

Zánět

Všeobecné lékařství
27. 11. 2019

Zánět

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

Zánět

- je soubor reakcí , které se objevují po tkáňovém poškození nebo infekci nebo imunologické stimulaci jako obrana proti cizím, nebo alterovaným vlastním substancím.
- Zánětlivé reakce zahrnují četné biochemické a celulární alterace, jejichž rozsah koreluje s rozsahem iniciálního traumatu.
- Nedostatečná inaktivace zánětlivých odpovědí jako bazální příčina nemocí.

Etiologie a patogeneze

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

Zánětlivá odpověď se skládá z:

- Změn v průtoku krve
 - Zvýšení permeability cév a úniku bílkovin, tekutiny a buněk z krve do tkáně.
- Tato reakce je významně stereotypní.

Role epigenetiky v patogeneze nemocí

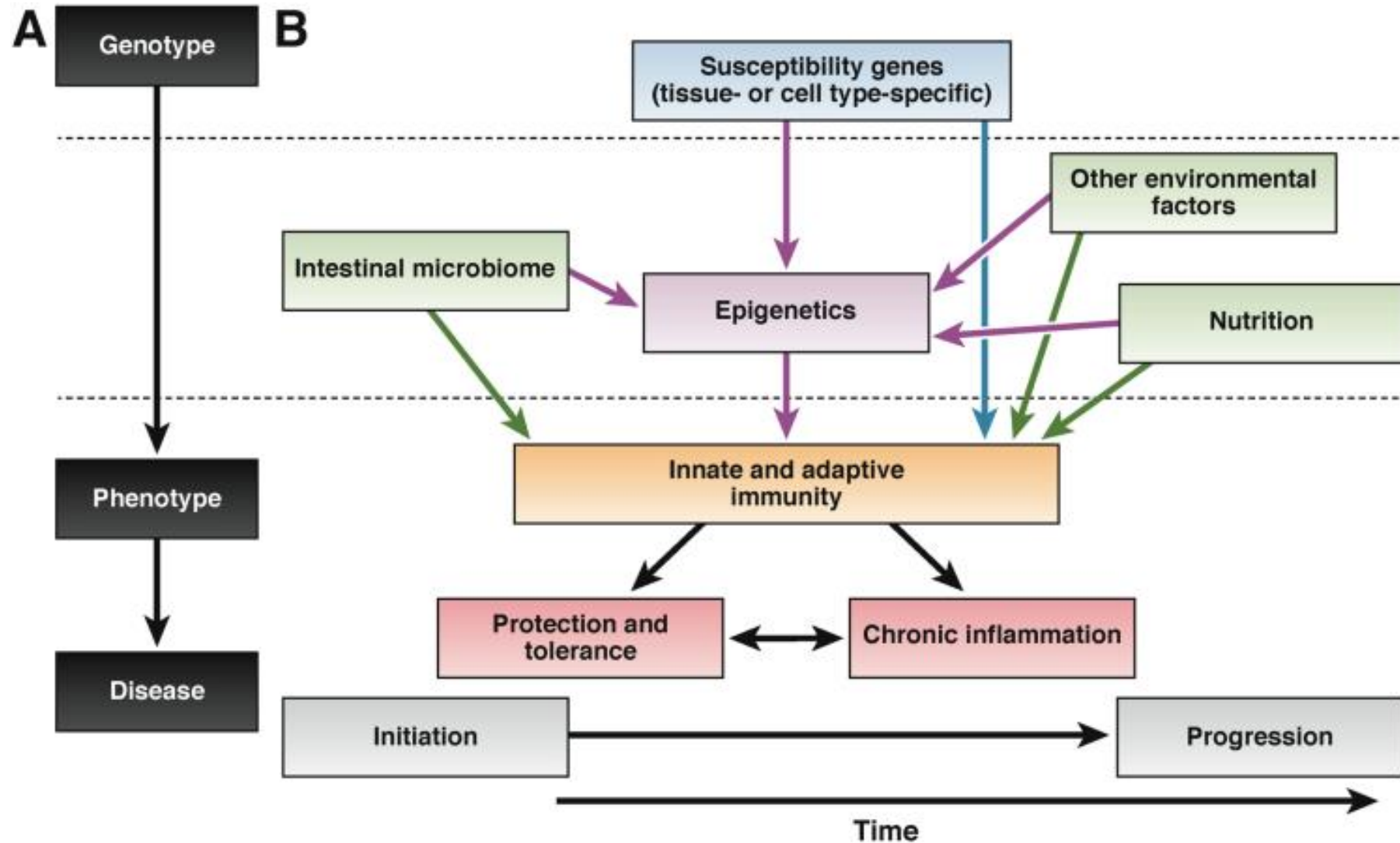
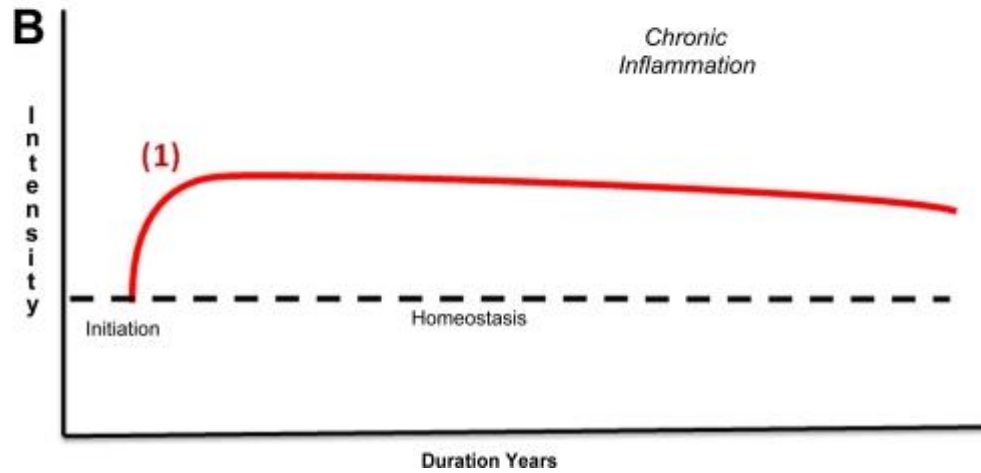
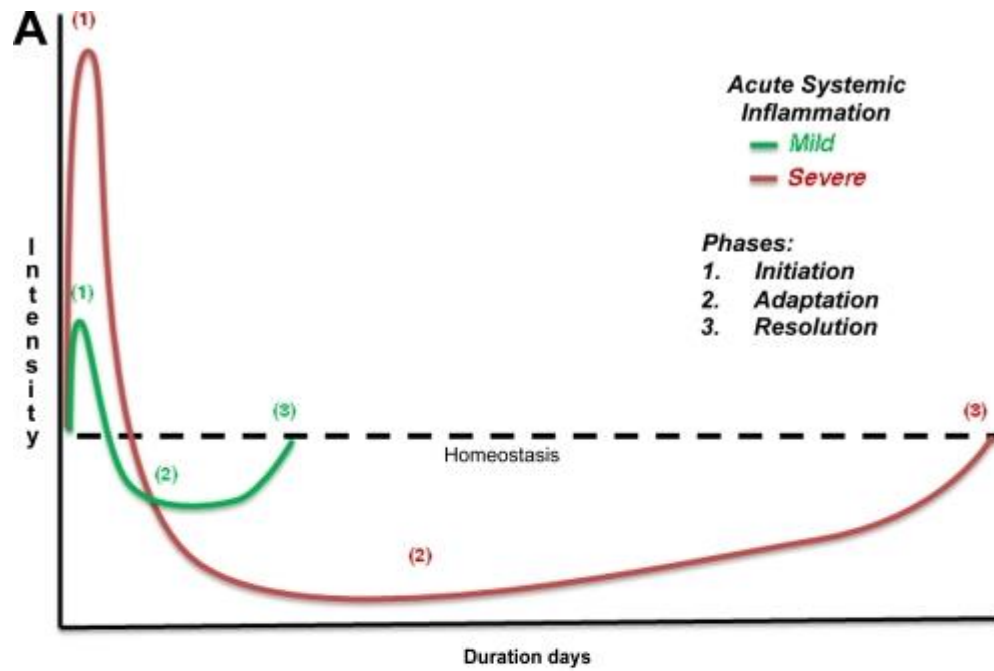
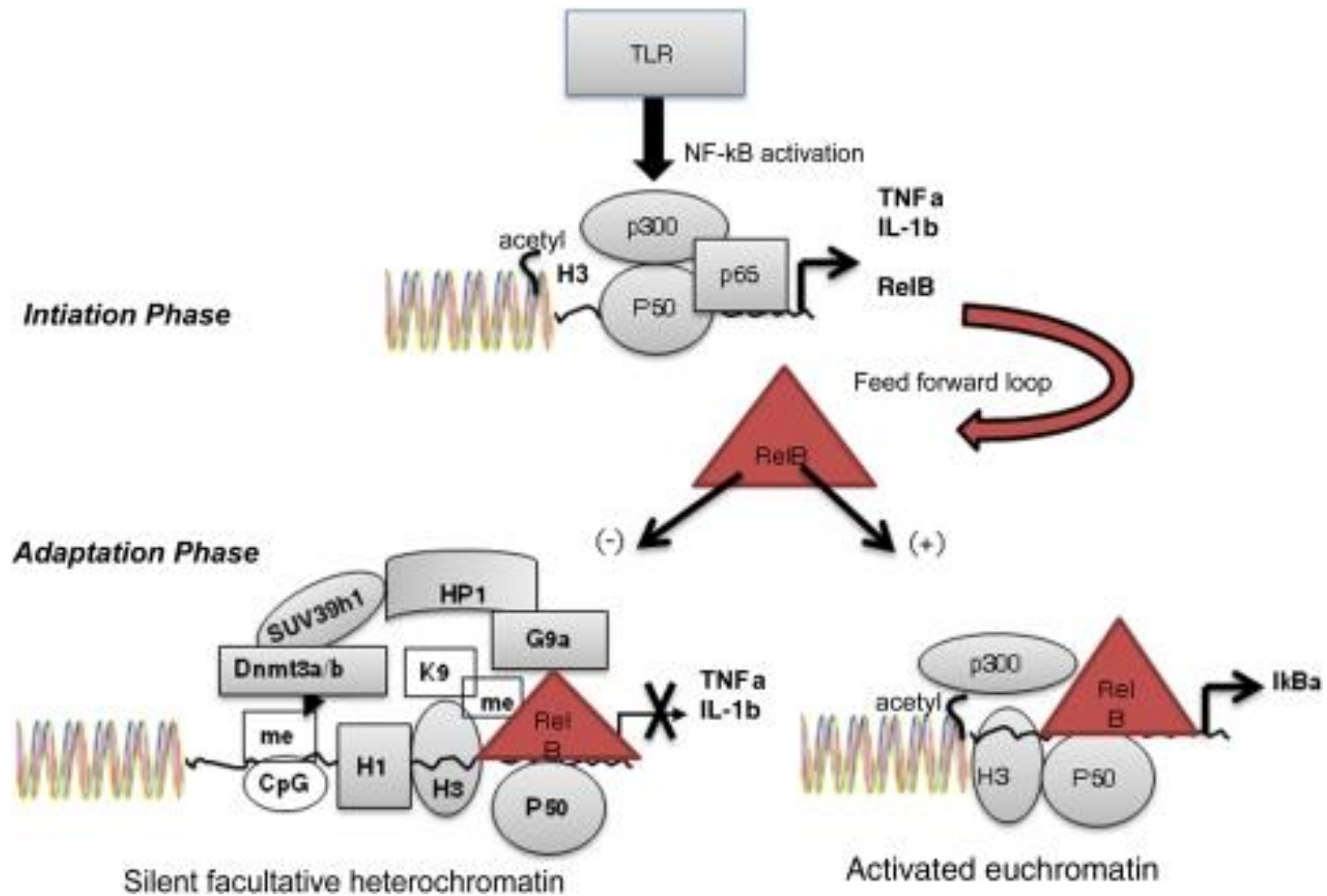


TABLE III. Examples of environmental exposure on clinical phenotype mediated through epigenetic modifications: current examples

Effector	Epigenetic regulation	Clinical phenotype	Genes (cell type)	References
Allergens (OVA)	Histone deacetylation	AA, COPD	<i>LAT</i> (CD4 ⁺)	48
	Histone acetylation	AA	<i>PDE4E</i> (CD4 ⁺) <i>ACLS3</i> (CD4 ⁺)	
Microbes/farm environment	DNA methylation	AA	<i>RAD50</i> (PBMC)	50,51
			<i>IL13</i> (PBMC)	
			<i>IL4</i> (PBMC)	
			<i>IFNG</i> (CD4 ⁺)	
Tobacco smoke	DNA methylation	COPD	<i>GSTM1/GSTP</i> (macrophages)	61-63
	Histone acetylation	COPD	<i>TNF</i> (macrophages)	
	Histone deacetylation	COPD		
Diesel exhaust/polycyclic aromatic hydrocarbons	Histone deacetylation	COPD, AA	<i>FOXP3</i> (CD4 ⁺)	4,60,73,75
	DNA methylation	A	<i>IFNG</i> (CD4 ⁺) <i>FOXP3</i> (CD4 ⁺) <i>ACSL3</i> (CD4 ⁺)	
			<i>ZFP57</i> (CD4 ⁺)	
Folic acid	DNA methylation	AA		83,84
	Histone Acetylation	AA		
Fish oil	Histone deacetylation	Cell-culture analysis	<i>IL6</i> (macrophages)	91,92
			<i>TNF</i> (macrophages)	
Lifestyle (obesity)	DNA methylation	AA	<i>CCL5</i> , <i>IL2RA</i> , and <i>TBX21</i> (PBMC)	100
Stress	DNA methylation	AA	<i>ADCYAP1R1</i> (PBMC)	102

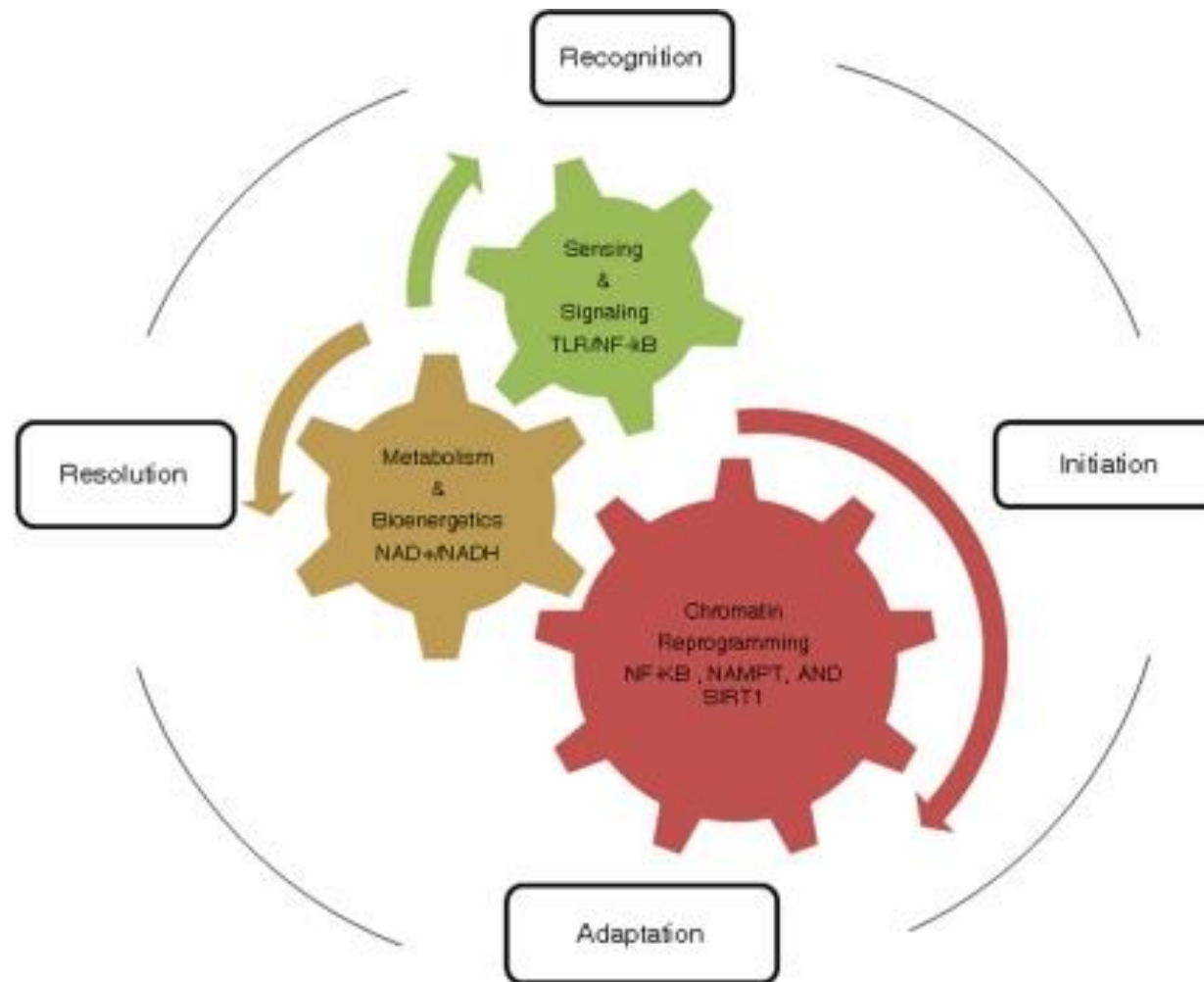
A, Nonallergic asthma; AA, allergic asthma; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; *LAT*, linker for activation of T cells; *TBX21*, T-box transcription factor.





Epigenetická remodelace chromatinu a reprogramování genů během akutního systémového zánětu

Leukoc Biol. Sep 2011; 90(3): 439–446.



Integrace mezi bioenergetikou a epigenetikou během akutního systémového zánětu

Leukoc Biol. Sep 2011; 90(3): 439–446.

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.

Dynamika zánětlivé reakce

- Aktivované endoteliální buňky exprimují receptory pro adhesivní molekuly. Počet těchto receptorů je regulován a umožňuje precizní směřování 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 podle 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, bradykin-activating faktor
Tkáňové poškození	Lysosomy, látky z M a dalších zánětlivých buněk
Chemotaxe	Komplement
Bolest	Prostaglandiny, bradykinin
Horečka	IL-1 a IL-6
Leukocytóza	TNF a IL-8

Systemové příznaky akutního 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	calor
tachykardie	rubor
hyperventilace	dolor
únavnost	Tumor
ztráta chuti k jídlu	functio laesa

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

Systemové manifestace zánětu

→ 1. Horečka

→ 2. Reakce akutní fáze

Reakce akutní fáze

- ✘ Je 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- **prozánětlivé cytokiny** (TNF- α/β , IL-1 α/β , IL-6, INF- α/γ a IL-8) do krve.
- ✘ 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^{++} , Zn, Fe, 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

- ✘ Je 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 a sérový amyloid A

Funkce:

- Oponizace 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 x 6 x
Koagulační proteiny (serin proteinázy)	fibrinogen prothrombin factor VIII plasminogen	8 x
Složky komplementu	C1s C2b C3, C4, C5 C9 C5b	2 x
Transportní proteiny	haptoglobin hemopexin ferritin	8 x 2 x 4 x
Scavengerové proteiny	ceruloplasmin	4 x
Různé	α_1 -kyselý glykoprotein (orosomukoid) serum amyloid A protein C-reactive protein	4 x 1000 x 1000 x

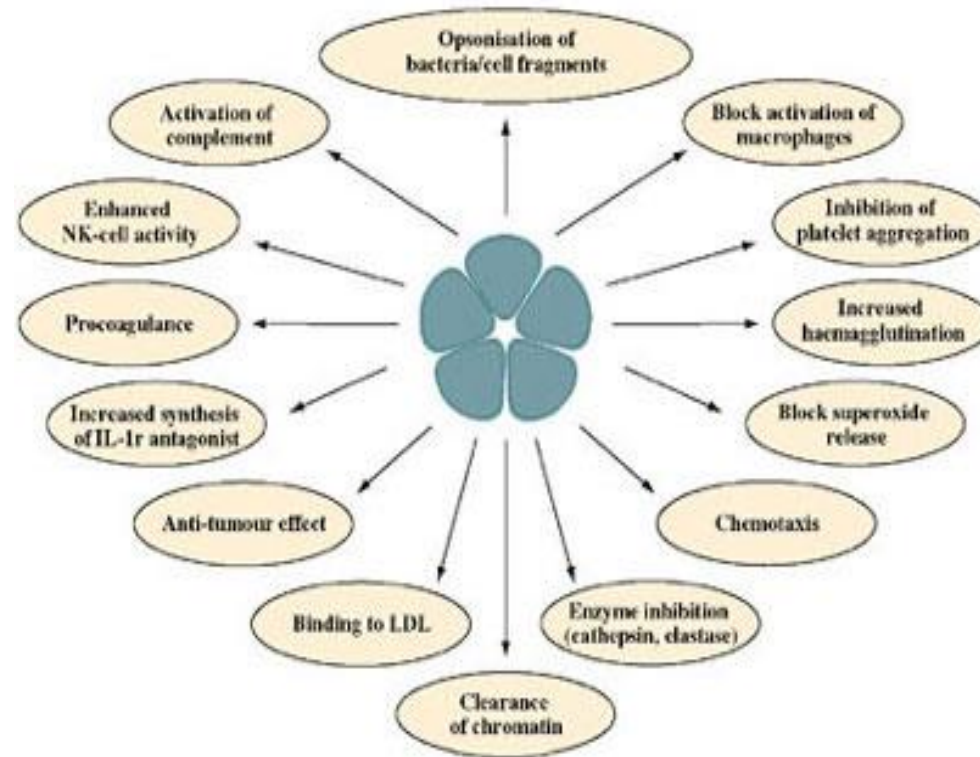
Alfa 1-antitrypsin (A1AT)

- je inhibitor serin proteáz (**serpin**). Chrání tkáň před enzymy uvolňovanými zánětlivými buňkami, zvláště před elastázami. V krvi přítomen v koncentracích 1,5 – 3,5 g/l
- **Funkce**
- Většina serpinů inaktivuje enzymy kovalentní vazbou, což vyžaduje vysoké koncentrace. V podmínkách akutní fáze je nutné další zvýšení, které omezí případné poškození tkáně způsobené aktivovanými leukocyty, konkrétně jejich enzymem elastázou, která štěpí elastin pojivové tkáně.
- **Účast na rozvoji nemocí**
- Deficit A1AT –hereditární nemoc, při které vede deficit A1AT k nekontrolovanému rozkladu pojivové tkáně během zánětu (plicní emfyzém, jaterní cirhóza).
- **Nomenklatura**
- Tento enzym byl nazván "antitrypsin" pro svou schopnost kovalentně vázat a irreverzibilně inaktivovat trypsin (především v duodenu).

Alfa 2-makroglobulin

- ✘ Hladiny alfa-2 makroglobulinu jsou zvýšeny u nefrotického syndromu. Jako velká molekula α 2-makroglobulin není filtrován a zůstává v krvi.
- ✘ Jeho koncentrace dále rostou při zvýšené produkci bílkovin.
- ✘ U chronického renálního selhání mohou zvýšené hladiny *alfa-2 makroglobulinu* vést ke *zvýšené tvorbě amyloidu*.
- ✘ Polymorfni varianta α 2-makroglobulinu byla asociována se zvýšeným rizikem Alzheimerovy nemoci.

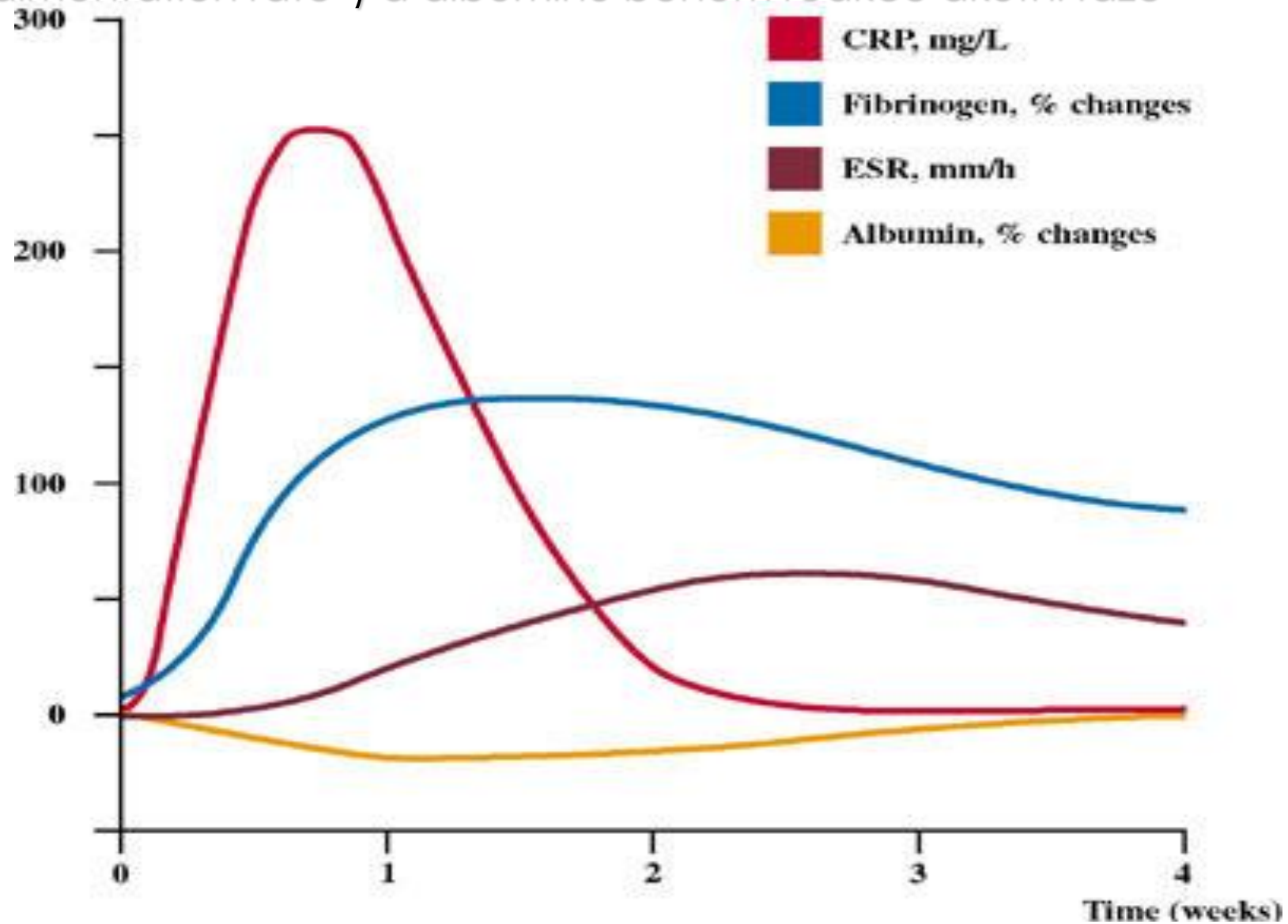
Dokumentované a předpokládané funkce a interakce CRP.



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.

Typické změny hladin CRP, fibrinogenu, ESR („erythrocyte sedimentation rate“) a albuminu během reakce akutní fáze



Cytokiny a reakce akutní fáze (APR)

- ✘ Malnutrice, hladovění a anorexie redukuje odpověď akutní fáze.
- Bakteriální infekce obvykle vedou k silné systémové reakci akutní fáze. Silná reakce monocytů a polymorfonukleárů jako odpověď na endotoxin vede k expresi vysokých hladin TNF- α a IL-1 β .
- U virových infekcí je APR mírnější. V tomto případě se z buněk napadených viry uvolňují zejména interferony, také TNF- α a IL-1 β .
- Plně rozvinutou APR pozorujeme v případě, že dochází k závažné destrukci buněk.

Prozánětlivé cytokiny

Odpovídají

- ✘ za indukci horečky, katabolismu ve svalech a aktivaci prekurzorů bílé krevní řady ve dřeni.
- ✘ TNF- α , IL-1 β a INF- γ jsou klíčové pro expresi zánětlivých lipidových mediátorů (prostaglandiny a leukotrieny) a indukují produkci „platelet-activating factor“ (PAF) a IL-6. Po stimulaci těmito cytokiny Kupfferovy buňky v játrech produkují IL-6.
- ✘ IL-6 je významným mediátorem sekrece většiny proteinů akutní fáze hepatocyty.
- ✘ TNF- α způsobuje katabolismus ve svalech (hyperglykémie způsobená glukagonem a glukokortikoidy a vychytávání aminokyselin játry).

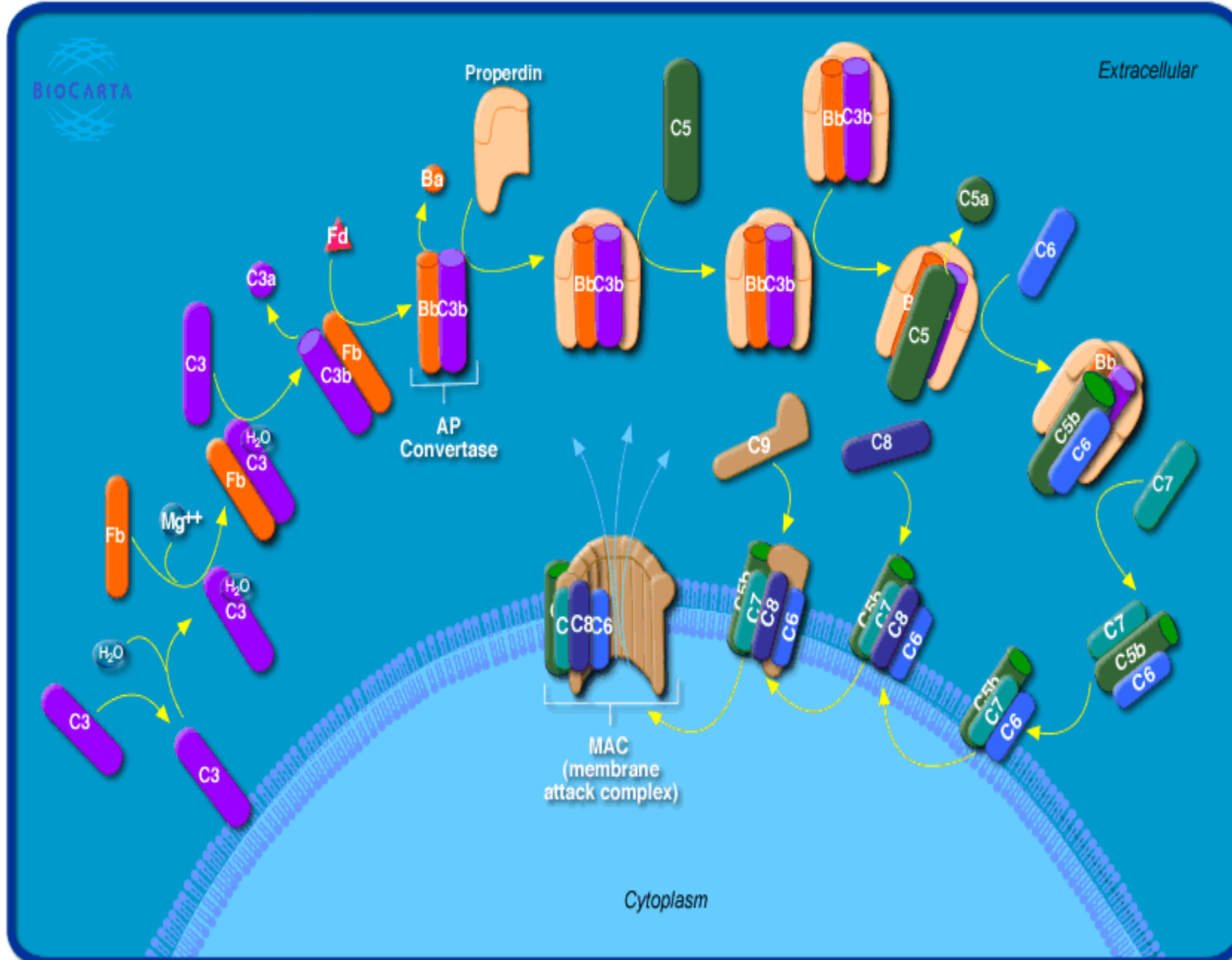
Glukokortikoidy

- × Glukokortikoidy způsobují:
- × stimulaci hepatocytů prostřednictvím IL-6, která je závislá na glukokortikoidech
- × downregulaci produkce cytokinů monocyty a makrofágy, modulující APR.
- × supresi cytochromu P-450. Cytochrom P-450 oxidázy jsou přítomny v mnoha tělesných buňkách (játra, sliznice GIT). Je schopen metabolizovat četné substráty (včetně léků a toxinů) a účastní se syntézy a štěpení hormonů, cholesterolu a metabolismu vitamínu D.
- × produkci **heat shock proteinů** a **metallothioneinu**. Metallothionein indukuje zvýšenou resistenci jater vůči toxickým kovům a zvyšuje intracelulární vaznou kapacitu pro kovy. Společně se sníženou sekrecí albuminu játry snižuje hladiny železa a zinku v krvi, což je zřejmě v dané situaci přínosné, protože železo je esenciálním prvkem pro mikrobiální růst.

„Heat shock“ proteiny (Hsp)

- Jsou vysoce konzervované proteiny, které jsou schopny chránit buňku proti noxám a poškození.
- Intracelulárně fungují jako **molekulární chaperony** a jako antiapoptotické regulátory buněčné signalizace.
- Mají **přímé prozánětlivé účinky**
- Indukce Hsp před působením prozánětlivého stimulu je jasně přínosná, ale po zánětlivém stimulu je cytotoxická. To je zřejmě dáno různými funkcemi intracelulárních a extracelulárních Hsp: extracelulární Hsp, uvolňované z buněk s kompromisní integritou mohou fungovat jako signály nebezpečí aktivující vrozenou imunitu interakcí s jejími receptory. Potenciální cíl pro imunomodulační protizánětlivou terapii.





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. V cerebrospinálním moku je primárním nosičem T₄. TTR funguje také jako nosič [retinol](#) (vitamin A) prostřednictvím jeho asociace s [retinol-binding protein](#) (RBP) v krvi a v CSM.

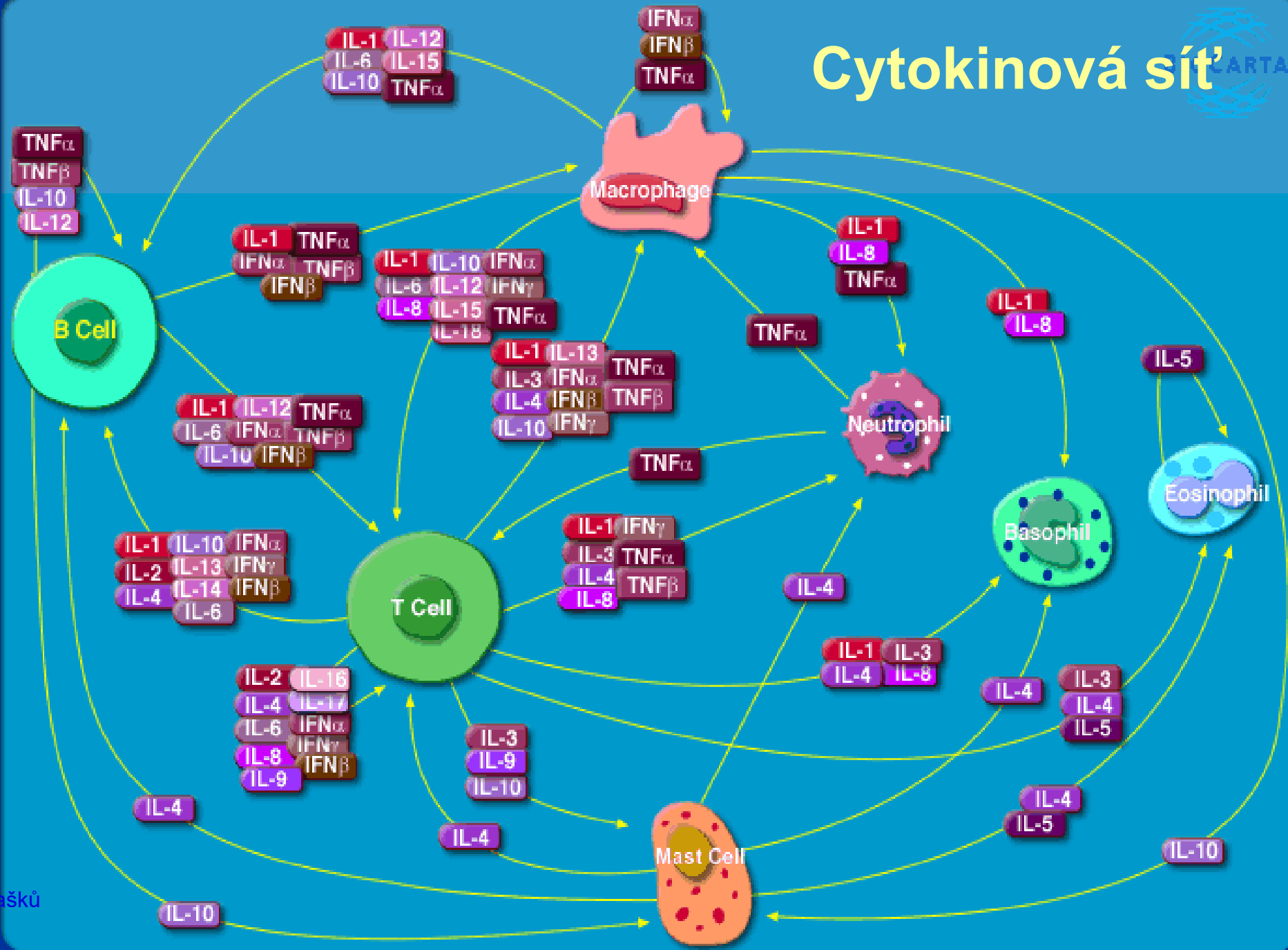
Cytokiny

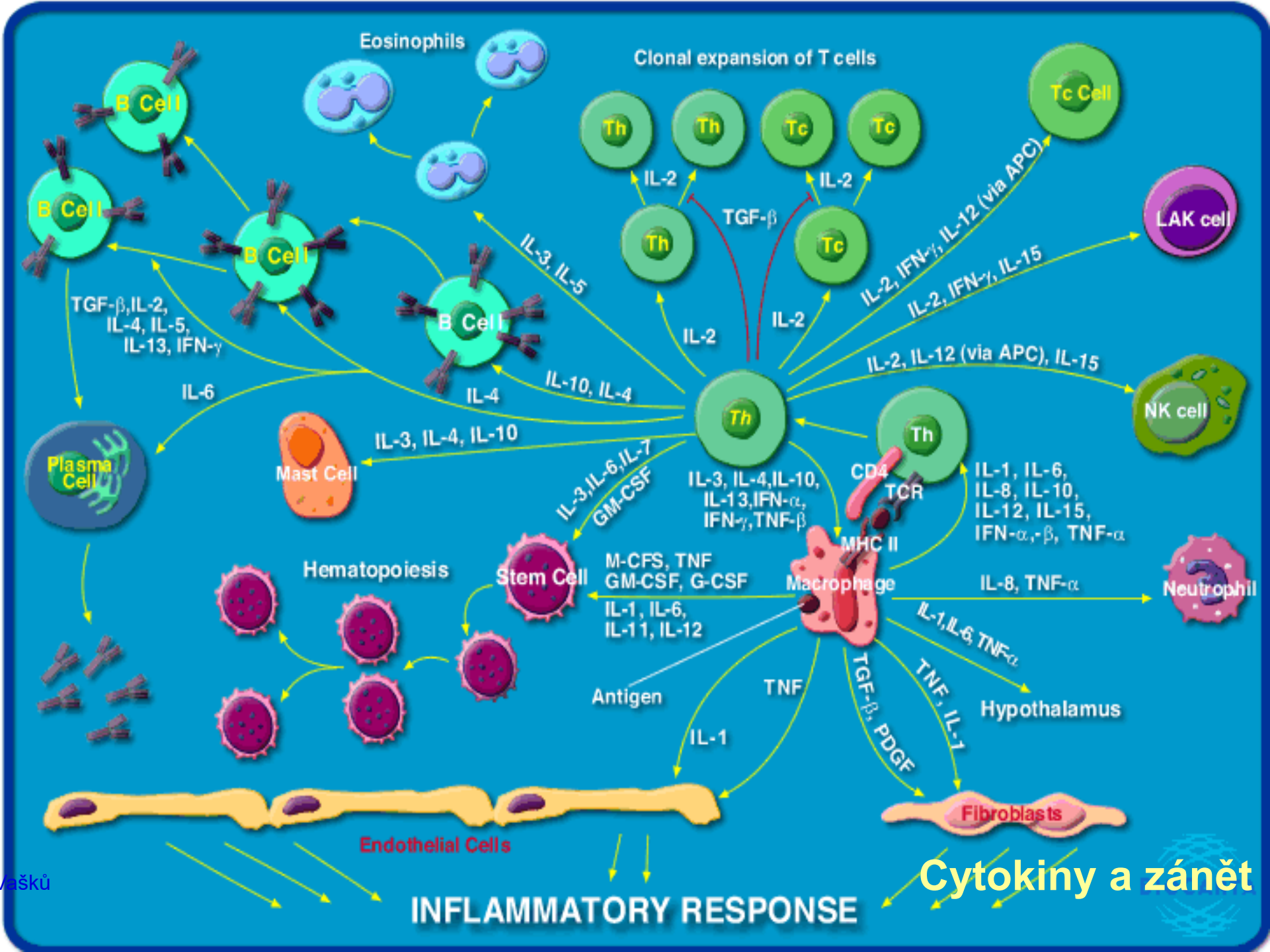
- Definice je problematická. Podle dnešních kritérií se považuje za generické jméno velmi variabilní skupiny solubilních proteinů a peptidů, které fungují jako humorální působky v piko- až nM koncentracích a které modulují funkční aktivity jednotlivých buněk a tkání za fyziologických a patofyziologických 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 solubilními a membránovými formami zřejmě sama o sobě regulujícím faktorem. Většina se neskládá v buňkách (kromě TGF β a PDGF v destičkách).

Cytokinová síť





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)**.

Časná cytokinová odpověď

- These early cytokine responses serve two primary purposes:
- (1) to signal the host regarding the type and magnitude of the infection and
- (2) to delay microbial expansion and colonization until T- and B-lymphocytes are able to initiate an adaptive immune response, which ultimately contributes to pathogen elimination. DCs are known as professional APCs.
- DCs present pathogen-derived antigenic peptides to CD4⁺ T cells in lymph nodes, leading to the activation and differentiation of antigen-reactive T-effector cells. The NK cell is also an effector cell of innate immunity, producing cytokines such as IFN- γ during the early phase of inflammation. In addition, these cells have a direct cytotoxic activity *via* the induction of apoptosis from the release of perforin, granzymes, TNF- α , Fas ligand (FasL), and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL).

Časná cytokinová odpověď

- The crucial role of NK cells in sepsis and trauma is increasingly being recognized. Finally, ILCs are another newly described population of innate immune cells. ILC1 cells are weakly cytotoxic but can express several ILCs. ILC2 and ILC3 cells are thought to promote T_H2 and T_H17 responses, respectively, and are critical for the crosstalk between innate and adaptive immunity.

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 cytokinů (nazvy často podle buněčného původu nebo první objevené funkce:
 - Interleukiny, lymfokiny, monokiny, interferony, CSF aj.



Chemotaxe

- Je 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:

- Účast v imunitní odpovědi
- Záněť
- Hojení ran
- Celkové systémové reakce po tkáňovém nebo orgánovém poškození (SIRS)

—

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 adhesivní molekuly, cytoskelet a některé nízkomolekulární substance.

Chemokiny

- Tvoří rodinu cytokinů, indukovatelných prozánětlivou aktivací.
- 8-10kDa, 20-50% sekvenční homologie, podobná genetická a terciární struktura. Všechny tyto proteiny poskytují množství konzervovaných **cysteinových** zbytků, které se účastní v tvorbě intermolekulárních 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 releaseem 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, chemokinové receptory slouží prostřednictvím CD4+ jako obligátní koreceptory pro vstup HIV-1)

Chemokinové rodiny

- × α - Chemokinová rodina (4q12-21, CXC-chemokiny- CXCL 1-16)
- × Někteří její členové obsahují **ELR** sekvenční motiv (kys.glutamová-leucin-arginin), umístěný před prvním cysteinem blízko N-terminálnímu konci)
- × 1. Chemokiny **s ELR motivem**-chemoatrakce a aktivace **neutrofilů**
- × 2. Chemokiny **bez ELR motivu**-chemoatrakce a aktivace **monocytů, APC, T, NK, B-buněk, basofilů a eosinofilů**

Chemokinové rodiny

- × β -chemokinová rodina 17q (17q11-32, CC-chemokiny- CCL 1-28)
- × Biologické aktivity chemokinů jsou řízeny specifickými receptory a receptory s překrývajícími se ligandovými specifitami, které vážou některé z těchto proteinů, které vždy náleží buď k CC nebo k CXC. Chemokinové receptory jsou G-coupled, 7 hydrofobních α -helixových segmentů (domén), které směřují přes membránu.

Chemokinové rodiny

- × γ -chemokinová rodina 16q (CXXXC-chemokiny)
- × Fraktalkin- má silnou chemoatrakční aktivitu pro T-lymfocyty a monocyty a zvyšuje adhesivitu leukocytů na aktivované endoteliální buňky indukci povrchového vazného proteinu
- × CX3CR1 receptor pro fraktalkin

Chemokinové receptory

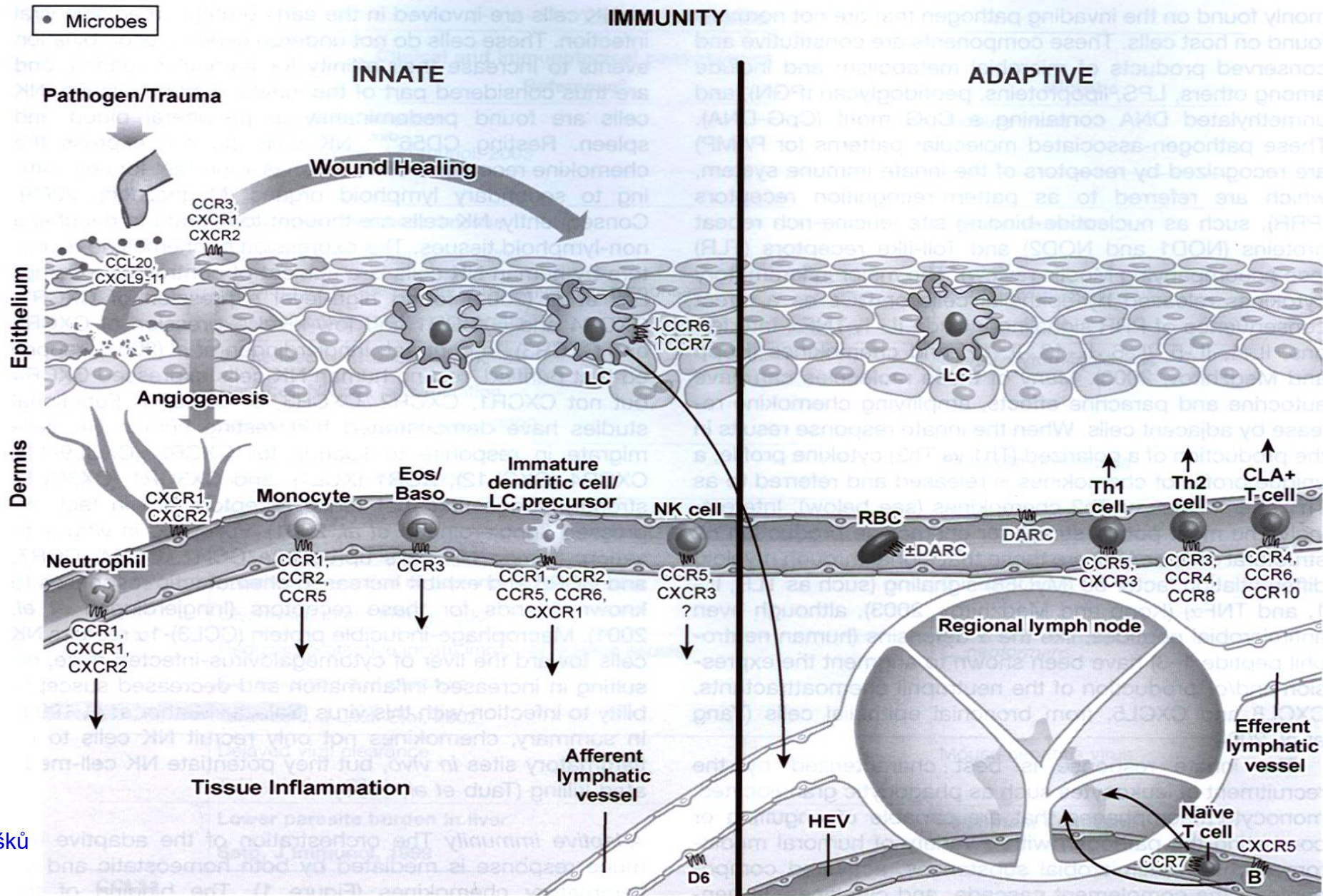
→ CXCR 1-7

→ CCR 1-12

→ CXXXCR 1

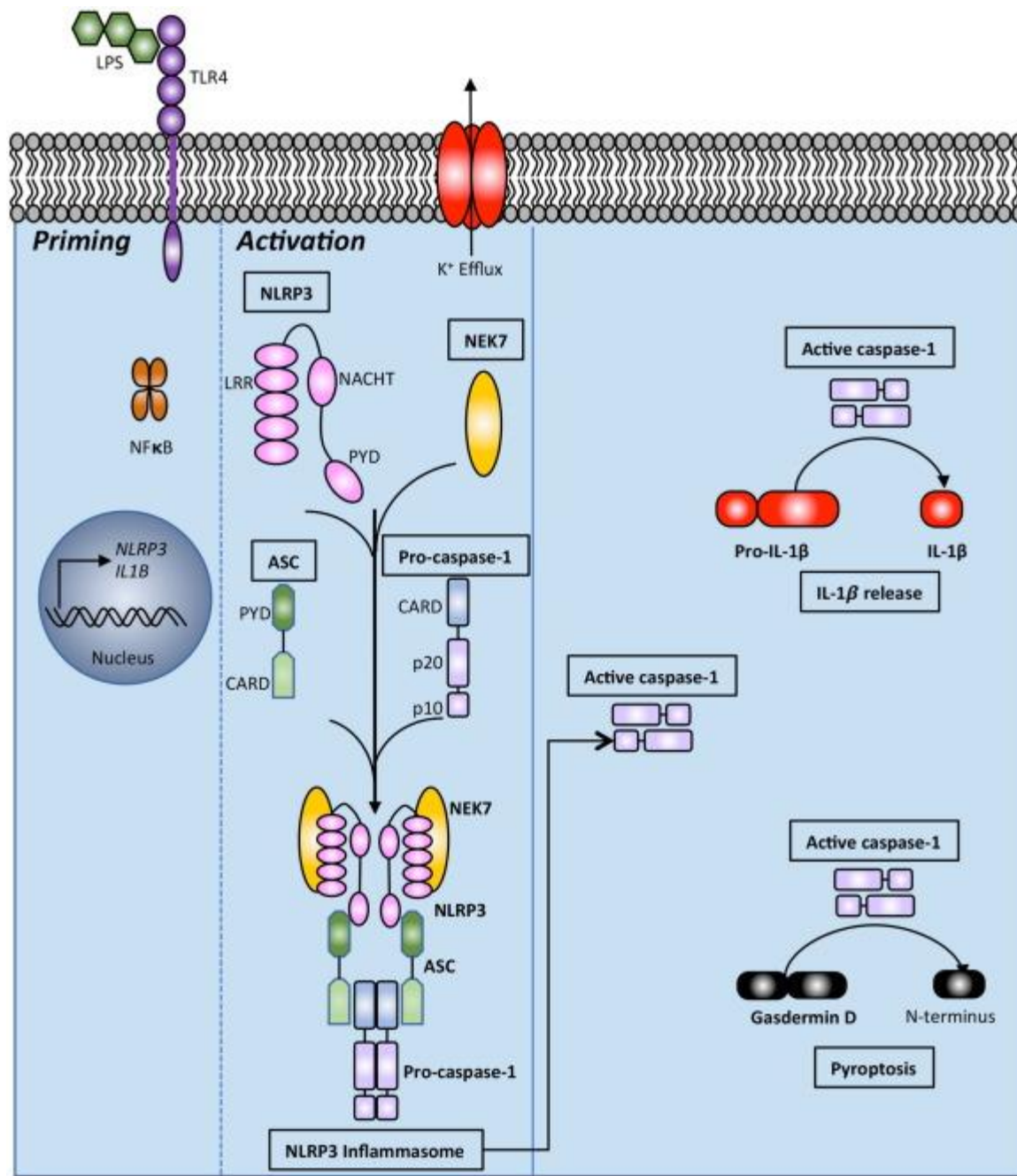
→ Kombinatorické efekty mnoha chemokinů a jiných mediátorů jsou odpovědné **za buněčné složení v místech zánětu**.

→ Mnohé geny kódující chemokiny se silně exprimují v průběhu mnohých patofyziologických procesů včetně autoimunních, nádorů, aterosklerózy a chronických zánětlivých onemocnění.



Inflamasomy

- Multiproteinové komplexy, které se aktivují při zánětu.
- Inflamasom se obvykle skládá z **cytoplasmatické senzorové molekuly** (NLRP3), **adaptačního** („apoptosis associated speck-like protein containing caspase recruitment domain“) **proteinu a efektorové prokaspázy-1**.
- Inflamasom reguluje aktivaci kaspázy -1, což má za následek sekreci interleukinu-1 β a interleukinu-18.
- K aktivaci inflamasomu vedou **infekce, stres nebo jiné imunologické signály, které se účastní zánětu**.
- NLRP3 inflamasom se účastní **imunologických regulací, interakcí receptor-ligand během zánětu, „microbial-associated molecular patterns“, „danger“ a „pathogen associated molecular patterns“**.
- Účastní se taky cytokinových a chemokinových zánětlivých reakcí v PNS a CNS.



Aktivace NLRP3 inflammasomu.

Lipoproteinová (LPS) signalizace přes TLR4 nebo podobné signály vede k aktivaci NFκB a upregulaci NLRP3 a IL1β mRNA. Druhý signál (výstup K⁺) pak aktivuje inflammasom. NLRP3, NEK7, ASC a pro-kaspáza-1 vytvářejí NLRP3 inflammasom. To vede autoproteolytickému štěpení pro-kaspázy -1 a vzniká aktivní kaspáza-1. Ta štěpí pro-IL-1β na IL-1β, který je následně uvolněn. Podobně štěpí pro-IL-18 na IL-18 (v obrázku není).

PYD, pyrin domain; NACHT, NAIP, CIITA, HET-E, and TP1 domain; LRR, leucine-rich repeat domain; CARD, caspase recruitment domain.

NLRP3 gene encodes a pyrin-like protein containing a pyrin domain, a nucleotide-binding site (NBS) domain, and a leucine-rich repeat (LRR) motif. This protein interacts with the apoptosis-associated speck-like protein PYCARD/ASC, which contains a caspase recruitment domain, and is a member of the NLRP3 inflammasome complex. This complex functions as an upstream activator of NF-κappaB signaling, and it plays a role in the regulation of inflammation, the immune response, and apoptosis

„THE SYSTEMIC inflammatory response syndrome“ (SIRS)

- Klinická manifestace nespecifického zánětu, významná příčina morbidity a mortality a vedoucí příčina smrti na jednotkách intenzivní péče.
- SIRS může být iniciován mnoha příčinami, včetně infekce, závažnost kolísat až k život ohrožujícímu stavu.

Závažné poškození nebo infekce

- Závažné poškození nebo infekce začínají tím, že jsou rozpoznány **alarminy**, které se primárně skládají z mikrobiálních produktů a poškozené tkáně.
- Vrozený imunitní systém na základě vrozených **rekogničních receptorů (PRRs – „pattern recognition receptors“)** rozpoznává cizí antigeny a poškozené buňky. PRRs jsou exprimovány na mnoha buněčných liniích (myeloidní, endoteliální a epiteliální).
- PRRs detekují konzervované mikrobiální komponenty zvané **„pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)“**, stejně jako hostitelské molekuly derivované z poškozených buněk, známě jako **„damage-associated molecular patterns (DAMPs)“**.

PRRs

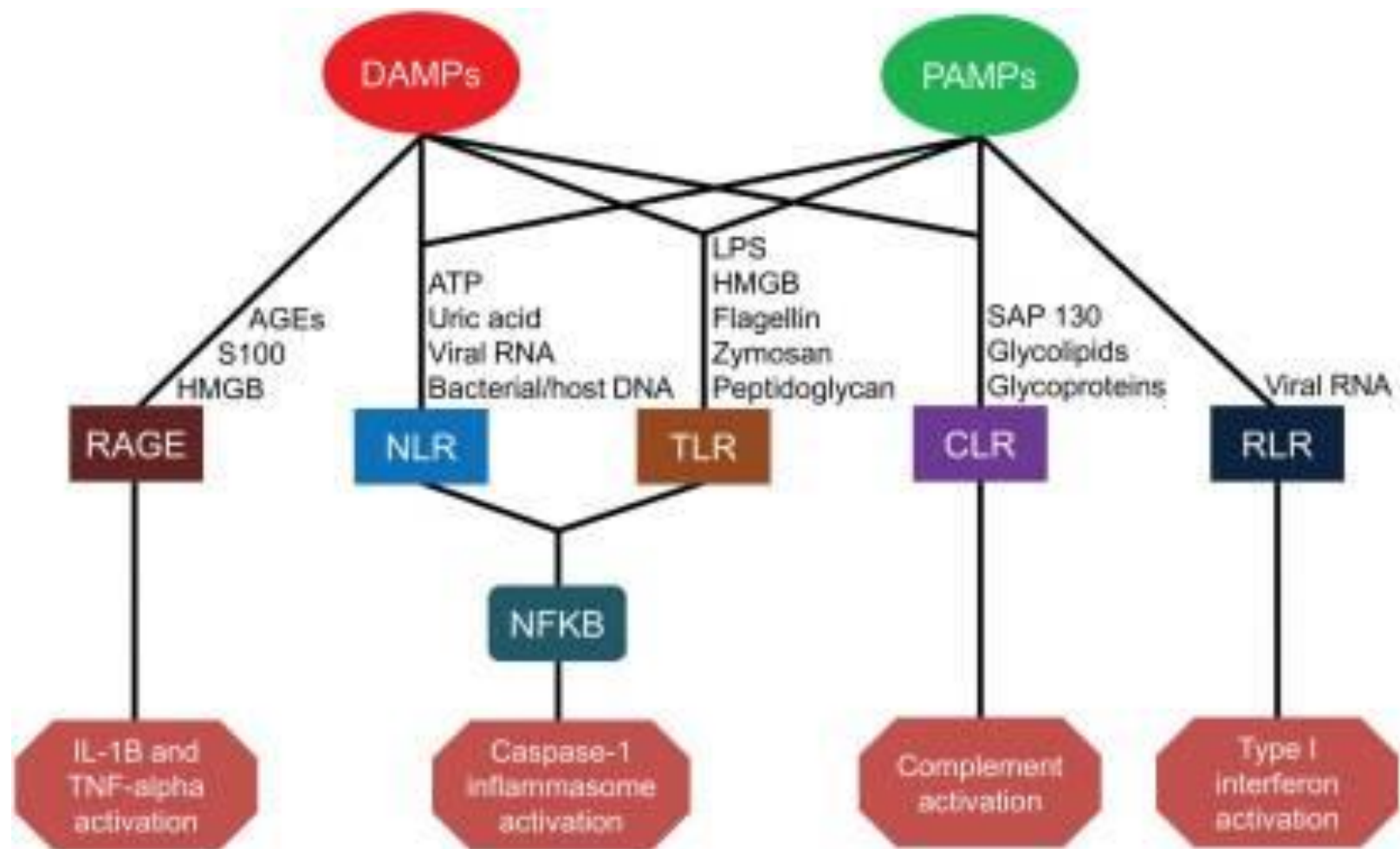
- PRRs zahrnují Toll-like receptory (TLRs), C-type lectin receptory (CLRs), nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs), retinoic-acid-inducible gene-1 (RIG-I)-like receptors (RLRs) a receptor pro získané produkty glykaces (RAGE).
- Velký počet, diverzita a redundance se uplatňují v rámci optimalizace imunitní odpovědi.

PRRs

- Na základě rozpoznání hostitelských PAMPs nebo DAMPs PRRs iniciují komplexní soubor signálních událostí, které indukují hostitelskou obranyschopnou odpověď. Jedná se o povolávání a fosforylaci intracelulárních intermediálních látek, což vede částečně k aktivaci genů okamžité odpovědi.

PRRs

- PRRs aktivace a následná signalizace vede k nespecifickým i pro patogen specifickým buněčným odpovědím, které mají zajistit eliminaci stresorů nebo prevenci jejich uplatnění. Těmito stresory jsou **mikrobiální infekce nebo tkáňové poškození**.
- Suprese mikrobiální replikace, invaze Mb do tkání a diseminace z místa infekce zahrnují mnoho buněk vrozeného imunitního systému: **neutrofilny (PMNs), monocyty/makrofágy (Mφ), dendritické buňky (DCs), natural killer (NK) buňky a innate lymphoid cells (ILCs)** . Tyto buňky hrají klíčovou roli v časně zánětlivé odpovědi.



Pattern-recognition receptor pathways for damage-associated molecular patterns (DAMPs) and pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). AGEs, advanced glycosylation end products; HMGB, high-mobility group box; ATP, adenosine triphosphate; RNA, ribonucleic acid; DNA, deoxyribonucleic acid; LPS, lipopolysaccharide; RAGE, receptor for advanced glycation end products; NLR, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors; TLR, toll-like receptors; CLR, C-type lectin receptors; RLR, retinoic-acid-inducible gene-I-like receptors; NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

Toll-like receptory



- Zatím u člověka známo 13 různých TLRs.
- Některé exprimovány na plasmatické membráně buněk (TLRs 1, 2, 4, 5, 6) jako konstantní součást lokálního prostředí
- Jiné jsou v endosomálních kompartmentech (TLRs 3, 7, 8, 9, 11, 12, 13), kde vnímají signály nebezpečí pro hostitele, mikrobiální proteiny a nukleové kyseliny.

TLRs

- TLRs na plasmatických membránách detekují **vnější mikrobiální komponenty a cirkulující signály poškození**, jako jsou lipopolysacharidy (LPS), fosfolipidy, zymosan, flagellin, peptidoglycan, S100A8/9 a „endogenous high-mobility group box (HMGB)“ nukleární proteiny z buněk poškozených distresem.
- Cytoplasmatické TLRs **detekují virové nebo mikrobiální nukleové kyseliny a mitochondriální nukleové kyseliny asociované se poškozením buňky**.
- TLRs hrají centální roli v iniciaci vrozené imunitní odpovědi ve spolupráci s jinými PRRs prostřednictvím různých i přesahujících se pathways.

Buňky vrozené imunity

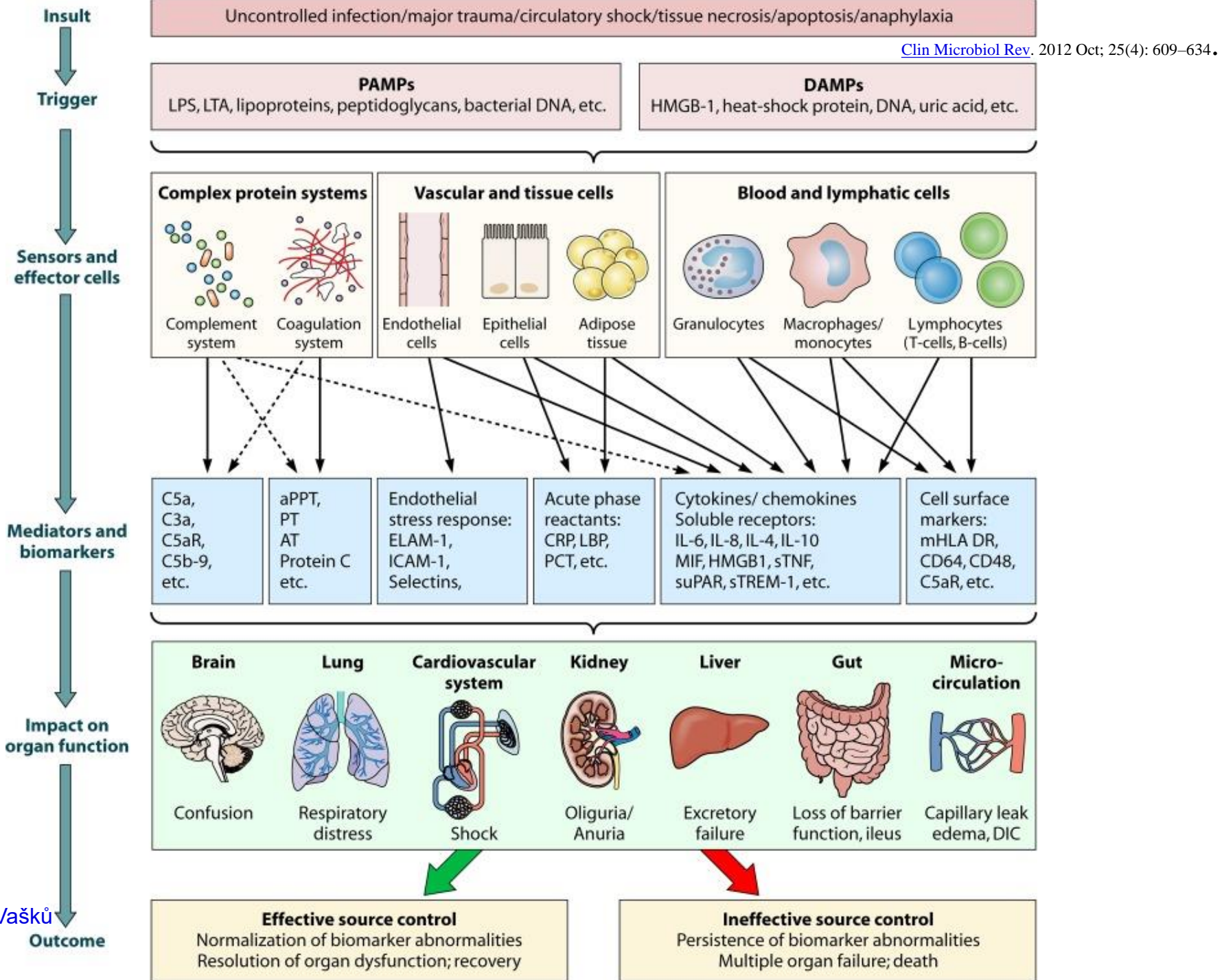
- PMNs aktivované („primed“) cytokiny (TNF- α) eliminují patogeny prostřednictvím fagocytózy, produkcí ROS a uvolněním „neutrophil extracellular traps (NETs)“ v procesu zvaném NETosis.
- M1 M ϕ nebo klasicky aktivované M ϕ jsou aktivovány mikrobiálními stimuly samotnými nebo v kombinaci s jinými endogenními nebo exogenními prozánětlivými signály, jako jsou IFN- γ a LPS, což vede k produkci vysokých hladin pro-ILCs („immune lymphoid cells“).

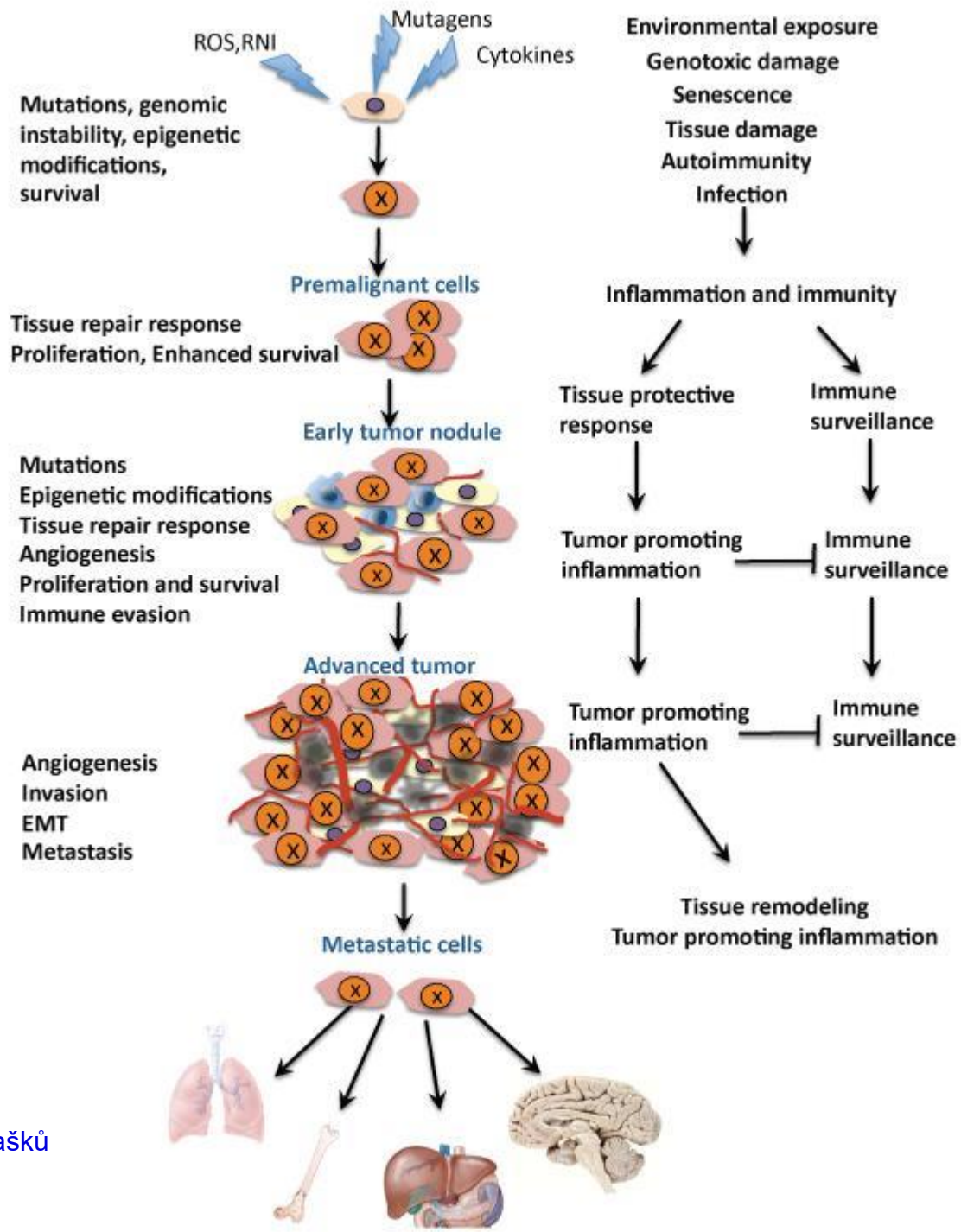
Cell type	Mφ		PMN	DCs	ILCs			
	M1	M2			Group 1		Group 2	Group 3
					NK cells	ILC 1	ILC 2	ILC 3
Products	IL-1β IL-6 IL-12 IL-23 TNFα iNOS	IL-1 IL-4 IL-13 IL-10 TGFβ Arg 1	IL-6 TNFα IFNγ RNS ROS	IL-1β IL-6 IL-12 IL-23 IFNα/β	TNFα IFNγ Perforin Granzyme	TNFα IFNγ	IL-4 IL-5 IL-13 AREG	IL-17A/IL-17F
Main Immunological function	Phagocytosis Bactericidal activity Type 1 inflammation	Efferocytosis Killing parasites Type 2 inflammation	Phagocytosis Respiratory burst NET formation	Phagocytosis Antigen presentation	Direct Cytolysis	Weak cytotoxicity	Th2, Th17	Th2, Th17
					Mainly in mucosal barrier surface (e.g. intestine, airway)			

ILCs= „innate lymphoid cells“

Hypercoagulable state

- In a further attempt to control local infections or tissue damage, an endothelial cell-target hypercoagulable state occurs with the presumed intent of **reducing blood loss and trapping microbial pathogens**.
- **Tissue factor (TF), an important trigger of coagulation, is upregulated and decrypted in response to chemical or physical damage, cytokines (such as TNF- α and IL-1 β), and infectious agents.**
- TF upregulation leads to the activation of platelets and induction of protease-activated receptor-mediated signaling, resulting in the production of additional cytokines and the expression of cell adhesion molecules. These responses result in the formation of NETs within the vasculature, which bind platelets and promote thrombosis.





Chronic zánět se
potenciálně účastní
všech fází
tumorigeneze

Děkuji vám za pozornost

