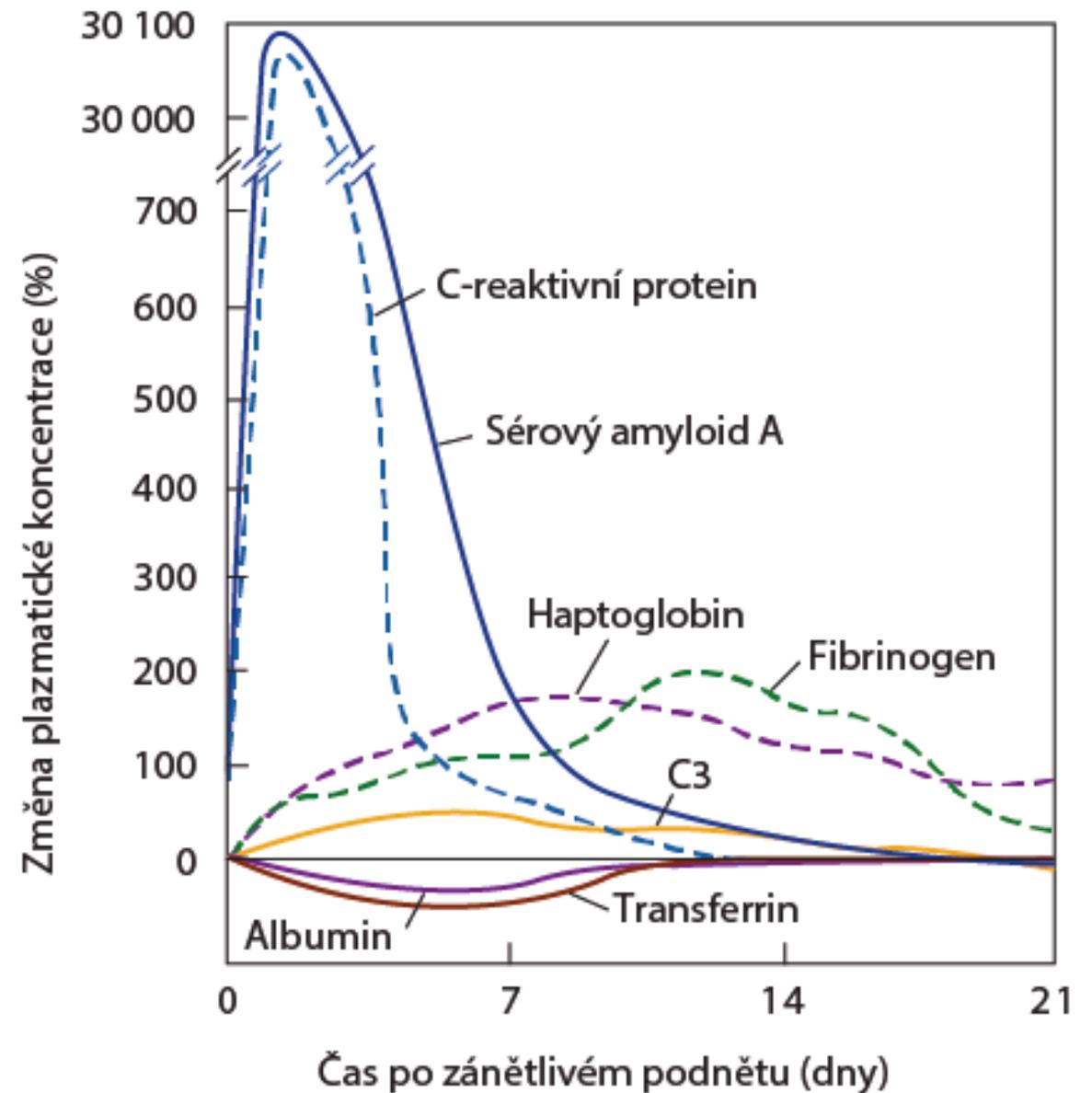
C-reaktivní protein

- CRP aktivuje komplement
- CRP se váže na chromatin pocházející z mrtvých buněk a na zbytky buněk, který je nutno z cirkulace odstranit fagocytózou, a to přímo, vazbou na receptory Fc, C3b nebo CRP.
- Inhibice destičkové agregace snižuje riziko trombózy.
- CRP se váže na LDL.

Negativní proteiny akutní fáze

- Pokles albuminu, transferinu, kortisol-binding globulinu, transthyretinu a vitamin A binding proteinu vedou dočasně ke zvýšené nabídce volných hormonů, které se na tyto bílkoviny obvykle vážou.
- Transthyretin (prealbumin vážící thyroxin, transportuje hormony štítné žlázy z *plexus choroideus* do mozkomíšního moku) inhibuje produkci IL-1 β monocyty a endoteliálními buňkami. Jeho pokles je tedy možno považovat za prozánětlivý mechanismus. Tyto změny krevních bílkovinných profilů zřejmě částečně souvisí s hladověním a katabolismem ve svalech. Jde také o nabídku aminokyselin pro produkci pozitivních proteinů akutní fáze.

Časový průběh změn v některých hlavních proteinech akutní fáze



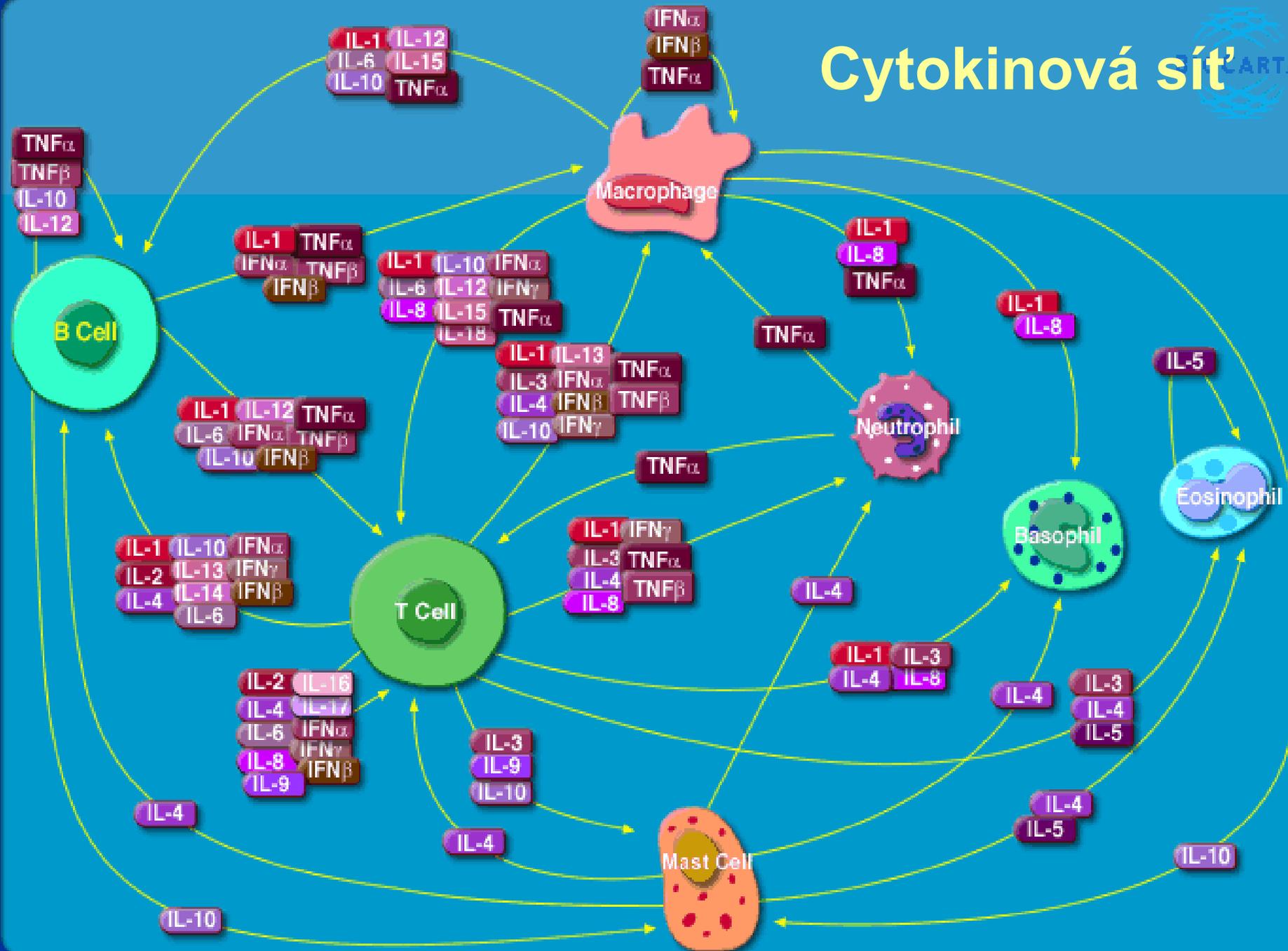
Cytokiny

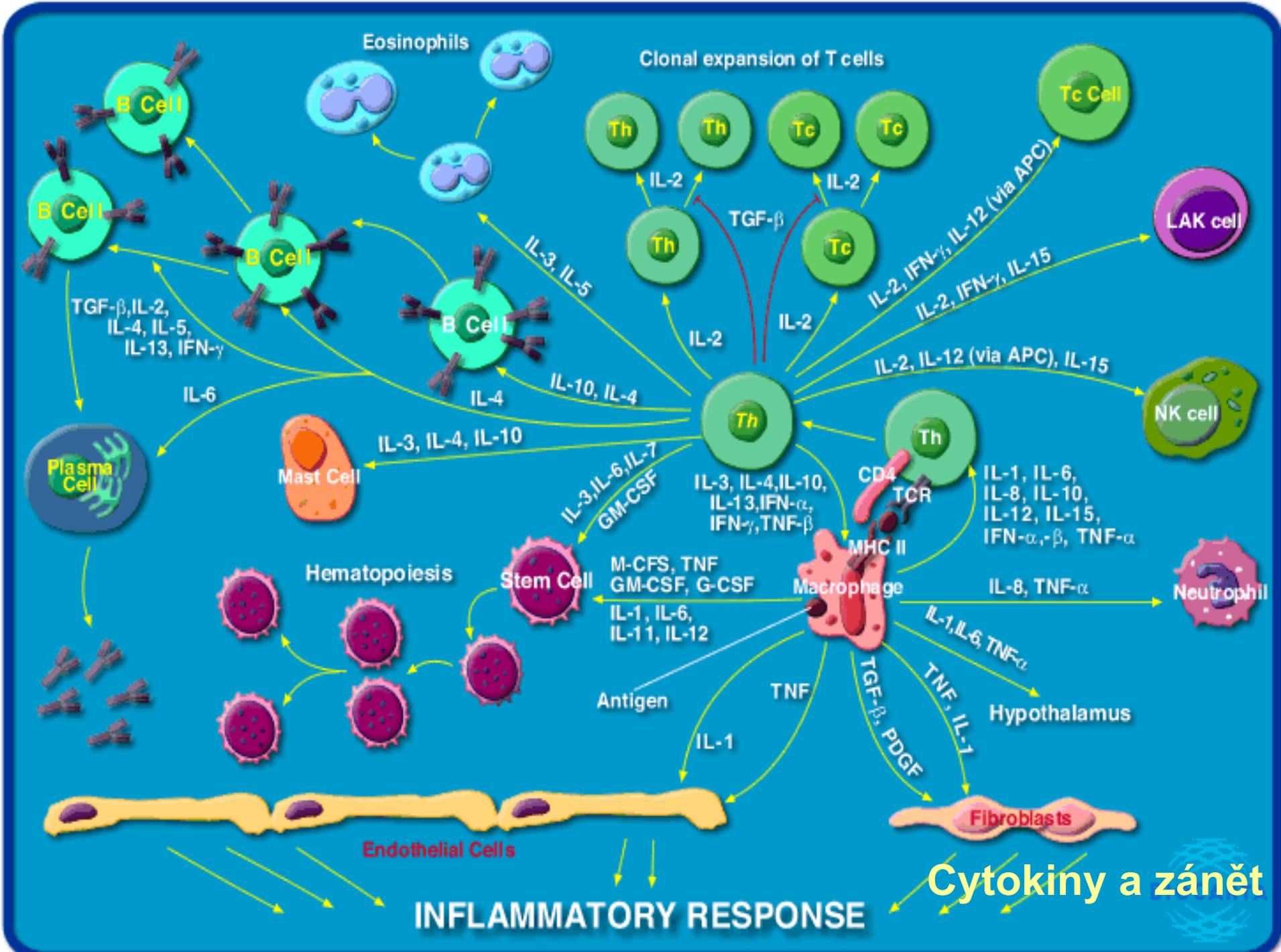
- Definice je problematická.
- Dle dnešních kritérií se považuje za generické jméno velmi variabilní skupiny solubilních proteinů a peptidů, které fungují jako humorální působky v piko- až nano-molárních koncentracích a které modulují funkční aktivity jednotlivých buněk a tkání za fyziologických a patofyziologických podmínek. Tyto procesy také modifikují interakci mezi buňkami přímo a ovlivňují procesy v extracelulární matrix.

Cytokiny

- Působí také jako růstové faktory (mitogenně nebo antimitogenně), jako celulární „survival“ faktory (zabraňující apoptóze) a jako faktory transformační.
- Glykoproteiny sekretované buňkami klasickými sekrečními cestami. Mnohé ve formě vázané na membrány. Rovnováha mezi membránovými a solubilními formami zřejmě sama o sobě regulujícím faktorem. Většina se neskládá v buňkách (kromě TGF β a PDGF v destičkách).

Cytokinová síť



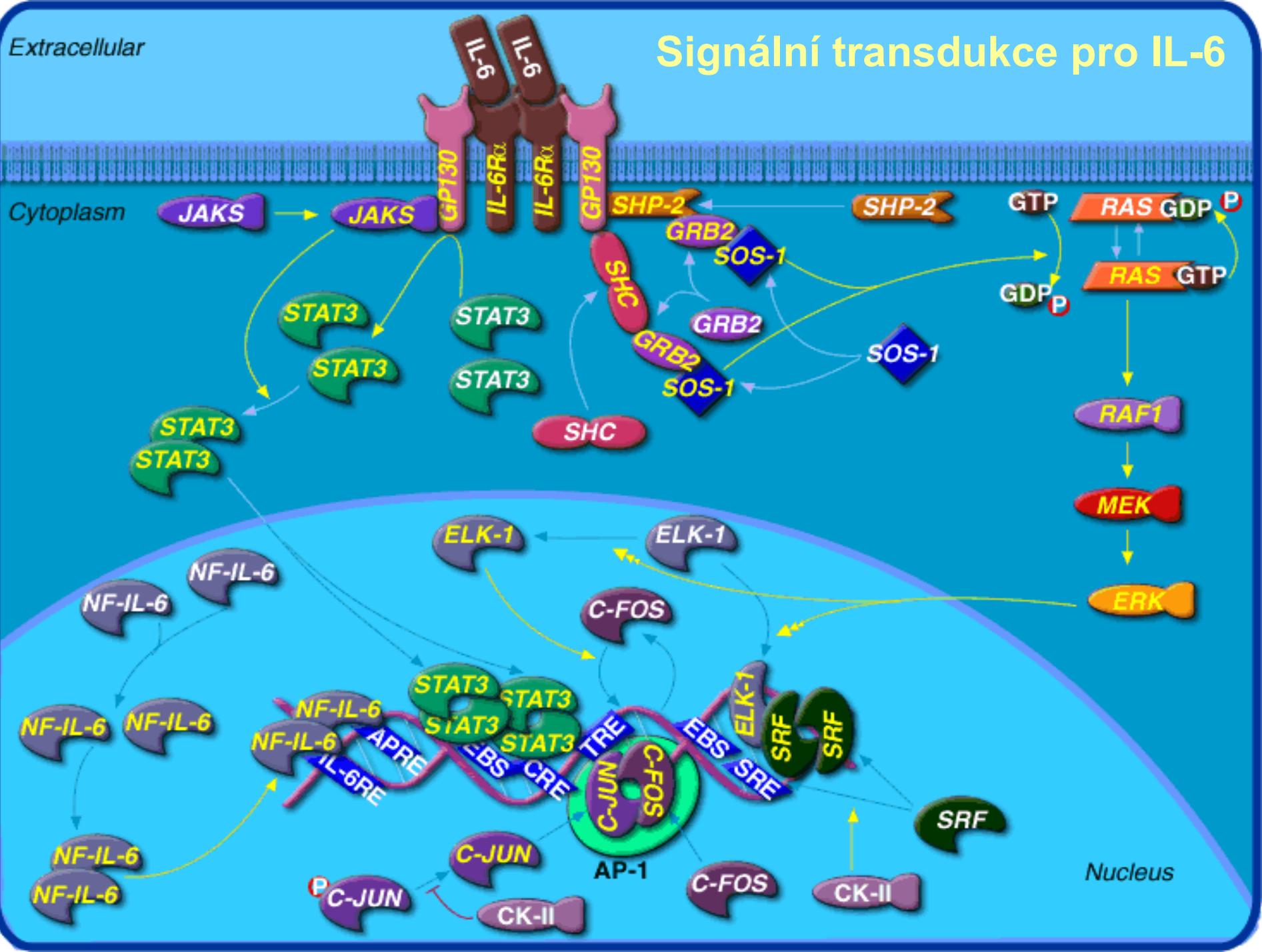


Extracellular

Signální transdukce pro IL-6

Cytoplasm

Nucleus



Rozdíly mezi cytokiny a peptidovými hormony

- Cytokiny působí na širší spektrum buněk než hormony
- Cytokiny nejsou produkovány specializovanými buňkami organizovanými do specializovaných žláz
- Místa jejich sekrece primárně neurčují místo jejich cílového působení (některé cytokiny jsou totožné s enzymy-PD-ECGF)

Cytokiny

➤ Nenavozují odpověď přímo. Stimulují nebo inhibují produkci specifických DNA vazných proteinů, které kontrolují expresi dalších genů. Cytokin ve vazbě na receptor vyvolává (hod) expresi ***immediate early response genes (IEG)***, několik set). Genové produkty těchto genů se pak vážou na promotorové elementy tzv. ***delayed early response genes (DEG)***.

Cytokiny

- Téměř všechny jsou ***pleiotropní***, tj. vykazují několikeré biologické aktivity. Cytokiny s mnohonásobnými účinky se často ve svých aktivitách přesahují a jednotlivé buňky vstupují do interakce s nimi zdánlivě identickým způsobem. Jsou tedy ***funkčně nahraditelné, nebo alespoň částečně funkčně kompenzovatelné.***

Cytokiny

- Účinné modulátory během embryogeneze a organogeneze. Jejich aktivity v pozdějším životě se mohou od působení v tomto období výrazně lišit.
- Typy cytokine: názvy často podle buněčného původu nebo první objevené funkce (interleukiny, lymfokiny, monokiny, interferony, CSF aj.)

Chemotaxe

- Řízený pohyb buněk v koncentračním gradientu solubilních extracelulárních látek.
- Chemotaktické faktory, **chemotaxiny** nebo **chemoatraktanty**.
- **Pozitivní chemotaxe** = buňky směřují **do** míst s vyšší koncentrací chemotaktických faktory (CHF).
- **Negativní chemotaxe** = buňky se pohybují **od** míst s vyšší koncentrací CHF.
- **Chemokineze** = buňky se pohybují neřízeně
- **Chemoinvaze** = buňky se pohybují přes bazální membránu

Chemotakticky aktivní faktory

□ Funkce:

- a) Účast v imunitní odpovědi
- b) Zánět
- c) Hojení ran
- d) Celkové systémové reakce po tkáňovém nebo orgánovém poškození

Chemotakticky aktivní faktory

- C5A
- Oligopeptidy bakteriálního původu
- Intermediální produkty lipidových metabolismů (AA a LTB4)
- Cytokiny, růstové faktory
- Chemokiny

Chemotakticky aktivní faktory

- Biologická aktivita těchto faktorů je řízena pomocí specifických receptorů na buněčném povrchu, jejich exprese je pozitivně nebo negativně modulována téměř všemi cytokiny.
- V chemotaktické odpovědi buněk se aktivně účastní také extracelulární matrix, celulární adhezivní molekuly, cytoskelet a některé nízkomolekulární substance.

Chemokiny

- Tvoří rodinu cytokinů, indukovatelných prozánětlivou aktivací. Velikost 8-10kDa, 20-50% sekvenční homologie, podobná genetická a terciární struktura. Všechny tyto proteiny poskytují množství konzervovaných **cysteinových** zbytků, které se účastní v tvorbě intramolekulárních disulfidových vazeb.

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

Funkce chemokinů

- 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)

Hojení ran

- Je opravný proces, který navazuje na poškození kůže a měkkých tkání.
- Hojení je interakce komplexní kaskády buněčných reakcí, které vedou k obnovení povrchu, rekonstrukci a o obnovení napětí poškozené tkáně.
- Hojení je systémový proces, tradičně popisovaný třemi fázemi:
zánět, proliferace, remodelace

Hojení ran

Zánětlivá fáze:

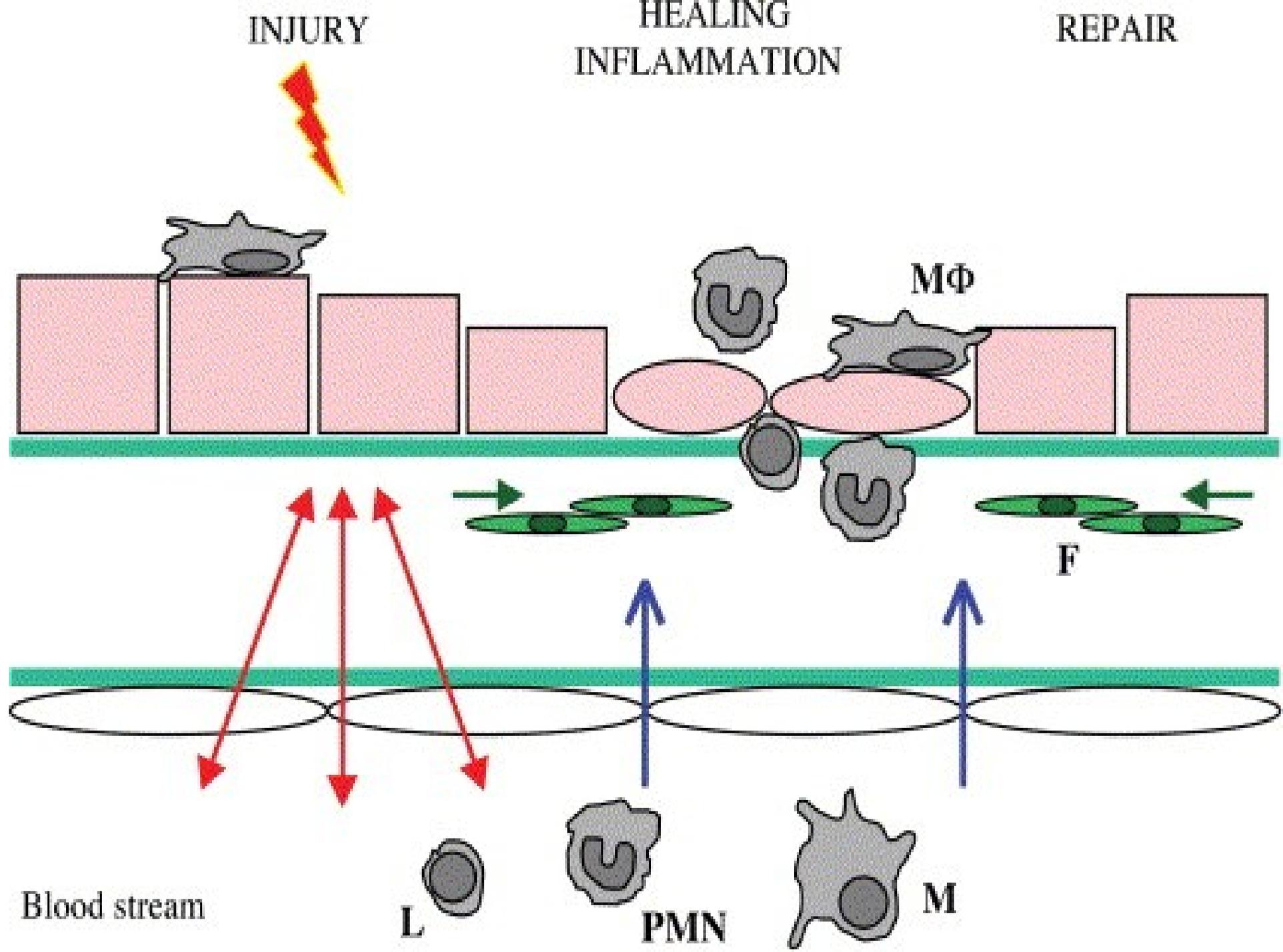
- vytváří se trombus a zánětlivé buňky odstraní debris poškozené tkáně.

Proliferační fáze:

- **epitelizace, fibroplazie a angiogeneze**
- vytváří se granulační tkáň a rána se začíná stahovat.

Remodelační fáze:

- kolagenní vlákna vytváření pevné vazby s jinými kolagenními vlákny a molekulami bílkovin: tím se zvyšuje napětí v jizvě



I. Zánětlivá fáze

- Trvání: od poškození 2-5 dní**
- Hemostáza**
- Vazokonstrikce
- Agregace destiček
- Koagulace
- Zánět**
- Vazodilatace
- Fagocytóza

II. Proliferační fáze

- **Trvání: 2 dny až 3 týdny**
- **Granulace**
 - fibroblasty vytvářejí kolagen
 - tkáň vyplňuje defekt a vede k neovaskularizaci
- **Kontrakce**
 - konce ran se slepují a redukují defekt
- **Epitelizace**
 - se uskutečňuje ve vlhkém prostředí
 - buňky cestují až 3 cm ve všech směrech

III. Remodelující fáze

- tři týdny až 2 roky
- vytváří se nový kolagen, který zvyšuje tenzní napětí v jizvě
- jizevnatá tkáň je přesto nanejvýš z 80% stejně silná jako tkáň původní

Tvorba jizvy

- Proces hojení je velmi podobný ve všech tkáních a je relativně nezávislý na typu poškození, malá variabilita je v relativním podílu různých elementů, které se na výsledku hojení podílejí.
- Konečným produktem hojení je **jizva**. Jedná se o relativně avaskulární a acelulární masu kolagenu, která slouží k obnovení tkáňové integrity, síly a funkce.
- **Zpoždění** v procesu hojení vede k dlouhodobému nezhojenému defektu, zatímco **abnormální proces hojení** vede k tvorbě **abnormálních jizev**.

Zánětlivá fáze

- Tělo rychle odpovídá na jakékoliv narušení kožního povrchu.
- Na začátku procesu hojení se rozvíjí vaskulární a celulární odpověď na poškození.
- Hlubší poranění kůže vede k poškození mikrocirkulace a následnému krvácení.
- Během sekund se dochází k vazokonstrikci v místě poškození, která má za cíl omezit místně krvácení.
- V průběhu minut se krvácení zastavuje pomocí aktivace primární hemostázy (aktivace a agregace destiček) a koagulace (tvorba trombu).

Zánětlivá fáze

- **Vazokonstrikce** rozvíjející se v důsledku incize kůže, se rozvíjí pod vlivem adrenalinu, noradrenalinu, prostaglandinů, serotoninu a tromboxanů. Způsobí dočasné vyblednutí rány a slouží k redukci krvácení po tkáňovém poškození.
- Endoteliální buňky se **retrahují** a tím odkrývají subendoteliální kolagen, na němž jsou schopny se **uchytit krevní destičky**
- **Adheze destiček** na exponovaný kolagen a **adhezivita destiček** vůči ostatním destičkám se uskutečňuje prostřednictvím **adhezivních glykoproteinů** (fibrinogenu, fibronektinu, von Willebrandova factoru a trombospondin).

Zánětlivá fáze

- **Destičky** také uvolňují *chemoatrakční faktory* pro:
 - **Neutrofilly**
 - omezují infekci
 - povolávají makrofágy.
 - **Makrofágy**
 - štěpí a odstraňují tkáňovou debris
 - aktivují odpověď fibroblastů
- Zánětlivá fáze trvá asi 24 hod.
- Navazuje na ni proliferativní fáze hojivého procesu

Zánětlivá fáze

Adhese, aktivace a agregace destiček vede k tvorbě bílého trombu (destičky+fibrin).

- Adhese destiček na exponovaný kolagen vede k jejich aktivaci, jejímž důsledkem je degranulace. V průběhu degranulace se uvolňují *chemotaktické a růstové faktory*:
- a) *platelet-derived growth factor (PDGF)*
 - b) *proteázy*
 - c) *vazoaktivní látky (ADP, serotonin, histamin).*

Zánětlivá fáze

- Následuje *aktivace koagulační kaskády*. Vnější i vnitřní cesta koagulační kaskády vedou k aktivaci trombinu, který aktivuje fibrinogen na fibrin.
- Trombin podporuje také *migraci zánětlivých buněk* do místa poškození prostřednictvím *zvýšené cévní permeability*.
- **Produkce fibrinu** je pro proces hojení ran zcela zásadní a **je primární složkou ranné matrix**, do které migrují zánětlivé buňky, destičky a plasmatické proteiny. Odstranění fibrinu komplikuje hojení ran.

Zánětlivá fáze

- Výsledkem aktivace *primární* (destičky) a *sekundární hemostázy* (aktivace koagulačních kaskád) v průběhu procesu hojení ran je tvorba sraženiny v místě poškození.
- Tvorba sraženiny se omezuje na trvání a místo tkáňového poškození.
- Tvorba sraženiny ustává, jak ustává aktivace hemostázy. Následně je plasminogen aktivován na plasmin, který **stimuluje fibrinolýzu** a dále pomáhá v lýze buněk v místě poškození.
- Tvorba sraženiny je místně omezována prostřednictvím endoteliálních buněk, které produkují *prostacyklin PGI₂* (antiagregační a vazodilatační účinky). V místě poškození se uplatňují také *faktory přirozené antikoagulace* (**antitrombin III** vyvazuje aktivované vitamin-K dependentní koagulační faktory, **protein C a protein S** vážou aktivované faktory V a VIII).

Proliferační fáze

- Na povrchu rány se během 24-72 hodin ***epidermální buňky*** dostávají do mitotické aktivity. Tyto buňky pak migrují přes povrch rány.
- ***Fibroblasty*** proliferují v hlubších vrstvách rány. Tyto fibroblasty začínají syntetizovat malé množství kolagenu, který představuje jakési “lešení“ usnadňující migraci a další proliferaci fibroblastů.

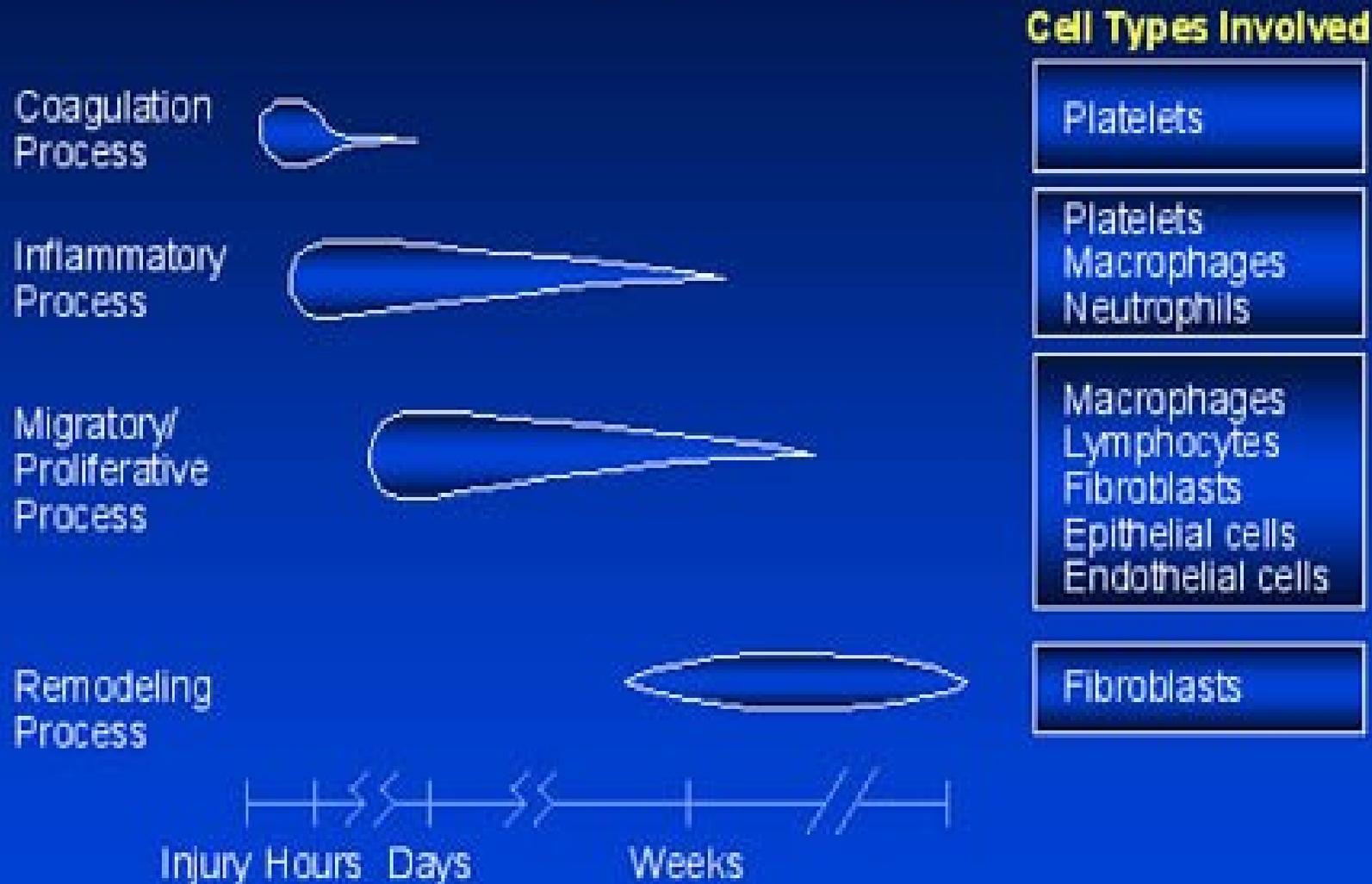
Proliferační fáze

- **Granulační tkáň** se skládá
- z kapilárních kliček nově vznikajících ve vyvíjející se kolagenní matrix
- objevuje se v hlubších vrstvách rány.
- Proliferační fáze trvá od 24 do 72 hodin a přechází do remodelační fáze procesu hojení

Proliferační fáze

- Za 4 až 5 dní od poškození začínají **fibroblasty** produkovat velké množství **kolagenu a proteoglykanů**.
- **Kolagenní vlákna** leží původně náhodně, později jsou organizována do pevných svazků.
- **Proteoglykany** podporují tvorbu kolagenních vláken, ale přesně není jejich role dosud známa. Za 2-3 týdny zhojená rána odolává normální zátěži, ale odolnost rány se buduje ještě několik dalších měsíců. Fibroblastická fáze trvá 15-20 dní a potom se rána dostává do remodelační fáze hojení.

COMPONENTS OF WOUND HEALING



Proliferační fáze: Migrace; Angiogeneze

- Tvorba cév
- Začíná jako pupeny endoteliálních buněk
- Proces progreduje směrem k ráně podél kyslíkového gradientu
- Nezralé cévy se diferencují do kapilár, arteriol a venul
- Makrofágy a keratinocyty poskytují angiogenetické stimuly

Proliferační fáze: Epitelizace

- Epidermis se rekonstruuje z okrajů ran a zbytků vlasových folikulů (z keratinocytů)
- Keratinocyty putují přes místo rány
- Během migrace a po ní se neodermis diferencuje a stratifikuje
- Epitelizaci pomáhá vlhké prostředí

Proliferační fáze - Fibroplasie

Fibroblasty

- migrují do místa rány a replikují se
- jsou dominantním typem buněk v okrajích rány
- syntetizují a ukládají kolagen a proteoglykany

Depozice matrix závisí na

- dostupnosti kyslíku
- substrátů
- růstových faktorů

Remodelační fáze

- Během remodelační fáze fibroblasty opustí místo rány a kolagen je remodelován do organizovanější matrix.
- Tenzní napětí zhojené rány se zvyšuje až do jednoho roku po poškození.
- Kožní defekty mají výsledně 70-80 % původní „síly“.

Hojení se může zpozdit několika faktory:

- Ischémie
- Suché okolí rány
- Infekce
- Cizí tělesa
- Protizánětlivá terapie
- Nutriční deficity

Místní faktory ovlivňující hojení ran

- Mechanické poškození
- Infekce
- Edém
- Místní podmínky (vlhkost, pH, ...)
- Ischémie/nekróza
- Ionizující záření
- Nízká pO₂
- Cizí tělesa

Regionální faktory ovlivňující hojení ran

- Arteriální insuficience
- Venózní insuficience
- Neuropatie

Systemové faktory ovlivňující hojení ran

- Neadekvátní perfúze
- Zánět
- Výživa
- Metabolické nemoci
- Imunosuprese
- Nemoci pojivové tkáně
- Kouření

Hojení: akutní rány

- Akutní rána se obvykle hojí kontinuálně a v odhadnutelném časovém horizontu
- Obyčejně se hojí *per primam*
- Zvýšená reaktivita během hojení akutních ran:
 - Keloidy
 - Hypertrofické jizvy

Hojení: chronické defekty

- V případě selhání nebo opoždění hojivého procesu
- Neodpovídavost na normální růstové signály
- Opakované trauma, špatná perfúze /oxygenace tkání, excesivní zánět
- Systémová onemocnění
- Genetické faktory

Děkuji za pozornost!