

Zánět, hojení ran, autoimunitní onemocnění

Zánět

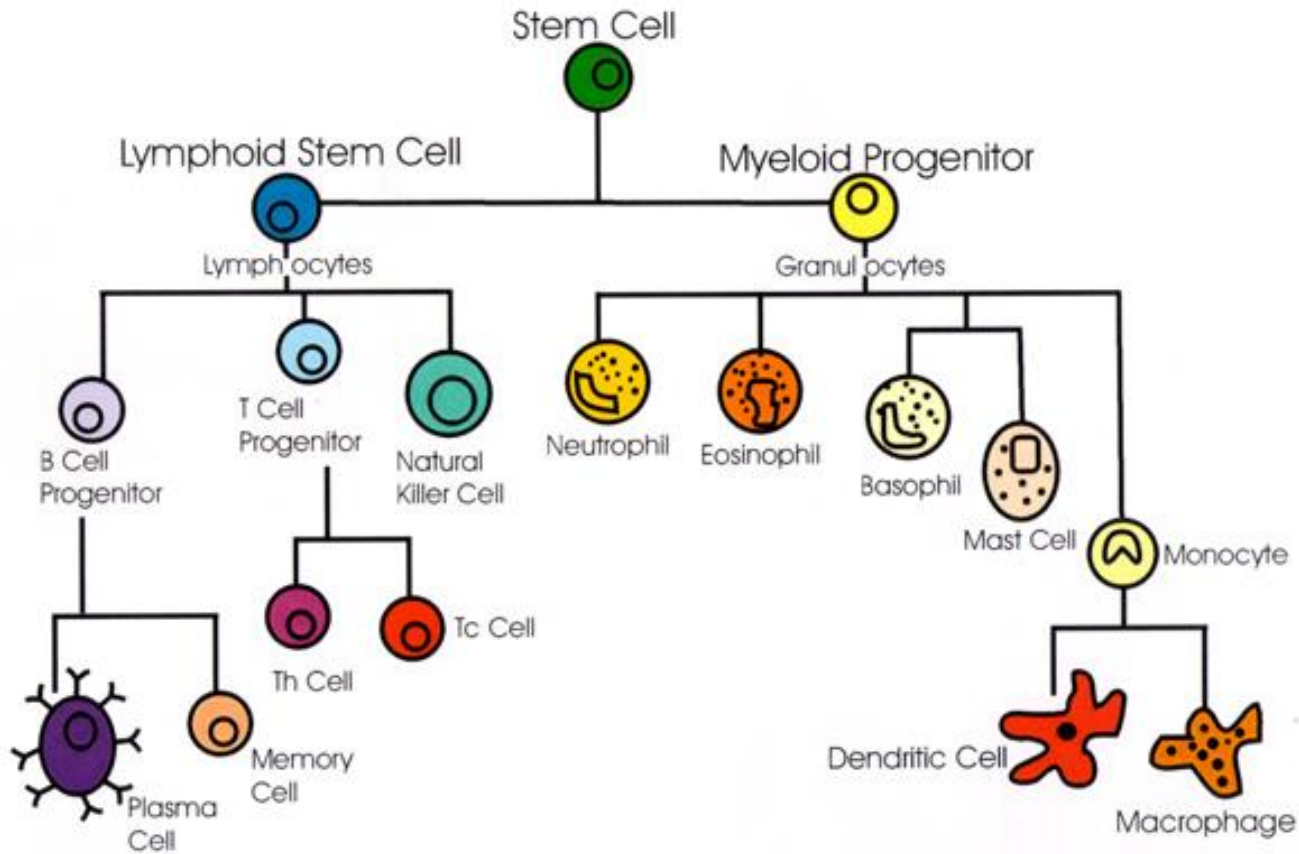
Definice, akutní a chronický,
mediátory, horečka

Imunitní systém

- rozeznání „vlastního“ od „cizího“
 - antigen (nosič, epitop) x alergen
 - imunogenita, specifická
- základní funkce
 - obranyschopnost
 - odpověď na ohrožení spolu se stresovou reakcí
 - homeostáza
 - průběžné odstraňování starých a poškozených buněk s cílem udržet integritu
 - imunitní dohled nad replikací a reprodukcí
 - likvidace mutovaných buněk
- obrana
 - 1. linie
 - fyzikální, mechanická a biochemická
 - 2. linie
 - zánětlivá reakce
- není tvořen přesně ohraničenou anatomickou strukturou
- orgány a tkáně imunitního systému
 - kostní dřeň a periferní krev
 - slezina
 - thymus
 - lymfatické uzliny
 - mimouzlinová lymfatická tkáň
 - Peyerovy plaky

Buňky imunitního systému

Cells of the Immune System

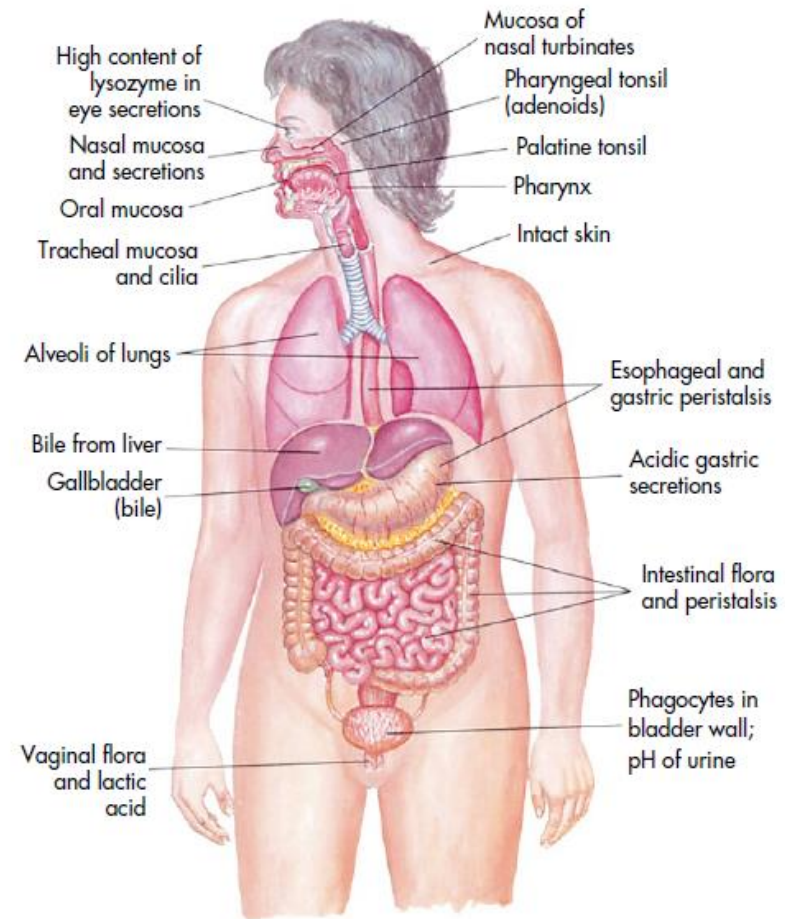


Složky imunitního systému

- podle způsobu rozpoznání antigenu
 - nespecifická (vrozená)
 - specifická (získaná)
- podle zapojeného systému
 - buněčná
 - látková
- další spolupracující systémy
 - koagulační
 - fibrinolytický
 - cévní endotel
 - proteiny akutní fáze

Lidské obranné mechanismy

- fyzikální a mechanické bariéry
 - kůže
 - tight junctions, obrat buněk
 - nižší teplota
 - inhibice růstu bakterií
 - výstelka GIT, dýchacích cest a urogenitálního traktu
 - Gobletovy b. v dýchacích cestách
 - produkce hlenu
- biochemické bariéry
 - kůže
 - mastné kys. a kys. mléčná
 - lysozym
 - acidický povrch (pH 3 -5)
 - nevhodný pro růst bakterií



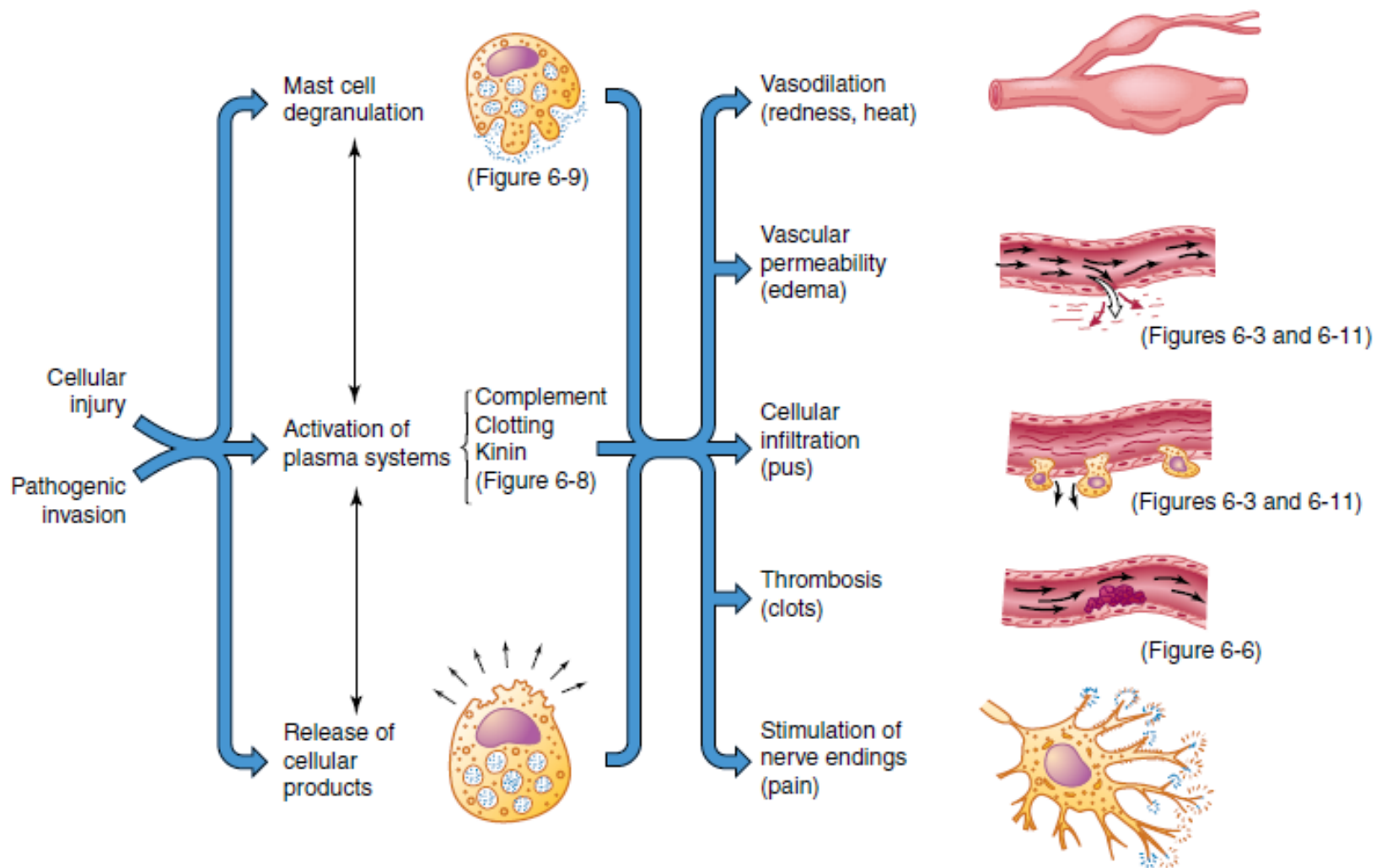
Biochemická obrana

- antimikrobiální peptidy
 - produkované epitel. b.,
 - vysoká lokální koncentrace
 - baktericidní účinek
 - kathericidiny
 - neutrofily, žírné b., epitelie
 - u člověka pouze 1
 - defenziny
 - neutrofily, Panethovy b., epitelie
 - kolektiny
 - ochrana před respiračními onemocněními
 - působení
 - destrukce buněčných membrán
 - aktivace imunitního systému
- „normální bakterie“
 - např. střevo
 - prospěšné
 - pomáhají při trávení
 - mastné k., polysacharidy
 - inhibice kolonizace
 - amoniak, fenoly, indoly
 - ovlivnění antibiotiky

Zánětlivá odpověď

- odpověď na poškození
 - infekce, mechanické poškození, ischemie, chemikálie, ionizující záření
- zánět
 - buněčná a látková komponenta, nespecifický
- uplatňují se
 - cévy
 - plazmatické proteiny
 - komplement, srážecí kaskáda, kininový systém
 - buňky
 - žírné b., neutrofily, monocyty a makrofágy, bazofily, NK buňky, trombocyty
 - látky produkováné buňkami

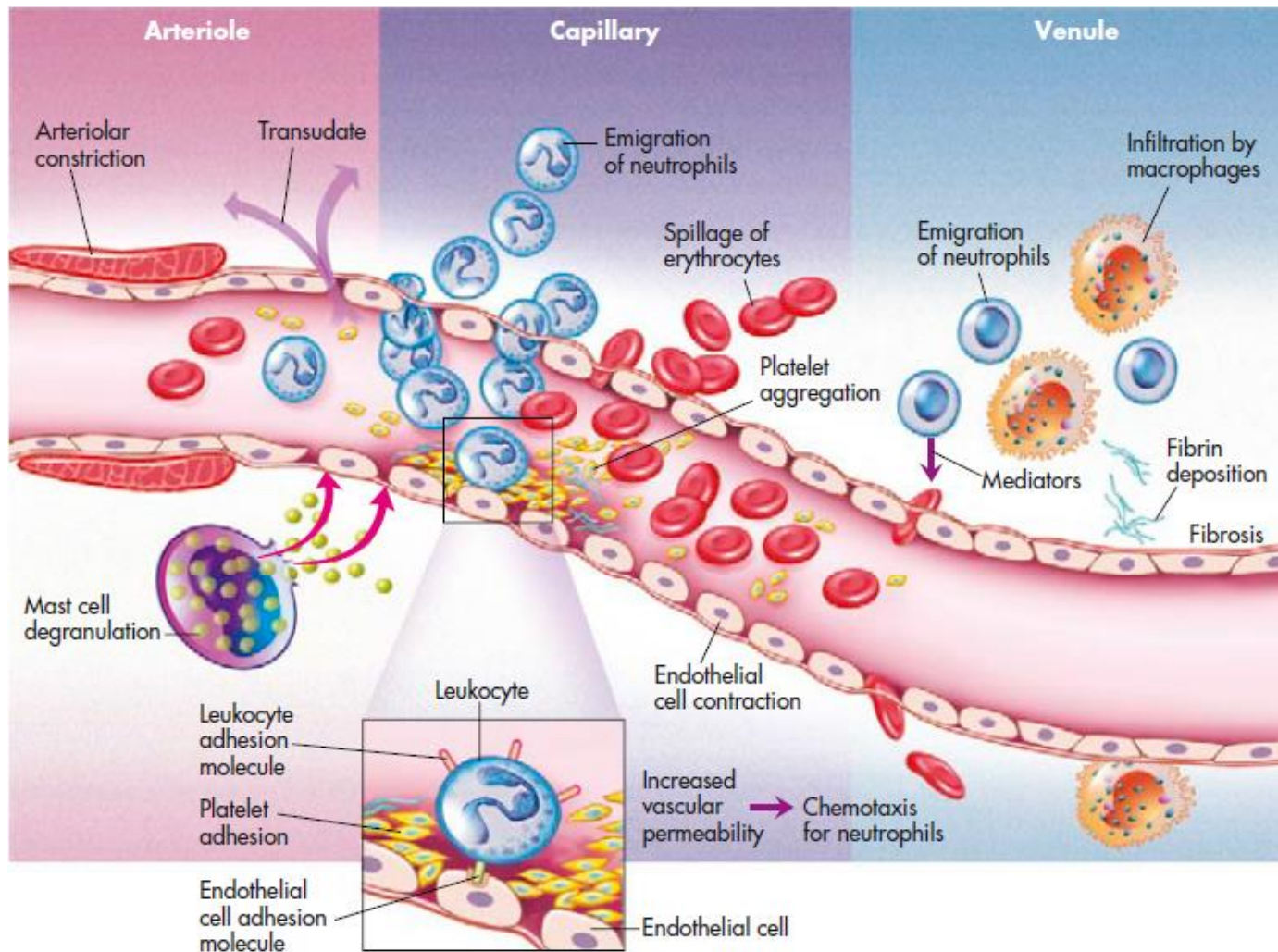
Akutní zánětlivá reakce



Reakce cév

- příznaky
 - zarudnutí
 - zvýšená teplota
 - edém
 - bolest
- změny v mikrocirkulaci
 - vazodilatace
 - zvýšená permeabilita a únik tekutiny
 - adheze a migrace bílých krvinek
- průběh
 - konstrikce arteriol
 - vazodilatace
 - zvýšený průtok krve v dané oblasti
 - únik plazmy – edém
 - viskóznější krev, pomalejší tok, lokální zvýšení teploty a zarudnutí
 - adheze a přestup leukocytů z cév

Průběh zánětlivé reakce

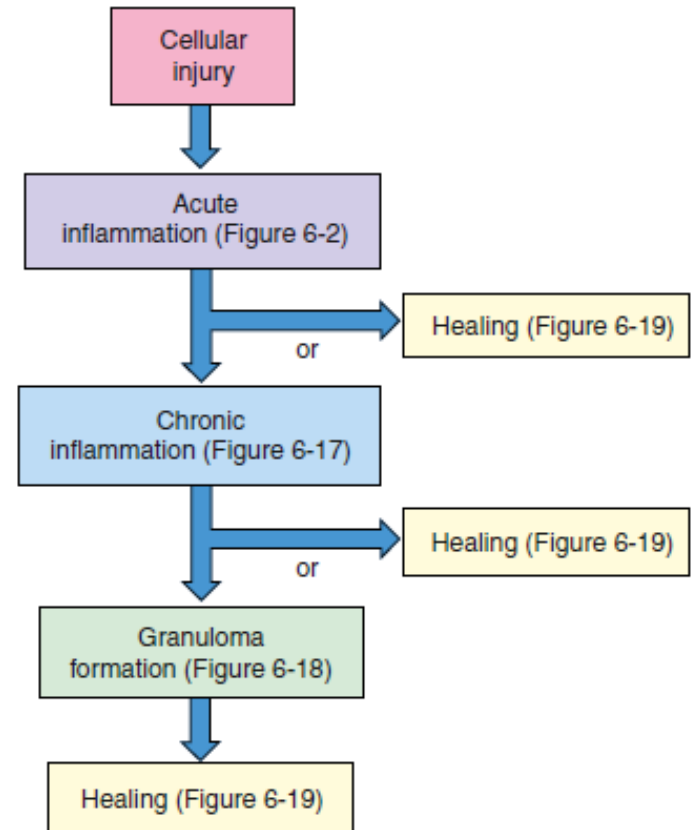


Procesy probíhající v místě poškození

- v tkáni
 - tekutina
 - naředění toxinů, proteiny pomáhají destrukci a zadržení bakterií, buňky fagocytují bakterie
 - omezení šíření zánětlivé odpovědi
 - interakce se složkami adaptivní odpovědi
 - příprava na a spuštění procesu hojení

Fáze zánětu

- tekutina a debris
 - lymfatické cévy
 - aktivace B a T lymfocytů antigeny z lymfy
- akutní fáze zánětu
 - krátká (8-10 dní)
 - do eliminace problému
 - začíná ihned po poškození/infekci
 - zahrnuje
 - reakci cév
 - aktivaci plazmatických proteinových systémů
 - aktivaci různých typů buněk



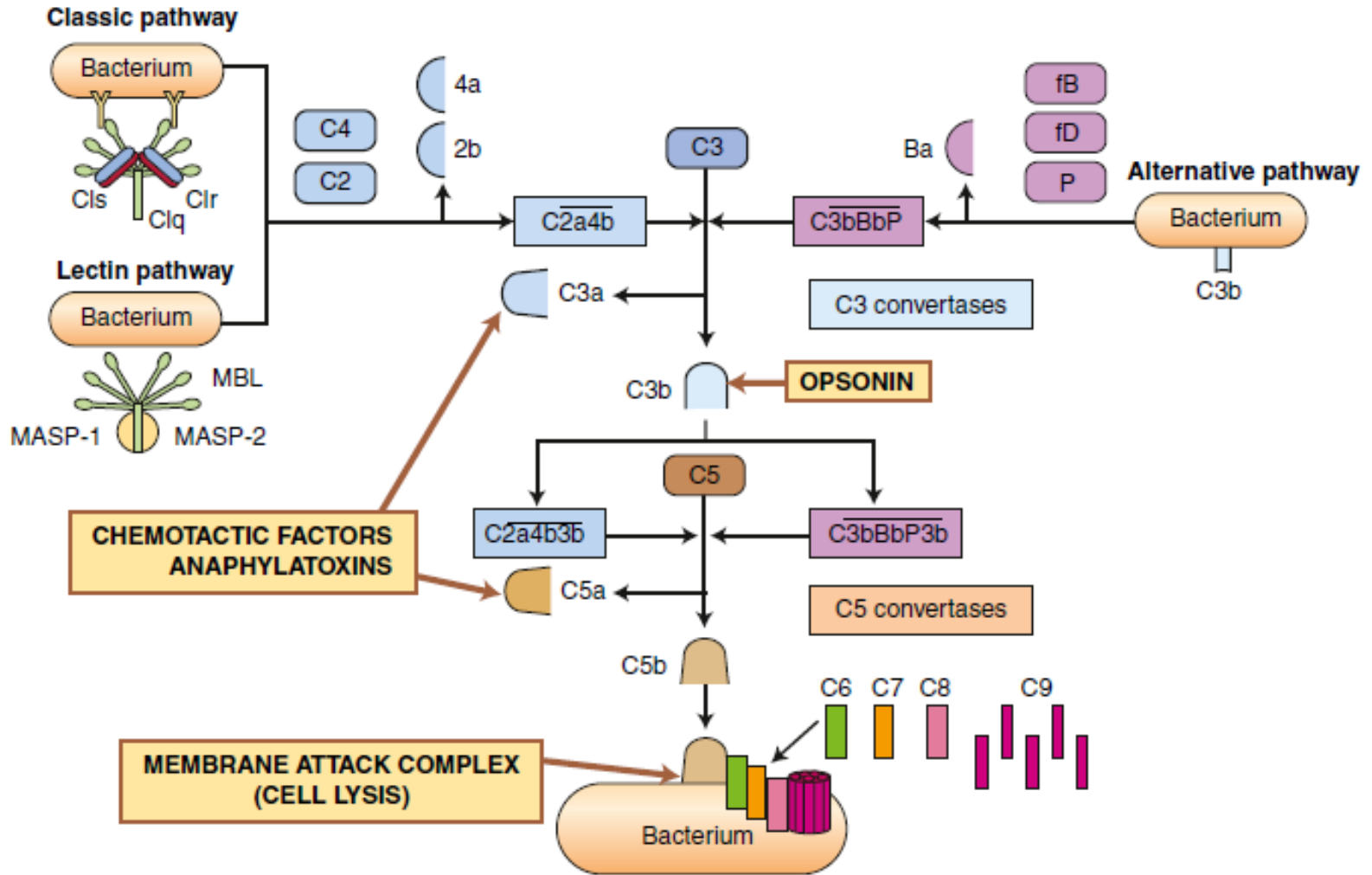
Plazmatické proteiny

- komplement, srážení kaskáda, kininový systém
- společné rysy
 - každý systém z více proteinů v krvi
 - normálně inaktivní
 - některé z proteinů jsou enzymy – neaktivní (proenzymy)
 - aktivace produkty tkáňového poškození nebo infekcí
 - aktivace prvního spouští kaskádu aktivací dalších složek

Komplementový systém

- 10 % sérových proteinů
- přímá destrukce patogenů a aktivace zánětlivé reakce
- lektinová cesta aktivace
 - bez protilátek, MBL
 - podobná klasické cestě
- klasická cesta aktivace
 - vazba imunitního komplexu na protein C1
 - aktivace C3 konvertázy
 - kaskáda enzymatických aktivací
 - výsledkem je aktivace C5
 - spouštěna také
 - heparinem, DNA, RNA, CRP
 - C3 – spontánní aktivace (nízká úroveň)
 - Inaktivace faktory H a I
- alternativní cesta aktivace
 - spouštěna LPS (endotoxin) nebo polysacharidy buněčné stěny
 - vazba C3b a ochrana před inaktivací

Aktivace komplementu



Komplement

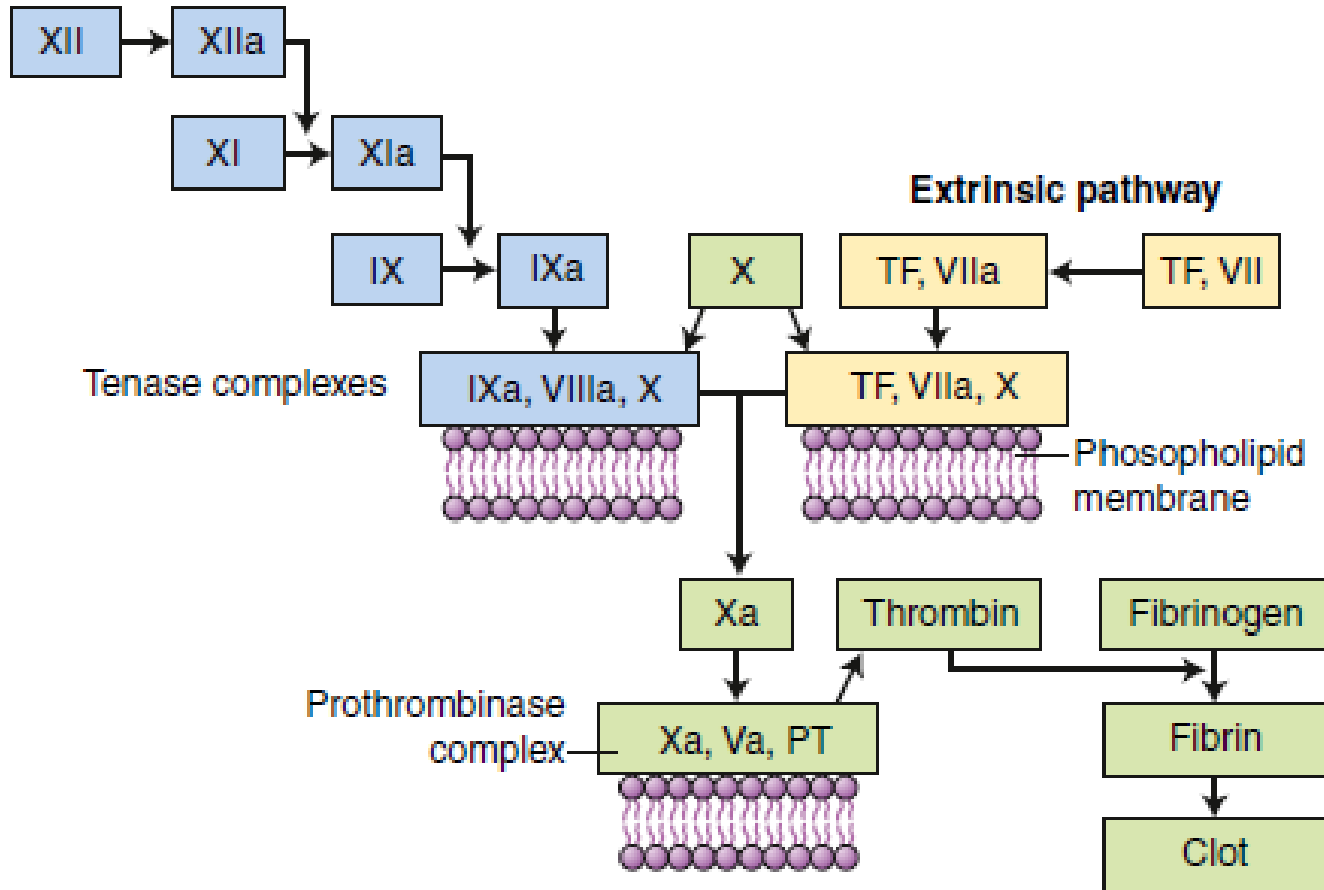
- aktivace C5
- spolu s C6 – C9 vytvoří póry v membráně
 - voda a ionty do buňky – až lýza
- tvorba nízkomolekulárních fragmentů
 - C4a, C2b, C3a, C5a
 - anafylatoxiny (C3a a C5a)
 - indukce degranulace žírných buněk – histamin – vazodilatace – zvýšená permeabilita
 - C5a – hlavní chemotaktický faktor pro neutrofily
 - C3a – adheze na bakterii
 - efektivní opsonin – označení pro neutrofily a makrofágy
- anafylatoxická aktivita
 - potřebná v časných fázích
 - blízko místa zánětu
 - lokální degranulace žírných b.
- chemotaktická aktivita
 - potřebná delší dobu
 - přitahuje leukocyty z cirkulace
 - karboxypeptidáza
 - plazmatický enzym inaktivující C3a a C5a
 - chemotaktická aktivita zůstává zachována

Koagulační kaskáda

- plazmatické proteiny
- fibrinová síť
 - brání šíření infekce
 - zachycení mikroorganismů
 - zastavení krvácení
 - příprava na obnovu tkáně a hojení
- vnější a vnitřní cesta
 - schází se u faktoru X
- aktivace
 - kolagen, proteinázy, kallikrein, plazmin
 - bakteriální produkty
 - endotoxiny
 - produkce fragmentů zesilujících zánětlivou odpověď
 - fibrinopeptidy A a B
 - chemotaxe – neutrofily
 - ↑ permeabilita cév

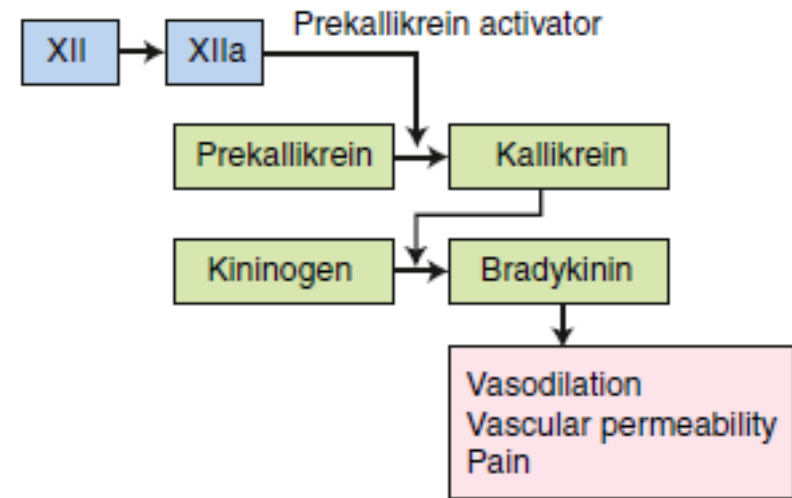
Koagulační kaskáda

Intrinsic pathway



Plazmatický kininový systém

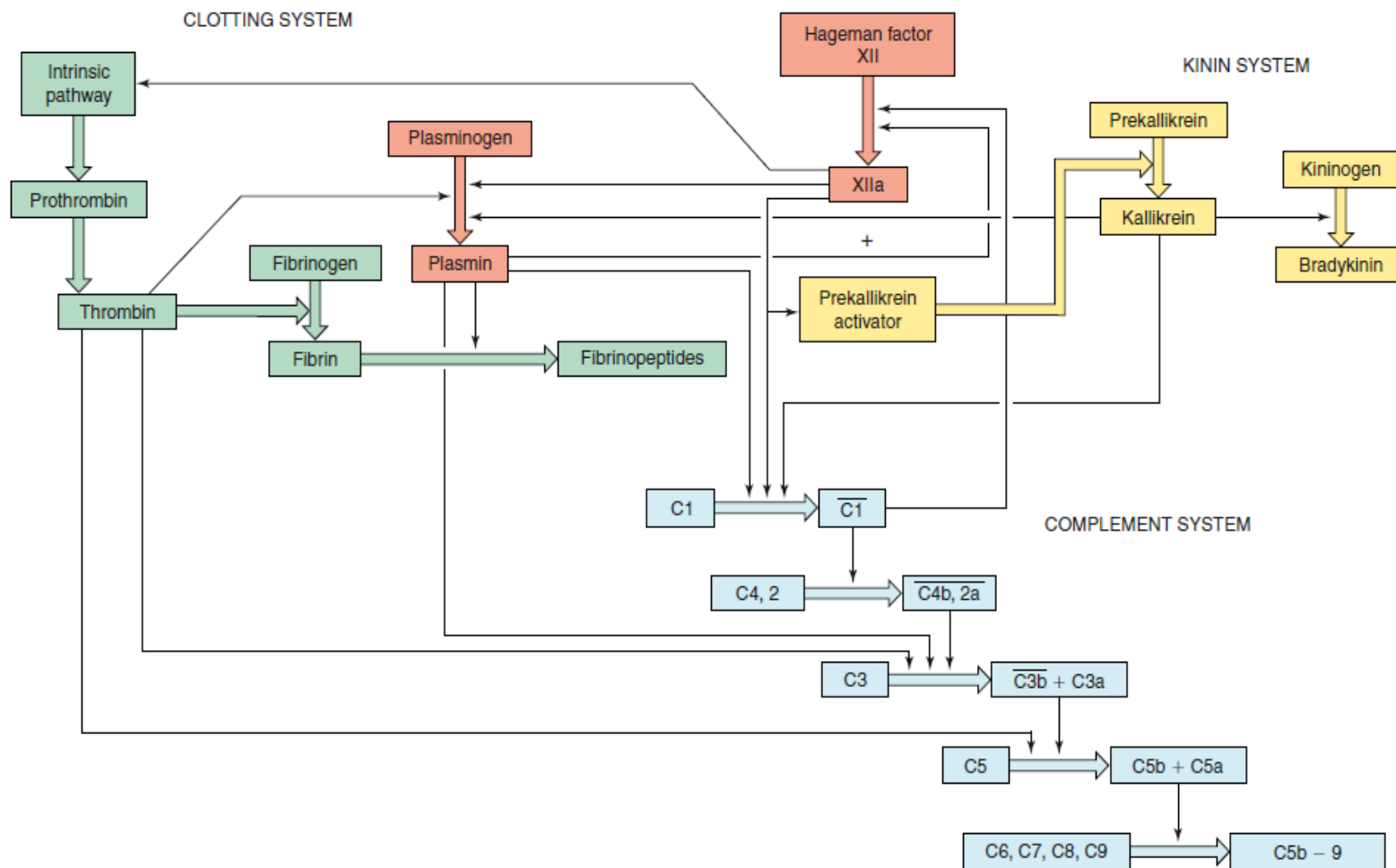
- zesiluje záněť
 - bradykinin
 - vazodilatace, bolest
 - ↑ permeabilita cév
 - chemotaxe (leukocyty)
 - kontrakce hladké svaloviny
 - pomalejší než histamin
 - uplatnění v pozdní fázi zánětu
 - kromě plazmatického existuje i tkáňový kininový systém
 - kininy degradovány kininázami



Interakce komplement-srážení-kininy

- všechny tři systémy jsou propojené
 - aktivace jednoho má podobný efekt na ostatní
- plazmin
 - regulace tvorby sraženiny
 - aktivace komplementu
 - aktivace kininové kaskády
 - přes faktor XII
- aktivace faktoru XII
 - aktivace srážení
 - tvorba plazminu
 - aktivace kininů
 - aktivace komplementu (C1)
- přísná regulace
 - nutná efektivní aktivace
 - striktní omezení na místo postižení/infekce
- regulační enzymy
 - karboxypeptidáza
 - C3a, C5a
 - kinináza
 - histaminázy
 - inhibitor C1 esterázy
 - inhibice komplementu
 - všechny 3 cesty aktivace
 - inhibice srážení a kininového systému

Interakce: komplement x kininy x srážení



Buněčné receptory

- pattern recognition receptors (PRR)
 - rozeznávání molekulárních „vzorců“ infekčních agens a jejich produktů (pathogen-associated molecular patterns = PAMP)
 - nebo produktů buněčného poškození
 - PRR na buňkách tvořící rozhraní mezi organizmem a prostředím
 - kůže, dýchací cesty, GIT...
 - většina na povrchu buněk, některé vylučované, např. MBL
- Toll-like receptory (TLR)
 - 10 funkčních u člověka
 - rozpoznávají
 - PAMP na mikroorganizmech
 - LPS, peptidoglykany, lipoproteiny, zymosan, virové proteiny
 - některé povrchové struktury
 - mikrobiální nukleové kyseliny
 - interakce s PAMP může vést k aktivaci buňky
 - Uvolnění cytokinů

Další buněčné receptory

- komplementové

- na různých buňkách imunitního systému
 - granulocyty, lymfocyty, monocyty, makrofágy, žírné b., erytrocyty, destičky
- rozeznávají fragmenty produkované při aktivaci komplementu
- odstraňování imunokomplexů
- např. CR1, CR2, C3, CR4

- scavengerové

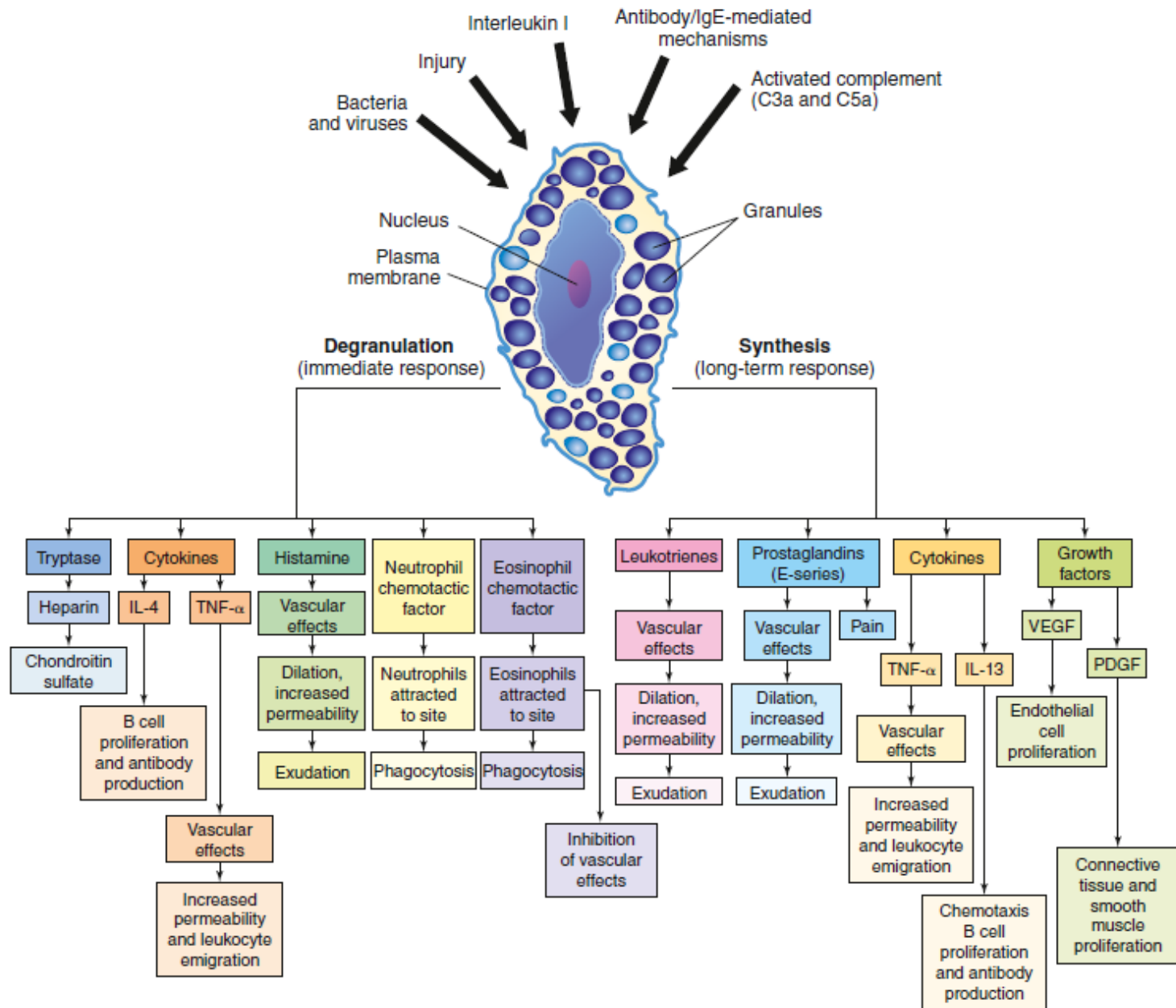
- na makrofázích
- rozpoznávání a fagocytóza
 - patogeny
 - pozměněné lipoproteiny
 - fosfatidylserin
 - staré erytrocyty
 - apoptotické buňky
 - označené LPS
 - odstranění z cirkulace

Žírné buňky (mastocyty)

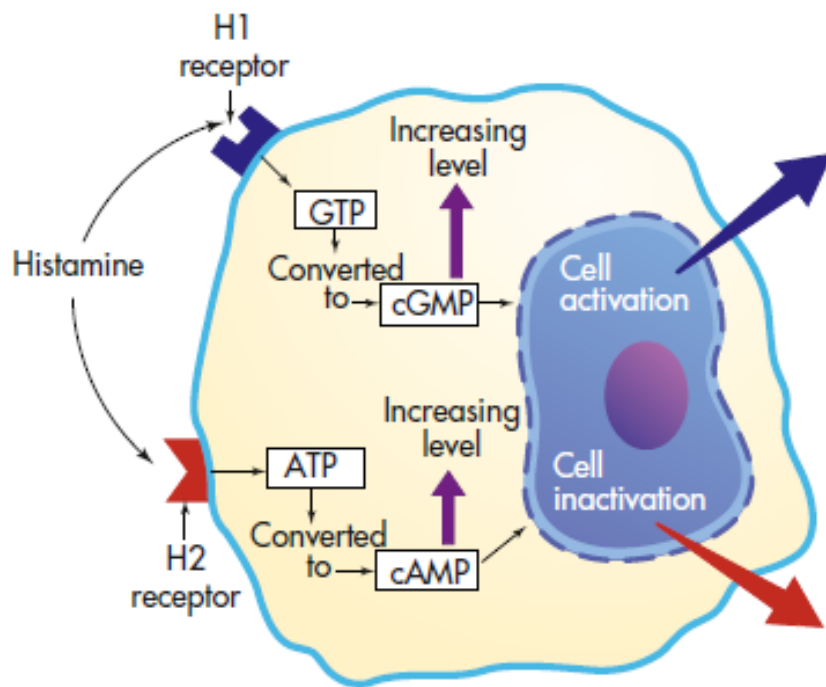
- centrální role v zánětu
- v intersticiu a blízkosti cév
- v tkáních, které jsou v přímém kontaktu s vnějším prostředím
 - kůže, dýchací cesty, GIT
- aktivace
 - fyzikální
 - teplota,, trauma, UV, γ -záření
 - chemická
 - toxiny, jedy, proteázy, antimikrobiální peptidy
 - imunologická
 - anafylatoxiny, IgE
 - pomocí TLR
- degranulace
 - efekty histaminu
 - konstrikce velkých cév
 - dilatace postkapilárních venul
 - více krve do mikrocirkulace
 - zvýšená permeabilita cév
 - H1 receptory – prozánětlivé
 - na sval. b. - bronchokonstrikce
 - H2 – protizánětlivé
 - potlačuje leukocyty
 - neutrofily
 - oba typy receptorů
 - H1 – chemotaxe
 - H2 – inhibice
 - chemotaktické faktory pro
 - neutrofily a eozinofily

Mediátory žírné buňky

- leukotrieny
 - efekty podobné histaminu
 - méně účinná stimulace a delší působení
 - uplatnění v pozdních fázích zánětu
- prostaglandiny
 - z arachidonové kyseliny
 - efekty
 - ↑ permeabilita, vazokonstrikce
 - bolest
 - chemotaxe neutrofilů
 - blokáda syntézy prostaglandinů
 - NSAID
- faktor aktivující destičky
 - produkován fosfolipázou A2
 - hlavní zdroj – žírné buňky
 - produkují ho také
 - neutrofily, monocyty, endoteliální buňky
 - účinky jako leukotrieny



Působení histaminu



Target cell

Effect of histamine

Smooth muscle cell
Endothelial cell

Contraction
Contraction (retraction at endothelial junctions)

Neutrophil
Mast cell

Increased chemotaxis
Prostaglandin synthesis

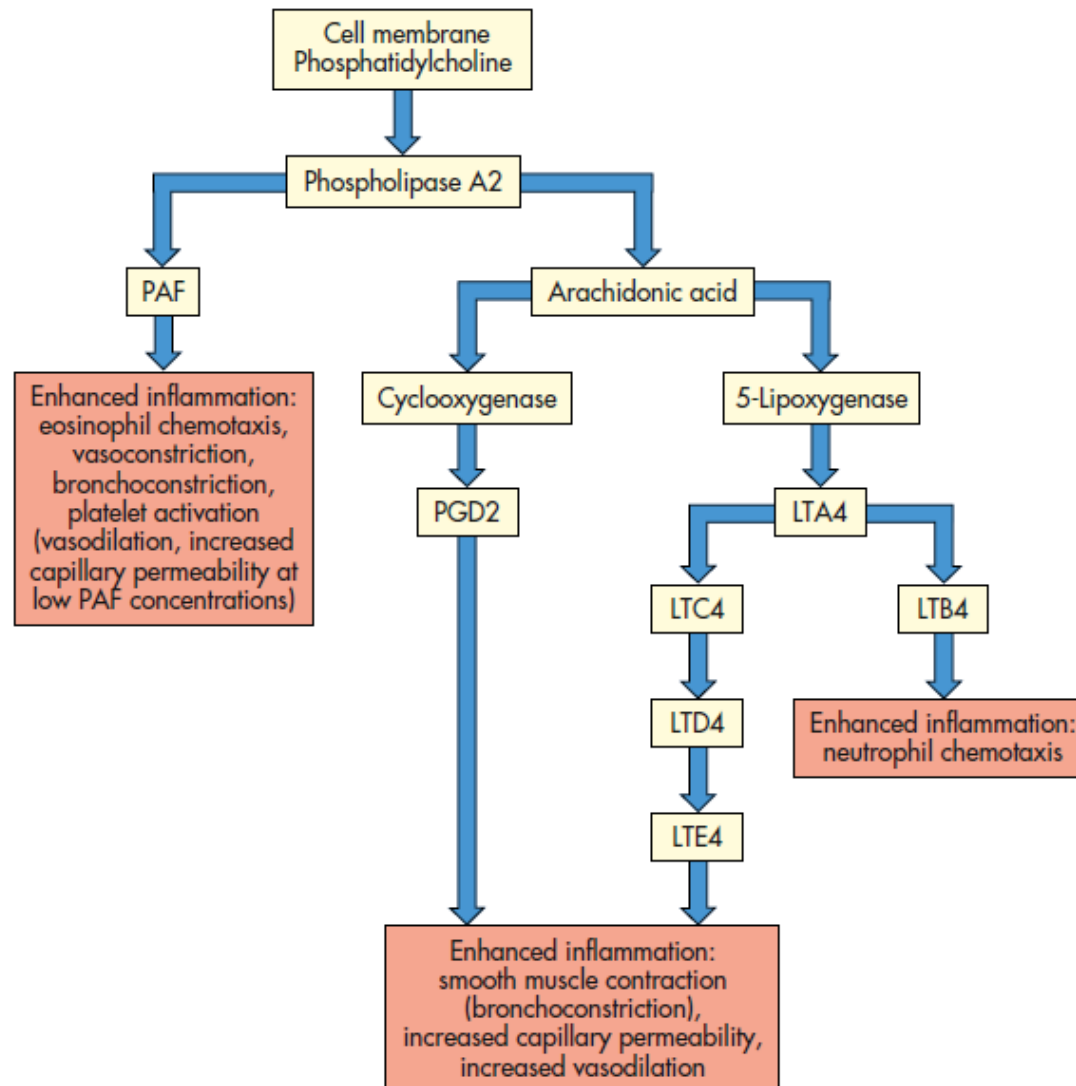
Parietal cell of stomach mucosa

Secretion of gastric acid

Lymphocyte
Eosinophil
Neutrophil
Mast cell

Decreased activity
Decreased activity
Decreased chemotaxis
Decreased degranulation

Mediátory syntetizované žírnou buňkou



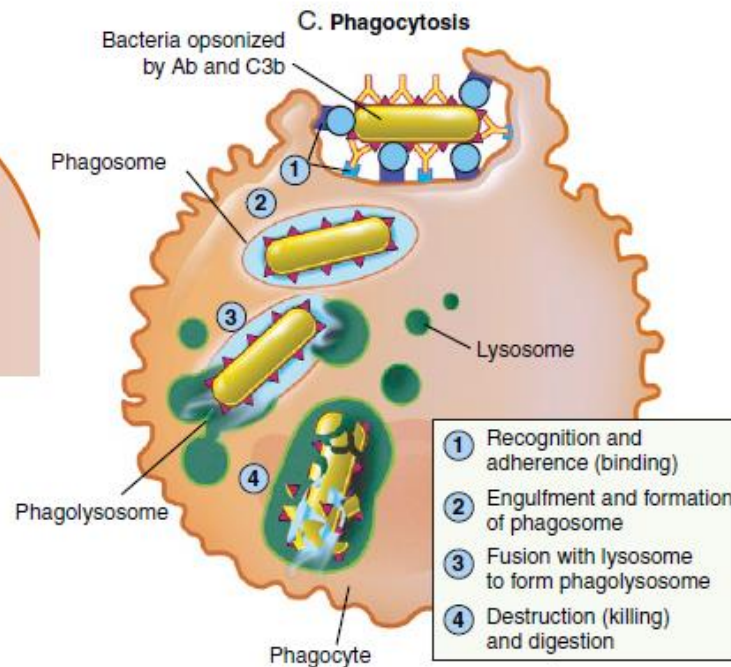
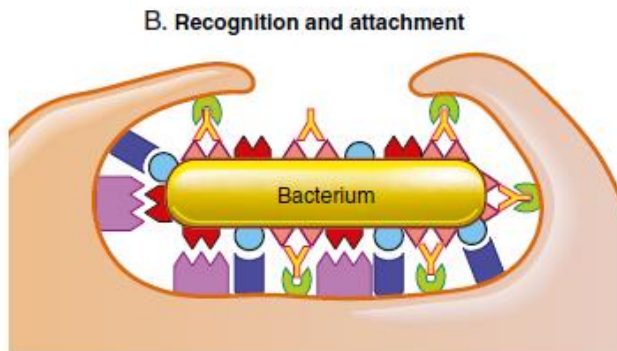
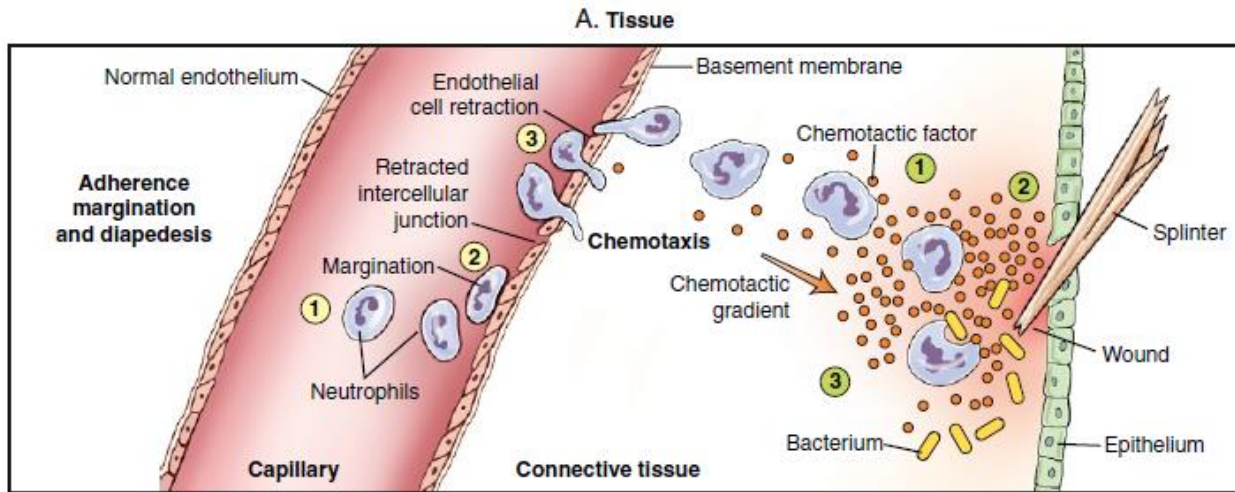
Fagocytóza

- pohlčení a odstranění poškozených buněk a cizorodého materiálu
- zánětlivé mediátory
 - indukce adhezivních molekul
 - selektiny a integriny
 - adheze a diapedeza
 - NO produkovaný endotelem
- pohyb leukocytů perivaskulárně
 - chemotaktické faktory
 - C3a, C5a, kallikrein, aktivátor plazminogenu
 - neutrofily uvolňují MCF
- fagocytóza
 1. opsonizace
 - PAMP – PRR – pomalé, neefektivní
 - C3b nebo protilátka
 2. endocytóza a tvorba fagozomu
 - primární granula
 - MPO, lysozym, defenziny, elastáza, kys. hydroláza
 - sekundární granula
 - lysozym, kolagenáza, laktoferin
 3. fúze (fagolyzozom)
 4. destrukce

Fagocytóza

- destrukce závislá na kyslíku
 - oxidativní vzplanutí
 - glukóza do pentózového cyklu
 - produkce NADPH
 - NADPH oxidáza – tvorba superoxidu
 - vznik dalších radikálů (H_2O_2)
 - myeloperoxidáza
 - $HClO$ – destrukce bakterií a hub
- na kyslíku nezávislé mechanismy destrukce
 - nízké pH (3.5 – 4.5)
 - proteiny defenziny
 - enzymy – lysozym, proteázy
 - laktoferin
- přirozené inhibitory proteáz
 - inhibice enzymů uvolněných při rozpadu fagocytů
 - α 1-antitrypsin

Fagocytóza



Fagocyty

- neutrofilý
 - nejpočetnější
 - v místě zánětu za 6 – 12 hod
 - krátká životnost, nedělí se
 - součást exsudátu
- monocyty a makrofágy
 - v místě zánětu později
 - 3 – 7 dní
 - monocyt (14 – 20 μm)
 - makrofág (20 – 40 μm)
 - aktivnější než monocyt
 - dělí se, odolnější než neutrofil
- rozdíly mezi neutrofilý a makrofágy
 - kdy se dostanou do tkáně
 - schopnost dělení
 - chemotaktické faktory
 - enzymy v lysozomech
 - aktivace adaptivní odpovědi
 - reparační tkáně

Aktivace makrofágů

- některé bakterie jsou odolné vůči granulocytům i makrofágům
 - *Mycobacterium tuberculosis*
 - *M. leprae*, *Salmonella typhi*
- výsledkem aktivace makrofágů je jejich zvýšená
 - aktivita, velikost
 - povrch plazm. membrány
 - metabolismus glukózy
 - počet lysozomů
 - produkce dalších mediátorů
 - G-CSF, IFN- γ , IL-1 β ,....

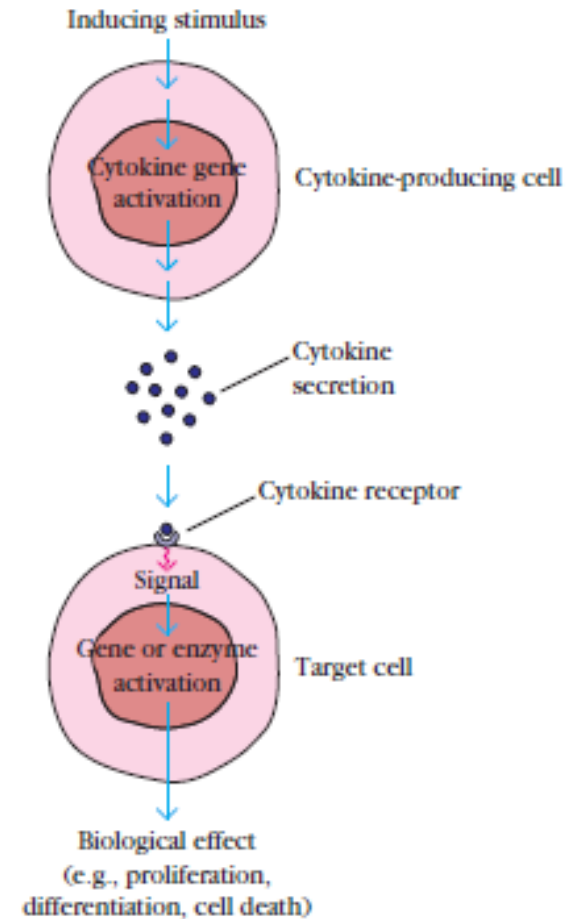
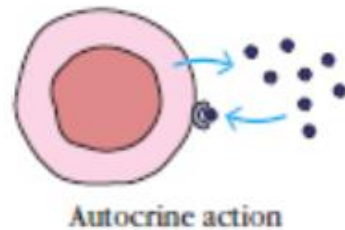
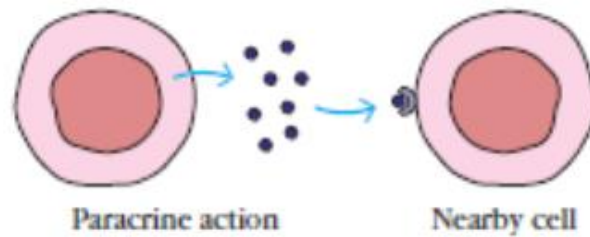
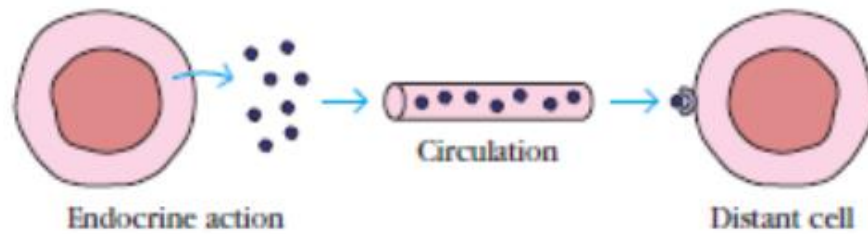
Další buňky

- eozinofily
 - ochrana proti parazitům
 - regulace mediátorů uvolněných z žírných buněk
 - v lysozomech enzymy degradující vazoaktivní látky
 - histamináza, arylsulfatáza B
- bazofily
 - v krvi nejméně četný granulocyt
 - podobný žírné buňce
 - produkce IL-4
- NK buňky
 - eliminace buněk infikovaných viry (+ nádorové buňky)
 - efektivnější v oběhu
- trombocyty
 - fragmenty megakaryocytů
 - aktivace (např. kolagen, trombin, tromboxan, PAF, Ag-Ab)
 - zastavení krvácení
 - degranulace
 - α granula
 - » koagulační proteiny, adhezivní molekuly, růstové faktory, inhibitory proteáz
 - Denzní granula
 - » ADP, Ca, Mg, serotonin – efekt podobný histaminu

Cytokiny

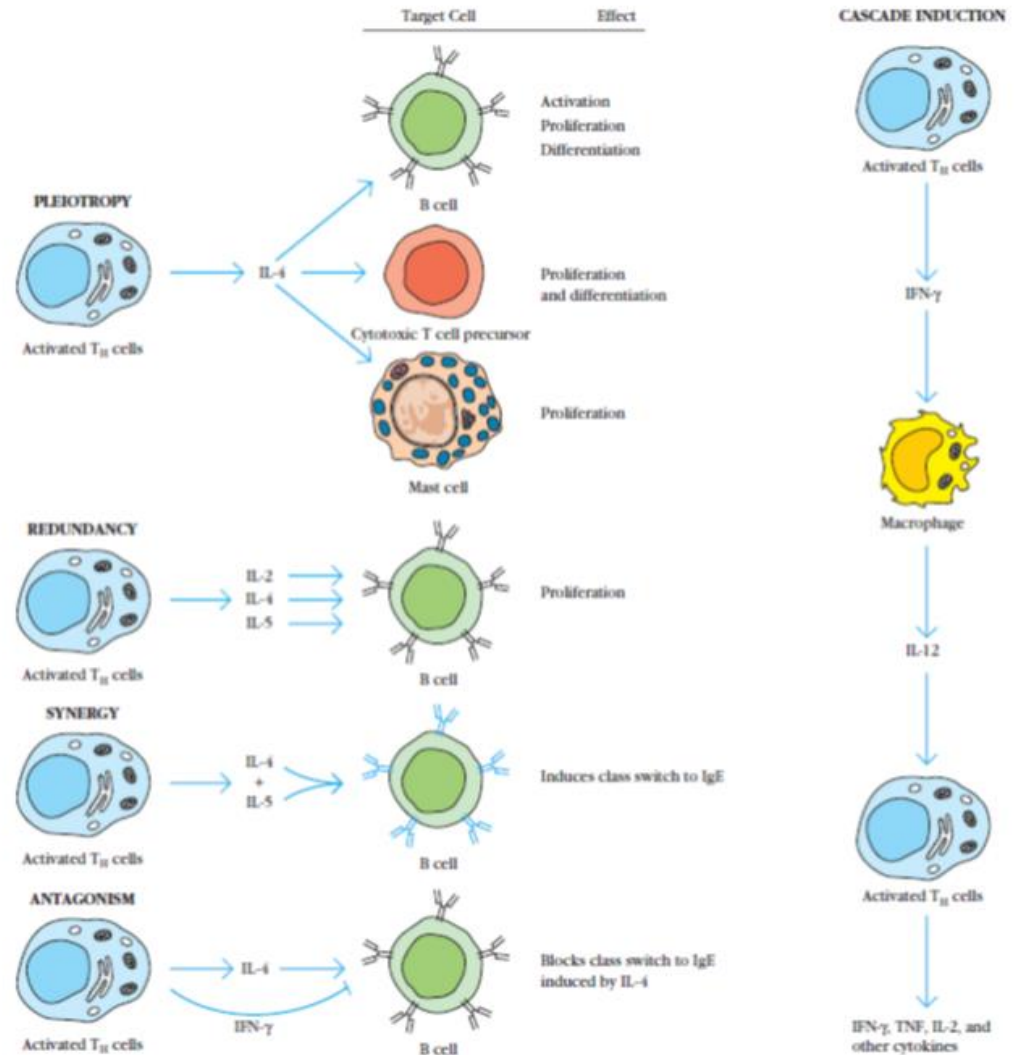
- cytokiny
 - zajišťují komunikaci mezi buňkami imunitního systému
 - většinou solubilní
 - efekt
 - změna exprese adhezivních molekul a membránových receptorů
 - změna aktivity enzymů
 - změna transkripčního programu
 - klasifikace
 - původně interleukiny
 - inter = mezi
 - Některé popsány před zavedením klasifikace
- chemokiny
 - skupina cytokinů s chemotaktickým působením
 - chemoaktraktanty
 - ovlivnění proteinů cytoskeletu
 - ovlivnění exprese povrchových molekul
 - působení na buňky s příslušným receptorem
 - koncentrační gradient

Působení cytokinů



Cytokiny

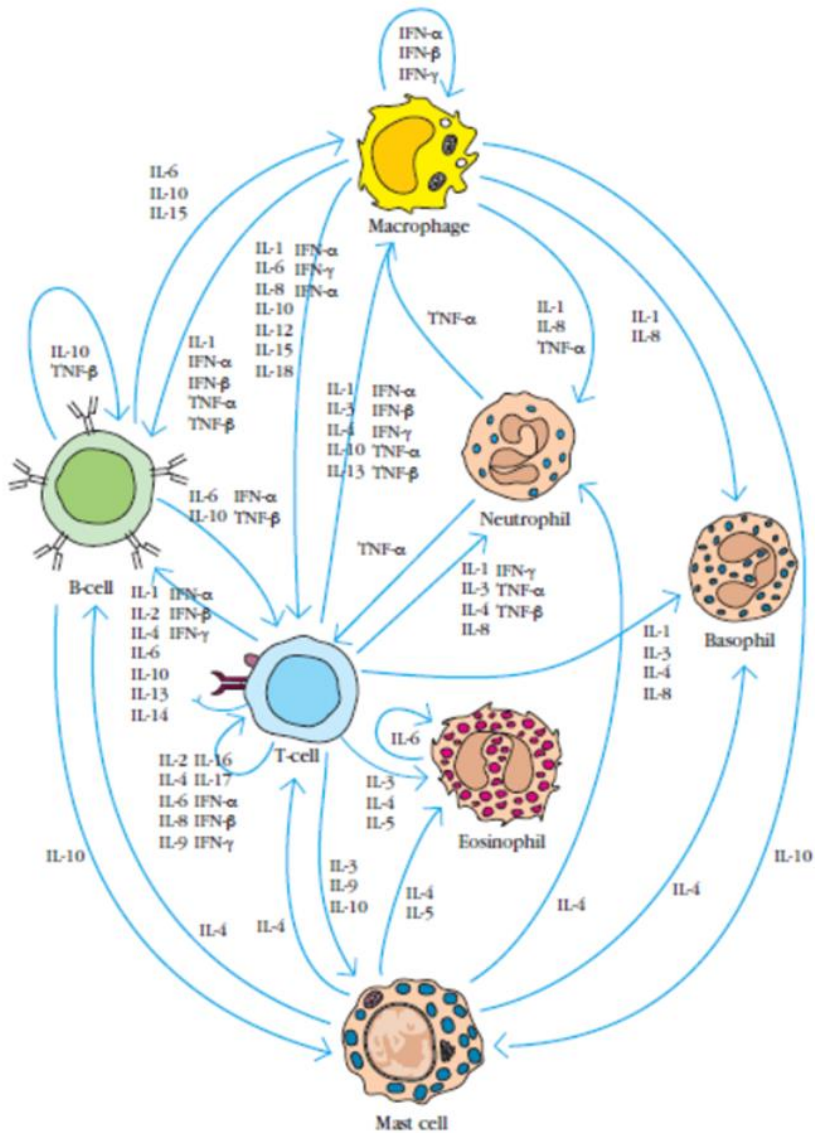
- vysoká afinita receptorů pro cytokiny
- časté uvolnění v blízkosti receptorů
- malé množství cytokinu může mít silný biologický efekt
- působení cytokinů
 - pleiotropní
 - redundantní
 - synergistické
 - antagonistické
 - kaskádová indukce



Cytokinová síť

- cytokiny produkují především

- T_H buňky, makrofágy a dendritické buňky
- aktivace cytokinové „sítě“
- ovlivnění
 - imunitní odpovědi
 - zánětu
 - hematopoezy
 - hojení ran



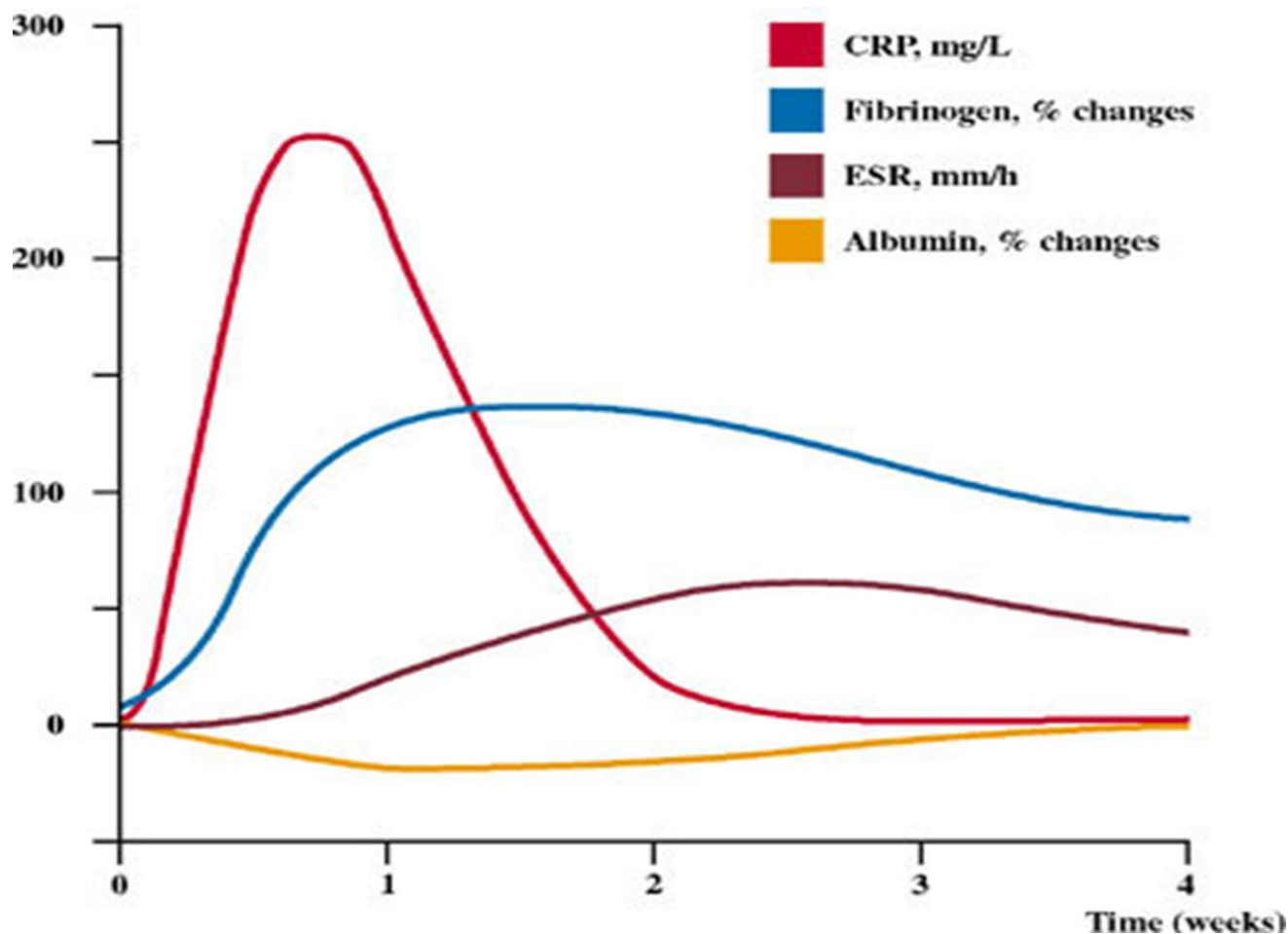
Systemový zánět - projevy

- zvýšený počet cirkulujících leukocytů
 - hlavně neutrofily
 - nezralé formy
 - tyčka, metamyelocyt, příp. myelocyt
 - produkty zánětu stimulují proliferaci prekurzorů granulocytů a monocytů
 - C3a, G-CSF
- tvorba proteinů akutní fáze
- vzestup teploty
 - horečka
- tachykardie
- hyperventilace
- únava
- nechutenství
- metabolické a endokrinní změny
 - ↑ glukoneogeneze, proteinový katabolismus, ACTH, kortizol, glukagon, aldosteron
 - ↓ albumin, Fe, Zn, MT, transferin

Systemový zánět – proteiny akutní fáze

- tvořeny v játrech
- max. hodnoty 10 – 40 hod po infekci
- IL-1
 - vyvolává horečku
 - zvýšené uvolnění IL-6
 - stimulace syntézy proteinů akutní fáze
- smysl reakce
 - zastavení mikrobiálního růstu a pomoc při obnově homeostázy
- C-reaktivní protein
- sérový amyloid A
- orosomukoid
- inhibitory proteáz
- některé koagulační faktory
- transportní proteiny
- složky komplementu

Typické změny hladin CRP, fibrinogenu, sedimentace erytrocytů a albuminu během reakce akutní fáze

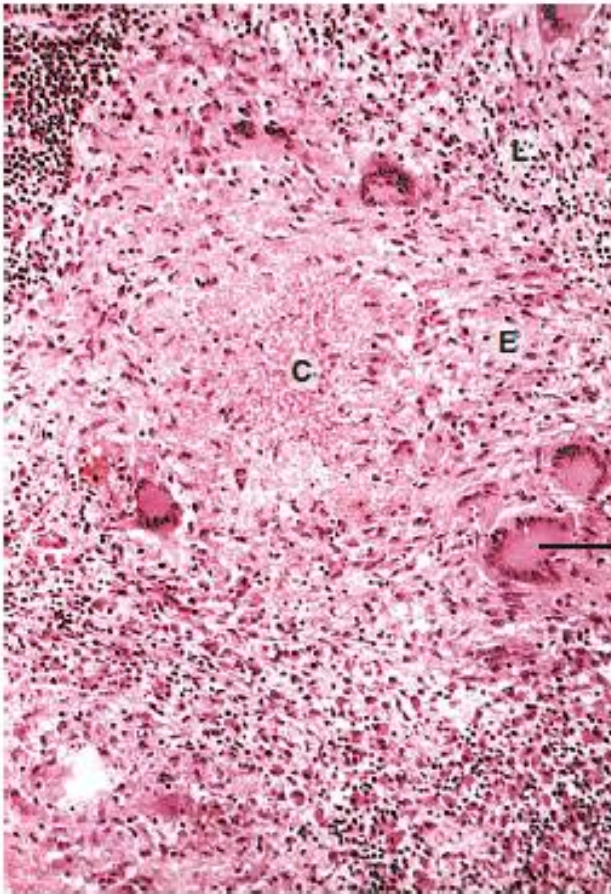


Chronický zánět

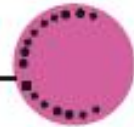
- trvá min. 2 týdny
- často mu předchází neúspěšná akutní fáze
- někdy vzniká bez akutní odpovědi
 - některé mikroorganismy jsou rezistentní k degradaci fagocyty
 - Mycobacterium
 - iritace toxiny produkovanými mikroorganismy i po jejich odstranění
 - některé pevné iritanty
 - prach, tříška
- výrazná infiltrace lymfocyty a makrofágy
- nelze-li zničit mikroorganismy během akutní fáze vzniká granulom
 - ohraničení infekčního agens nebo poškozené tkáně makrofágy a lymfocyty
 - makrofágy fúzí a tvoří obří buňky
 - jiné diferencují v epiteloidní buňky odstraňující debris
 - jádro tvoří makrofágy, kolem nich lymfocyty
 - depozita kolagenu, případně kalcifikace

Granulom

- příklad - tuberkulóza



Langhans
giant cell



Inhibitory proteáz

- α 1-antitrypsin
 - inhibitor serin proteáz
 - ochrana tkáně před enzymy uvolňovanými zánětlivými buňkami
 - např. elastáza
 - inaktivace enzymů kovalentní vazbou
 - vyžaduje vysoké koncentrace
 - další zvýšení v podmínkách akutní fáze
 - účast na rozvoji nemocí
 - deficit α 1-AT – hereditární nemoc vedoucí k nekontrolovanému rozpadu pojivové tkáně během zánětu
 - emfyzém, jaterní cirhóza
- α 2-makroglobulin

Horečka

- termoregulační centrum v hypothalamu
- pyrogeny
 - exogenní
 - lipopolysacharid (bakterie)
 - endogenní
 - IL-1, IL-6, TNF- α
- mechanismus
 - přenastavení centra na vyšší teplotu
 - zajištění produkce tepla
 - periferní vazokonstrikce
 - třesová termogeneze
 - endokrinní odpověď
 - vyšší metabolický obrat
- stadia
 - stadium incrementi
 - stadium acme
 - stadium decrementi
 - crisis
 - lysis
- typy horečky
 - febris continua
 - denní výkyvy do 1°C
 - febris remittens
 - fluktuace větší než 1°C
 - febris intermittens
 - střídání horečky s normální teplotou

Účinek horečky na funkce organismu

- nervový systém
 - bolesti hlavy
 - funkční poruchy
 - spavost nebo nespavost
- kardiovaskulární systém
 - zvýšení frekvence
- metabolismus
 - zvýšení bazálního metabolismu
 - o 50 % při 40°C
 - déletrvající
 - vyčerpání zásob sacharidů
 - mobilizace lipidů
 - katabolismus proteinů
- dýchací systém
 - zrychlené dýchání
 - ↑ tvorba CO₂ ve tkáních
 - ↑ teplota krve protékající dechovými centry
- trávicí ústrojí
 - ↓ činnost trávicích žlaz
 - porušené vstřebávání živin
 - méně žaludeční šťávy + pokles acidity
 - ↓ sekrece pankreatické šťávy a žluči
- ledviny
 - změny nejsou velké
 - může se objevit protein v moči

Hojení ran

Hojení ran – terminální fáze zánětlivé odpovědi

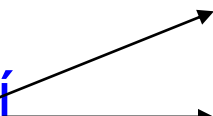
Spolu s reakcemi obranného zánětu tvoří tzv.

„**obrannou odpověď organismu**“
(**HDR** = Host Defense Response)

Druhy tkáňového poškození

Poškození tkáně se může manifestovat:

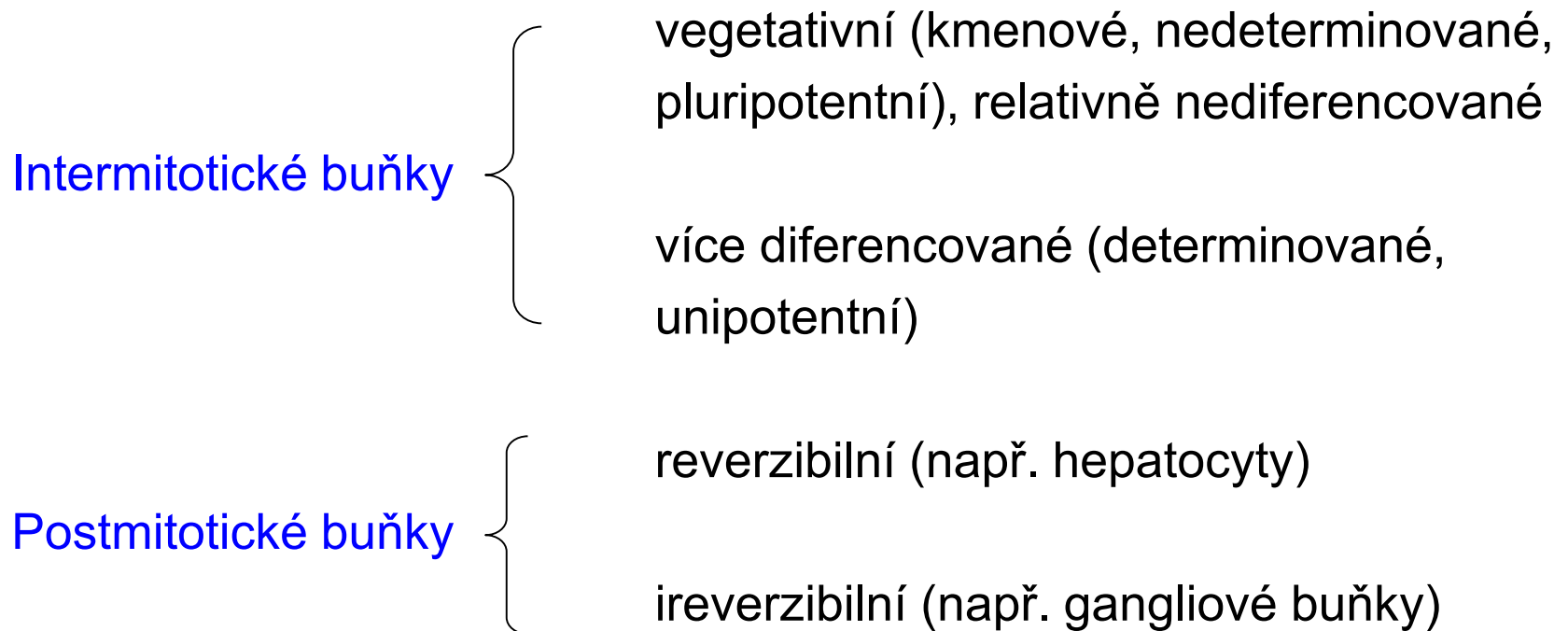
- **Zánikem funkčních** (diferencovaných) **buněk**
 - akutním (virová hepatitis, podání cytostatik, poischemické...)
 - chronickým (imunitní reakce, poruchy buněčného metabolismu)
- **Porušením funkčně důležité struktury** (zlomenina kosti, kožní poranění)

⇒ vyvolán **proces hojení** 

- regenerace**
- reparace**

Typy buněk a tkání podle proliferační schopnosti

V dospělém organismu existují 2 buněčné druhy:



Typy tkání podle regenerační schopnosti

- Labilní tkáně (sebeobnovné systémy)
- Stabilní tkáň
- Permanentní tkáň

Schopnost regenerace (restitutio ad integrum)

- velká během embryonálního (časného fetálního) vývoje
 - bez doprovodné zánětlivé reakce
 - struktura a funkce tkáně plně obnovena

např. mechanismus kontrakce rány

- v buňkách kolem poranění vznikne aktinová struktura, propojí se přes sousední buněčné membrány a kontrahuje se. Současně se buňky začnou dělit a doplňovat buňky chybějící.
- Parenchymatózní tkáň není nahrazována vazivem, netvoří se jizva a nedochází k fibrotizaci.

Schopnost regenerace v dospělosti

- **Předpokladem** – zachování některých extracelulárních složek tkání:

- např. bazální membrány epitelu
- integrity retikulinové kostry jaterních acinů
- specifického stromatu kostní dřeně

- **Regenerace** se uskuteční - indukcí buněčného dělení a

diferenciace

v buňkách kmenových (např. kostní dřeň) nebo buňkách parenchymatózních (epitel, hepatocyty) a to bez výrazné zánětlivé reakce

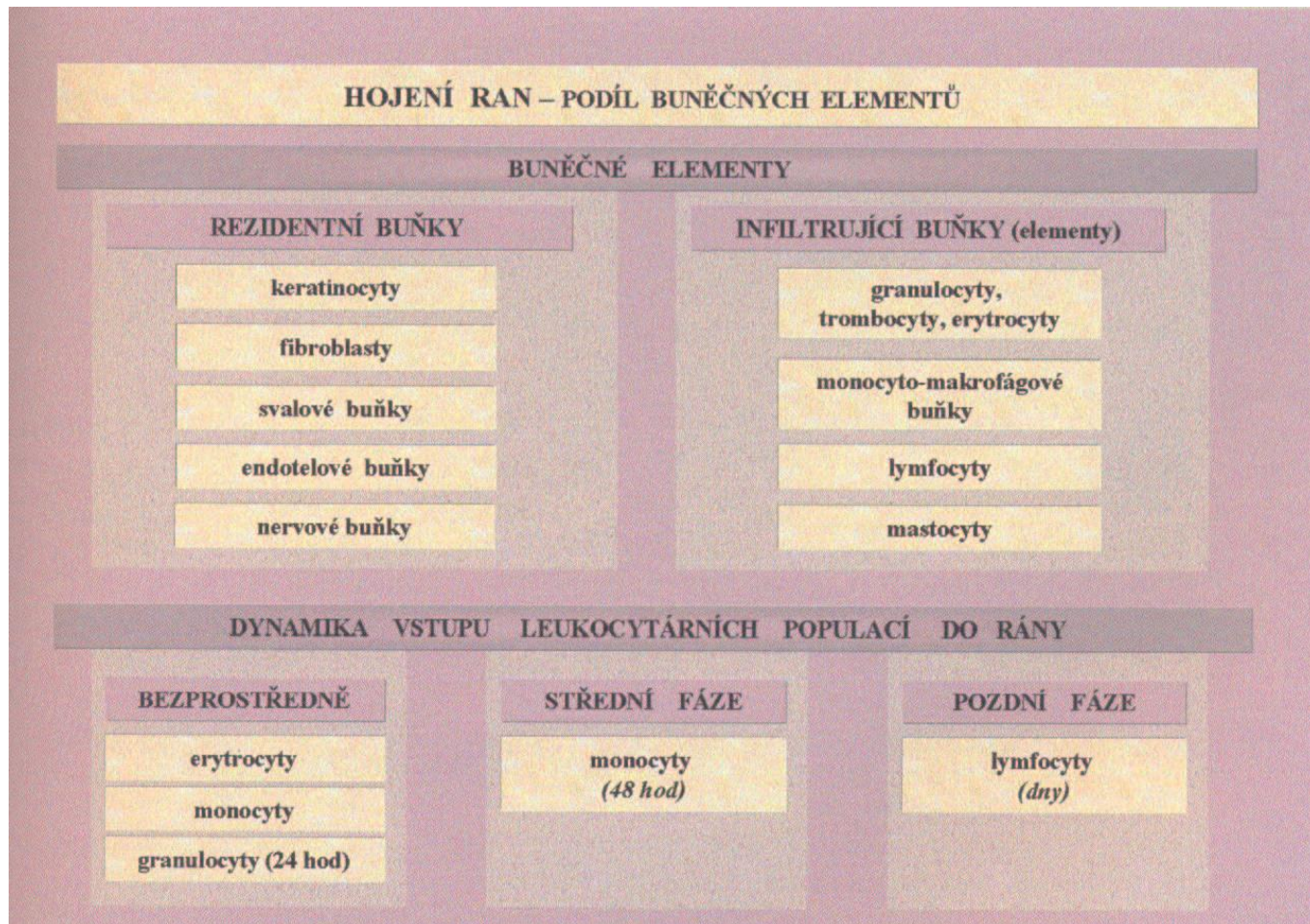
Reparace tkáňového poškození

= náhrada tkání, která není strukturálně a funkčně totožná s výchozí tkání

Př. **hojení kožní rány** – několik stádií:

- tvorba krevní sraženiny
- infiltrace zánětlivými buňkami
- epitelizace rány
- tvorba granulační tkáně
- fibrotizace a tvorba jizvy

Hojení ran – úloha buněčných elementů



Krvácení a vytvoření krevní sraženiny

- vyplnění rány krví
- Iniciace procesu srážení – tvorba krevní sraženiny



aktivace trombocytů

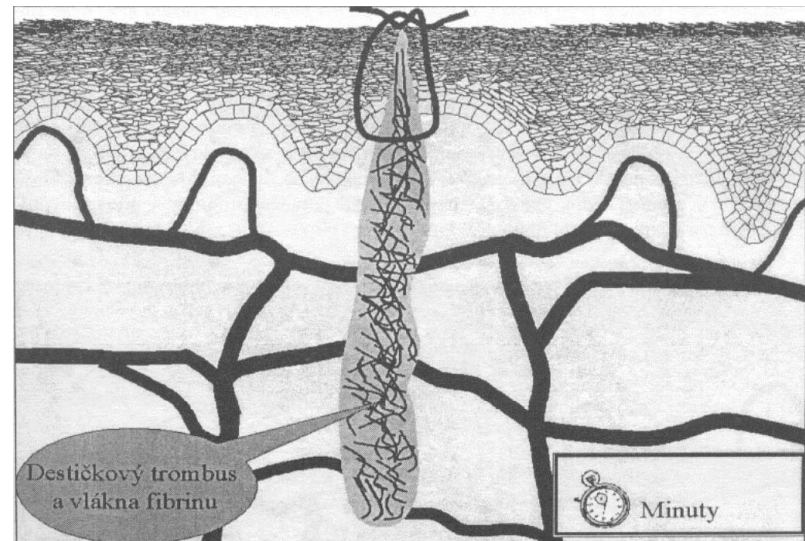
(v důsledku kontaktu se subendotelovými strukturami a tkáňovým faktorem



agrace a degranulace

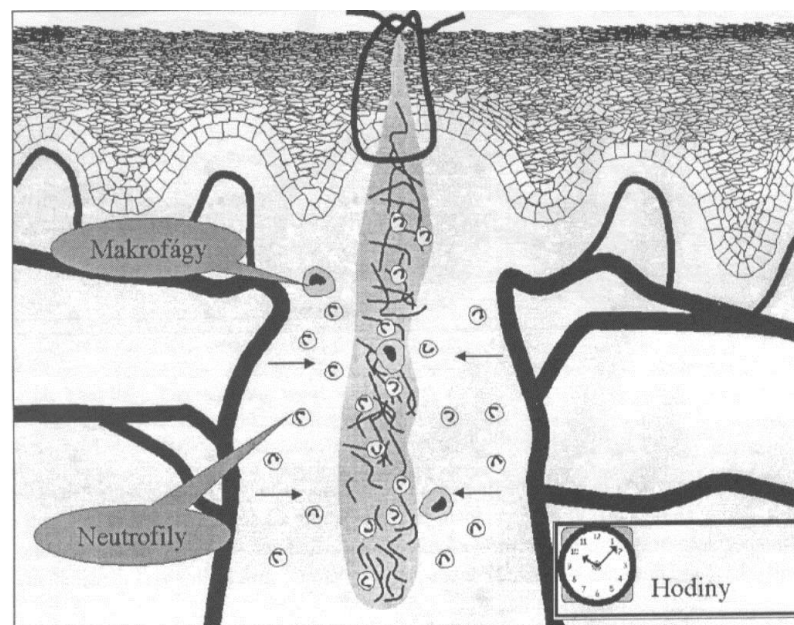


tvorba provizorní matrix



Invaze zánětlivých buněk

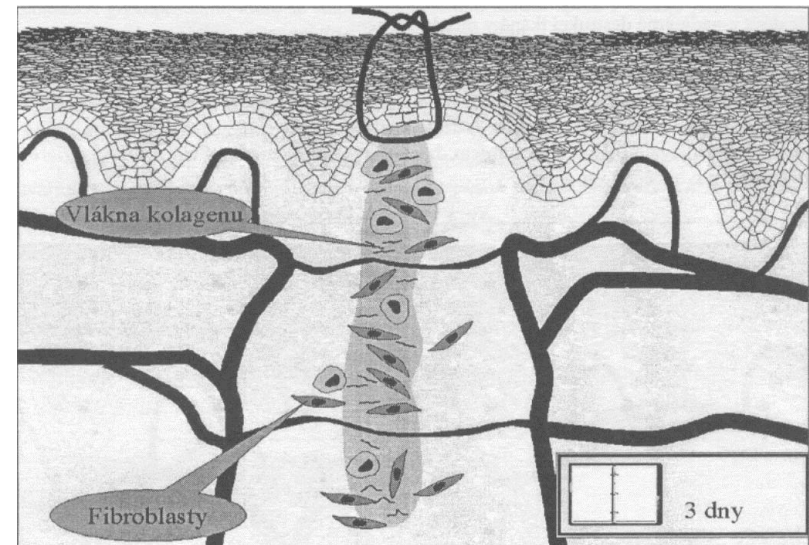
- Prvními buňkami – **neutrofily** (hod)
↓
 - zdrojem odolnosti vůči infekci
 - **tvorba proteolytických enzymů** (kolagenáza, elastáza, kathepsin-G...)
- Se zpožděním 1-2 dnů – **makrofágy**
↓
 - zdroj dalších proteolytických enzymů (kolagenáza, metaloelastáza, gelatináza-B)
 - růstových faktorů (bFGF, TGF β , fibronektinu)



Změna na hmotu obsahující tenascin, osteopontin, fibronektin **iniciuje migraci fibroblastů** a **prorůstání endotelií** (angiogenezu)

Tvorba granulační tkáně

- Změna primitivní matrix v granulační tkáň je zahájena za 3-4 dny po poranění a kulminuje mezi 7-10 dnem
- Vzniká prorůstáním endoteliálních provazců do matrix, jejich změnou v kapiláry a anastomozováním
⇒ **angiogeneza** (závisí na bFGF a VEGF)
- Do matrix migrují i fibroblasty – zdroj kolagenních vláken
⇒ zahájen proces **fibroplazie** (vrcholí mezi 7-14 dnem) - \uparrow TGF β

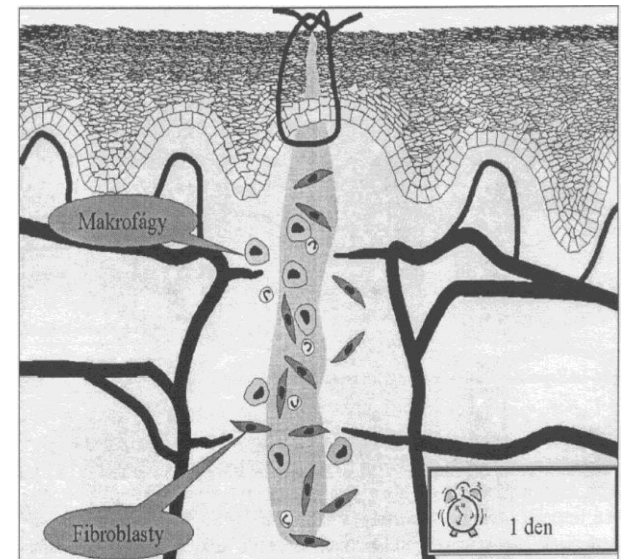


Epitelizace rány

- Fáze fibroplazie a angiogeneze začíná po 3-4 dnech
- Paralelně (nebo o něco dříve) začíná **epitelizace rány** – u kůže z bazálních keratinocytů
 - ↓
 - změny typ integrinů
 - tvoří se v nich aktinomyozinový aparát
 - stanou se zdrojem metaloproteináz
 - rozrušují fibrinová vlákna aktivací plazminu
- pro reepitelizaci důležitá i kožní adnexa – vlasové folikuly, mazové a potní žlázy –

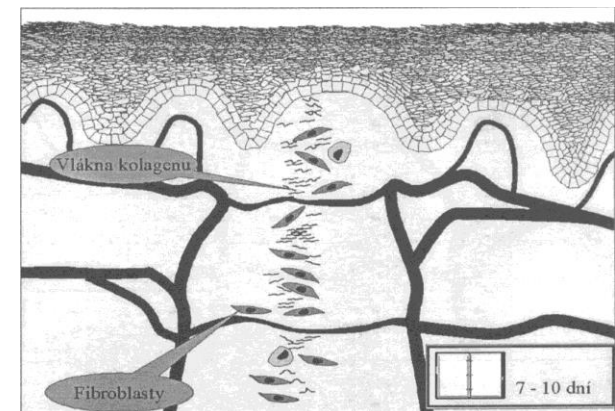
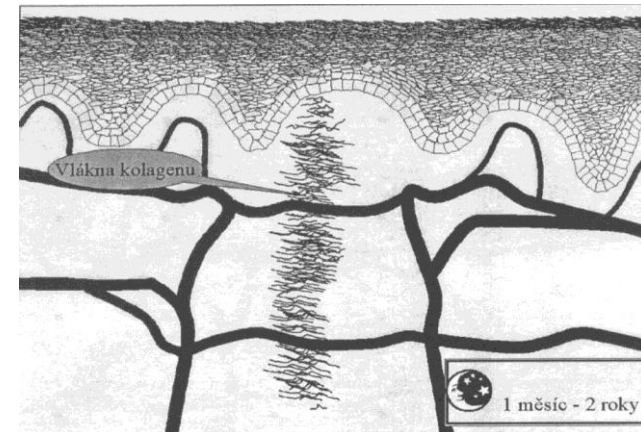
Růstové faktory – EGF, TGF α a FGF

Reepitelizace ukončena během 7-10 dnů

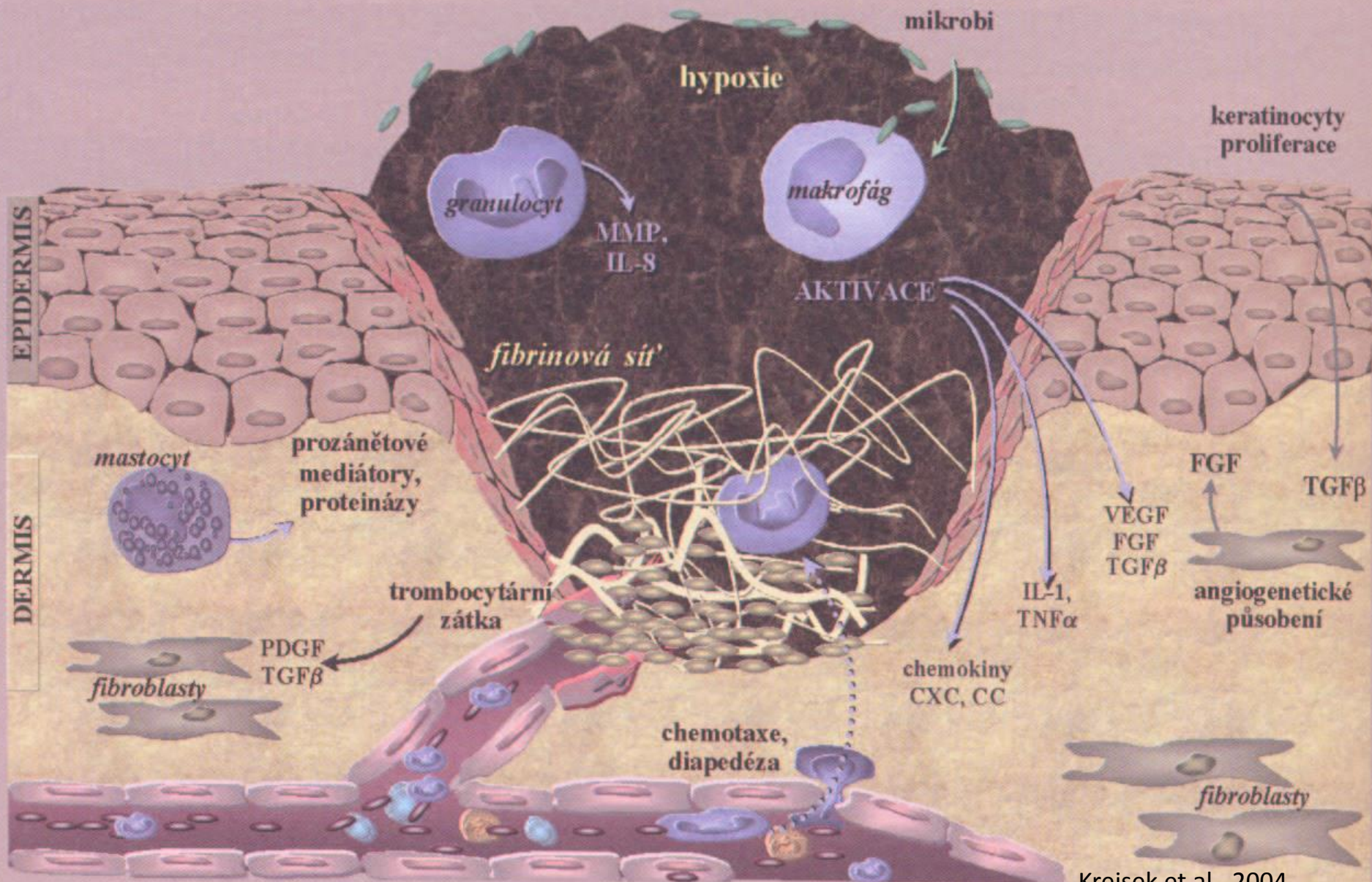


Fibrotizace a tvorba jizvy

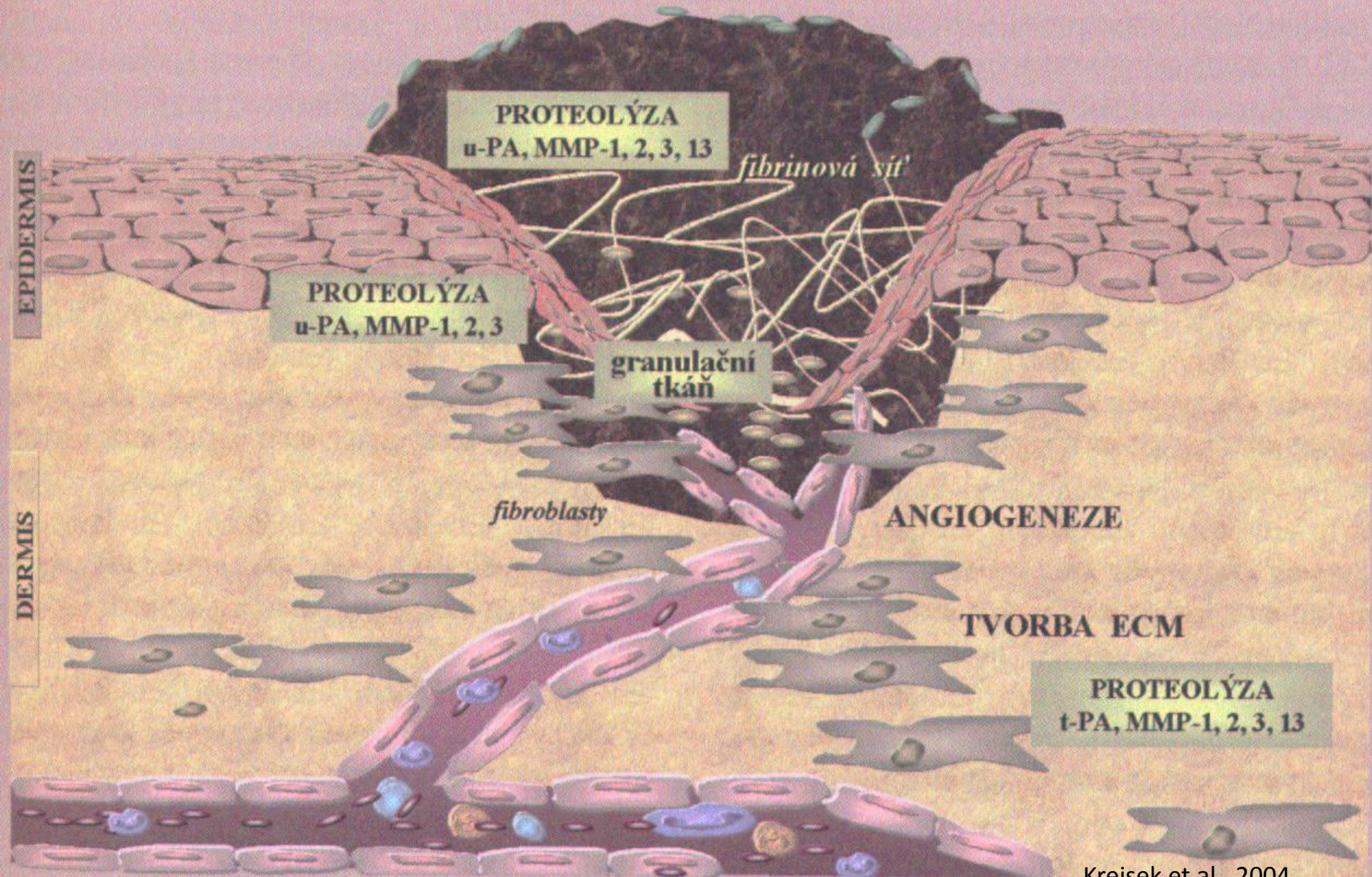
- po 10. dnu přibývá v granulační tkáni kolagenových vláken typu I, tvoří se jejich svazky – orientují se podle mechanických sil. Dochází i k jejich příčnému spojování.
- tento proces probíhá několik měsíců až let
↓
je citlivý na nedostatek vitamínu C
(u skorbutu se mohou otevřít i staré jizvy)



REPARACE TKÁNÍ – ČASNÁ FÁZE



REPARACE TKÁNÍ – POZDNÍ FÁZE



Hojení rány

Hojení p. p (per primam intencionem)

Hojení p. s. (per secundam intencionem)

Při hojení neregenerují přídatné kožní žlázy a melanocyty

Tvar budoucí jizvy a patologický průběh hojení rány

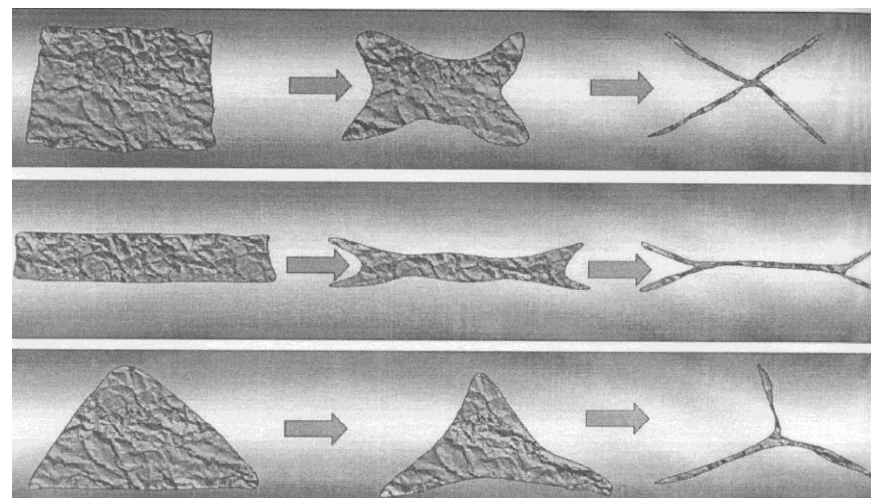
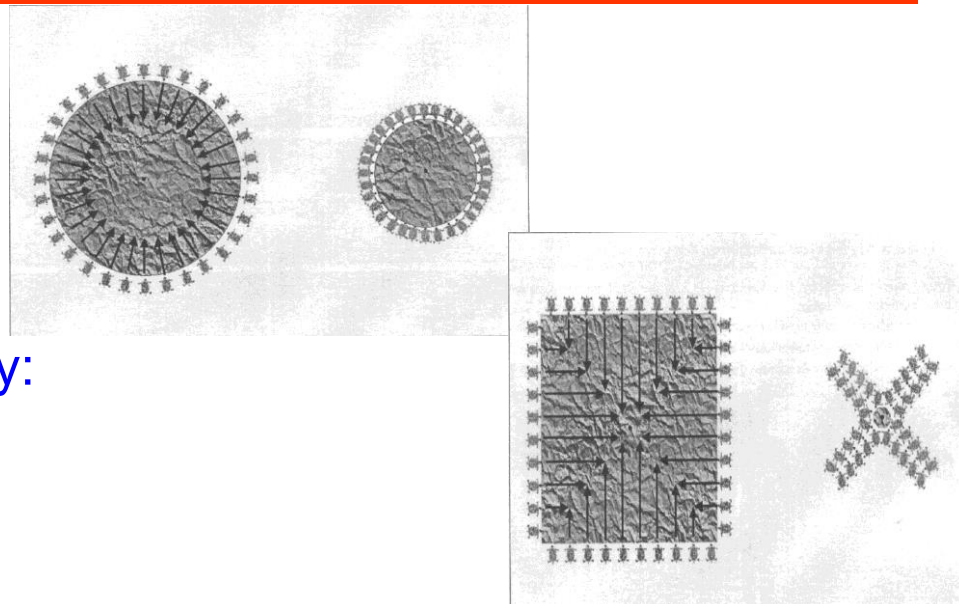
- závisí na tvaru poranění

Patologický průběh hojení rány:

- poruchy srážení krve
- nedostatek nebo nadbytek neutrofilních granulocytů
- nedostatek vitamínu C

- ischemie
- infekce

Nadměrná fibrotizace ⇒ keloid



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

Hojení se může zpozdít několika faktory:

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

Faktory ovlivňující hojení ran

- 1. Místní
- 2. Regionální
- 3. Systémové

1. Místní faktory ovlivňující hojení ran

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

2. Regionální faktory ovlivňující hojení ran

- Arteriální insuficience
- Venózní insuficience
- Neuropatie

3. Systémové faktory ovlivňující hojení ran

- Neadekvátní hemodynamické poměry vedoucí k hypoperfúzi tkání
- 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

Keloidní jizvy

- Abnormální jizvy, přesahující místně původní rozsah poškození kůže.
- U některých etnických skupin častější jejich tvorba (Afroameričané, Hispánci mají o 16% častější výskyt).
- 15x častější u populací s vysoce pigmentovanou kůží.

Keloidní jizvení



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

Autoimunita a autoimunitní nemoci

Autoimunita

- získaná imunitní reaktivita proti vlastním antigenům („self“ antigeny)

Autoimunitní choroby

- autoimunitní odpověď, která vede k poškození tkání (funkční a morfologické změny)

Autoimunita

- Původní představa -
autoimunita = nežádoucí fenomén
„horror autotoxicus“
- běžný proces - odstraňování vlastních antigenů
(poškozených či nevhodných)

autoreaktivní klony T-ly autoprotilátky

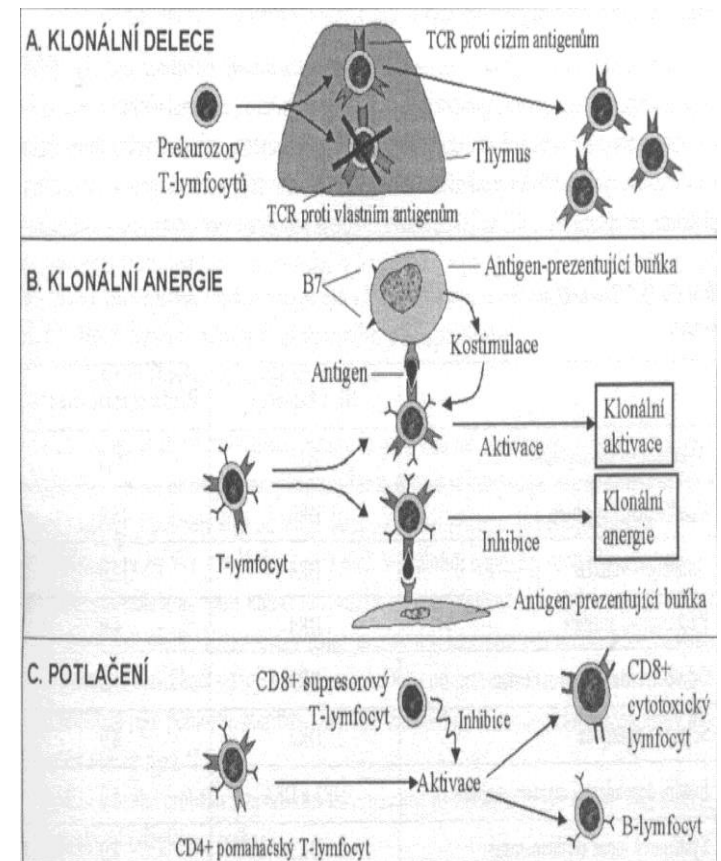
Porucha vlastního (self tolerance)

- je specifická ztráta imunitní odpovědi na vlastní antigeny

3 hlavní mechanismy:

- Klonální delece** - eliminace autoreaktivních buněk
- Klonální anergie** - neodpovídavost autoreaktivních buněk
- Suprese** - funkční inhibice autoreaktivních buněk

centrální tolerance x periferní tolerance



Autoimunitní choroby

- **Prevalence:** 3.5-7.5%
- výsledek selhání „self“ tolerance
- **multifaktoriální** etiologie - kombinace predisponujících a/nebo přispívajících faktorů:
 - * **věk** - vyšší incidence u starší populace
 - * **pohlaví** - ženy jsou obecně náchylnější
 - * **genetika** - některé nemoci jsou HLA asociované
 - * **infekce, imunodefekty**
 - * **povaha autoantigenu, léky....**

Autoimunitní choroby

Lze rozdělit na 2 velké skupiny:

a) orgánově-specifické:

- imunitní odpověď je namířena proti cílovému Ag jednoho orgánu (žlázy) - manifestace potíží je obvykle omezena na tento orgán
- buňky cílového orgánu mohou být poškozeny
- * **přímo humorálním** nebo **buňkami** zprostředkovaným mechanismem
- **protilátky mohou stimulovat** nebo **blokovat** normální funkci

b) systémové (orgánově-nespecifické)

orgánově specifické:**orgánově nespecifické:**

Hashimotova thyroiditis
thyreotoxikóza
perniciózní anemie
atrofická gastritis
myasthenia gravis
juvenilní diabetes
pemfigus
sclerosis multiplex ?
autoimunitní hemolytická anemie
primární biliární cirhóza
ulcerativní kolitis
Sjögrenův syndrom
reumatoidní artritida
dermatomyositis
systémový lupus erythematoses