

**MUNI  
MED**

**Zánět**

# 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. Nevhodná aktivace zánětlivých odpovědí jako bazální příčina nemocí.

# 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).

# 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.

# Typy zánětu

- Akutní
- Chronický
  
- Lokální
- Systémový

# SYSTÉMOVÉ A MÍSTNÍ KLINICKÉ SYMPTOMY AKUTNÍHO ZÁNĚTU

<b>Systémové příznaky</b>	<b>Lokální příznaky</b>
horečka	calor
tachykardie	rubor
hyperventilace	dolor
únavnost	tumor
ztráta chuti k jídlu	functio laesa

# 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

# 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 PODLE EXSUDÁTU

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

# SYSTÉMOVÉ MANIFESTACE ZÁNĚTU

1. Horečka
2. Reakce akutní fáze

# 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

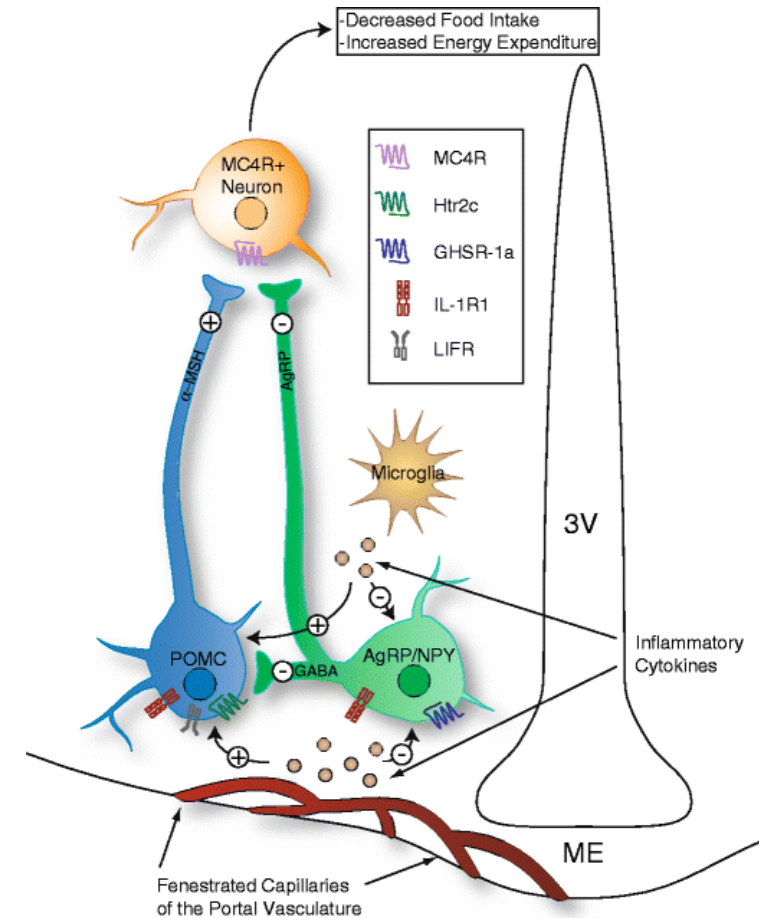
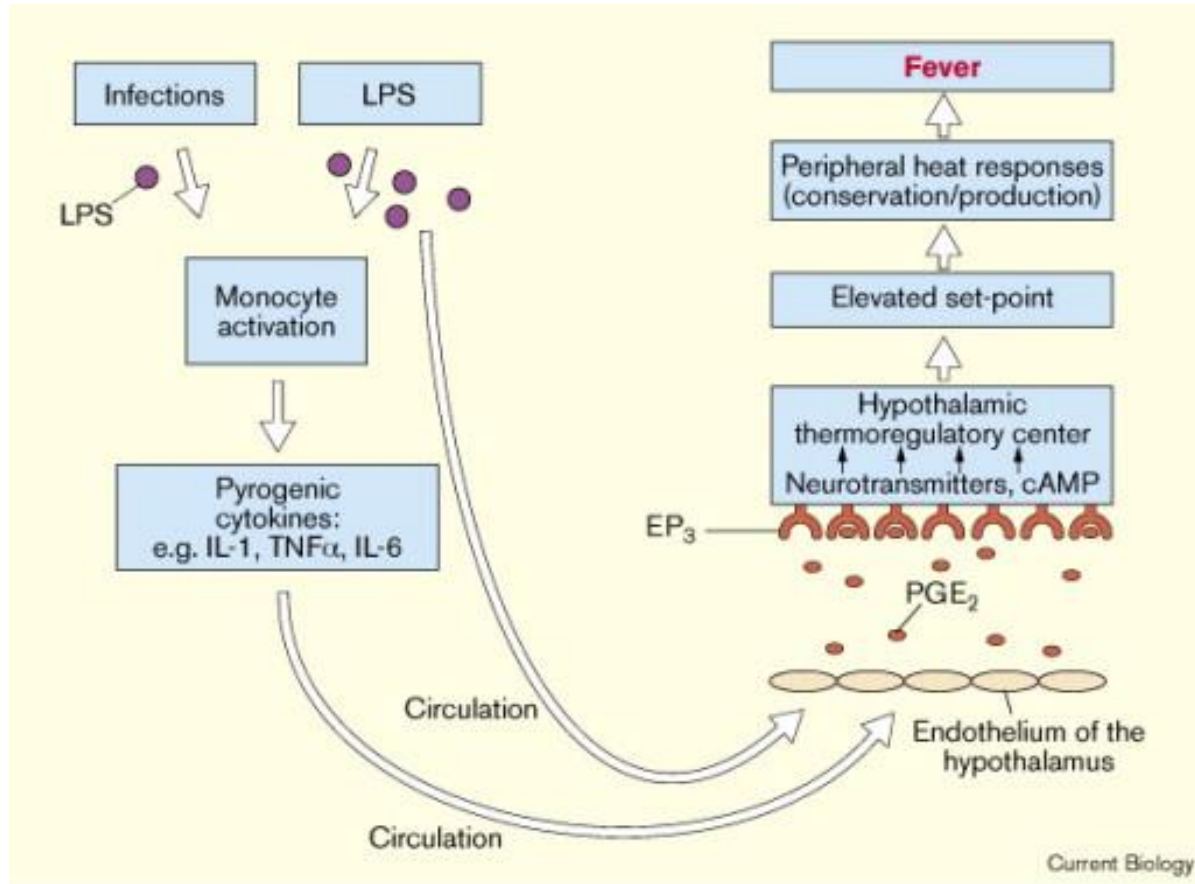
Polymorfonukleáry a makrofágy produkují endogenní pyrogeny, které resetují termoregulační centrum v hypotalamu na vyšší teplotu. Uvolnění endogenních pyrogenů je stimulováno fagocytózou, endotoxiny a imunitními komplexy.

## → 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 manifestace zánětu



# SYSTÉMOVÉ PŘÍZNAKY AKUTNÍHO ZÁNĚTU

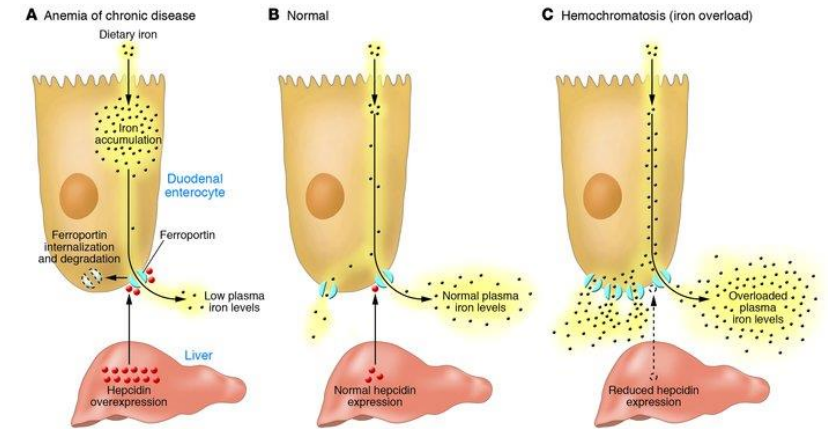
## – Hematologické změny

- 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 endokarditida 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

# Anémie chronických chorob vs. anémie z nedostatku železa



*J Clin Invest.* 2007;117(7):1755-1758. <https://doi.org/10.1172/JCI32701>.

	Anémie chronických chorob	Anémie z nedostatku železa
Serum Iron	Reduced	Reduced
Transferrin	Reduced to normal	Increased
Transferrin Saturation	Reduced	Reduced
Ferritin	Normal to increased	Reduced
Soluble transferrin receptor	Normal	Increased
Cytokine level	Increased	Normal
Hepcidin	Increased	Reduced
Bone marrow iron stores	Normal to increased	Reduced
Erythrocytes	Normal, microcytes	Microcytes



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 transtyretin, transferin
Endokrinní	glukagon insulin ACTH GH T4 kortisol aldosteron vasopressin	T3 TSH

# 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- $\alpha/\beta$ , IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-6, INF- $\alpha/\gamma$  a IL-8) do krve.
- Tyto cytokiny aktivují různé cílové buňky, což vede k aktivaci hypotalamu, redukcii 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  $\text{Ca}^{++}$ , 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).

TABLE 1. HUMAN ACUTE-PHASE PROTEINS.

**Proteins whose plasma concentrations increase**

Complement system  
C3  
C4  
C9  
Factor B  
C1 inhibitor  
C4b-binding protein  
Mannose-binding lectin  
Coagulation and fibrinolytic system  
Fibrinogen  
Plasminogen  
Tissue plasminogen activator  
Urokinase  
Protein S  
Vitronectin  
Plasminogen-activator inhibitor 1  
Antiproteases  
 $\alpha_1$ -Protease inhibitor  
 $\alpha_1$ -Antichymotrypsin  
Pancreatic secretory trypsin inhibitor  
Inter- $\alpha$ -trypsin inhibitors  
Transport proteins  
Ceruloplasmin  
Haptoglobin  
Hemopexin  
Participants in inflammatory responses  
Secreted phospholipase A<sub>2</sub>  
Lipopolysaccharide-binding protein  
Interleukin-1-receptor antagonist  
Granulocyte colony-stimulating factor  
Others  
C-reactive protein  
Serum amyloid A  
 $\alpha_1$ -Acid glycoprotein  
Fibronectin  
Ferritin  
Angiotensinogen

**Proteins whose plasma concentrations decrease**

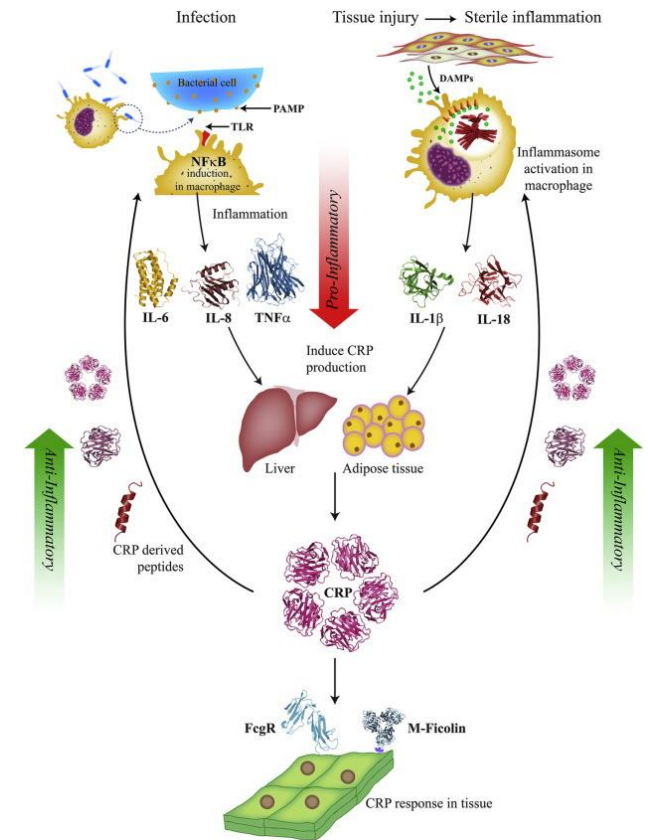
Albumin  
Transferrin  
Transthyretin  
 $\alpha_2$ -HS glycoprotein  
Alpha-fetoprotein  
Thyroxine-binding globulin  
Insulin-like growth factor I  
Factor XII

# Pozitivní proteiny akutní fáze

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

## – Funkce:

- Oponizace a vylučování bakterií a jejich produktů
- Aktivace komplementu
- Vylučování volného hemoglobinu a radikálů

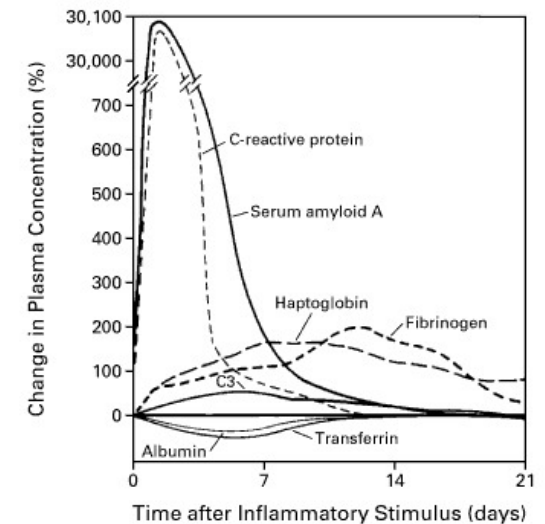
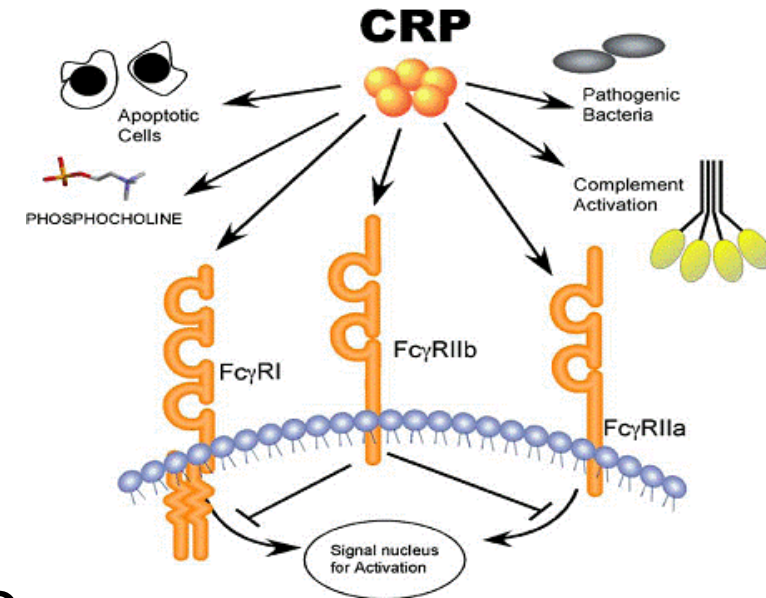


Biotechnology Advances Volume 34, Issue 3, May–June 2016

<b>Funkce</b>	<b>Protein akutní fáze</b>	<b>Nárůst v průběhu</b>
Inhibitory proteáz	Alfa 1-antitrypsin	4 x
	Alfa 1-antichymotrypsin	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	8 x
	hemopexin	2 x
	feritin	4 x
Scavengerové proteiny	ceruloplasmin	4 x
Různé	alfa1-kyselý glykoprotein (orosomukoid)	4 x
	serum amyloid A protein	1000 x
	C-reactive protein	1000 x

# 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 $\beta$  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.



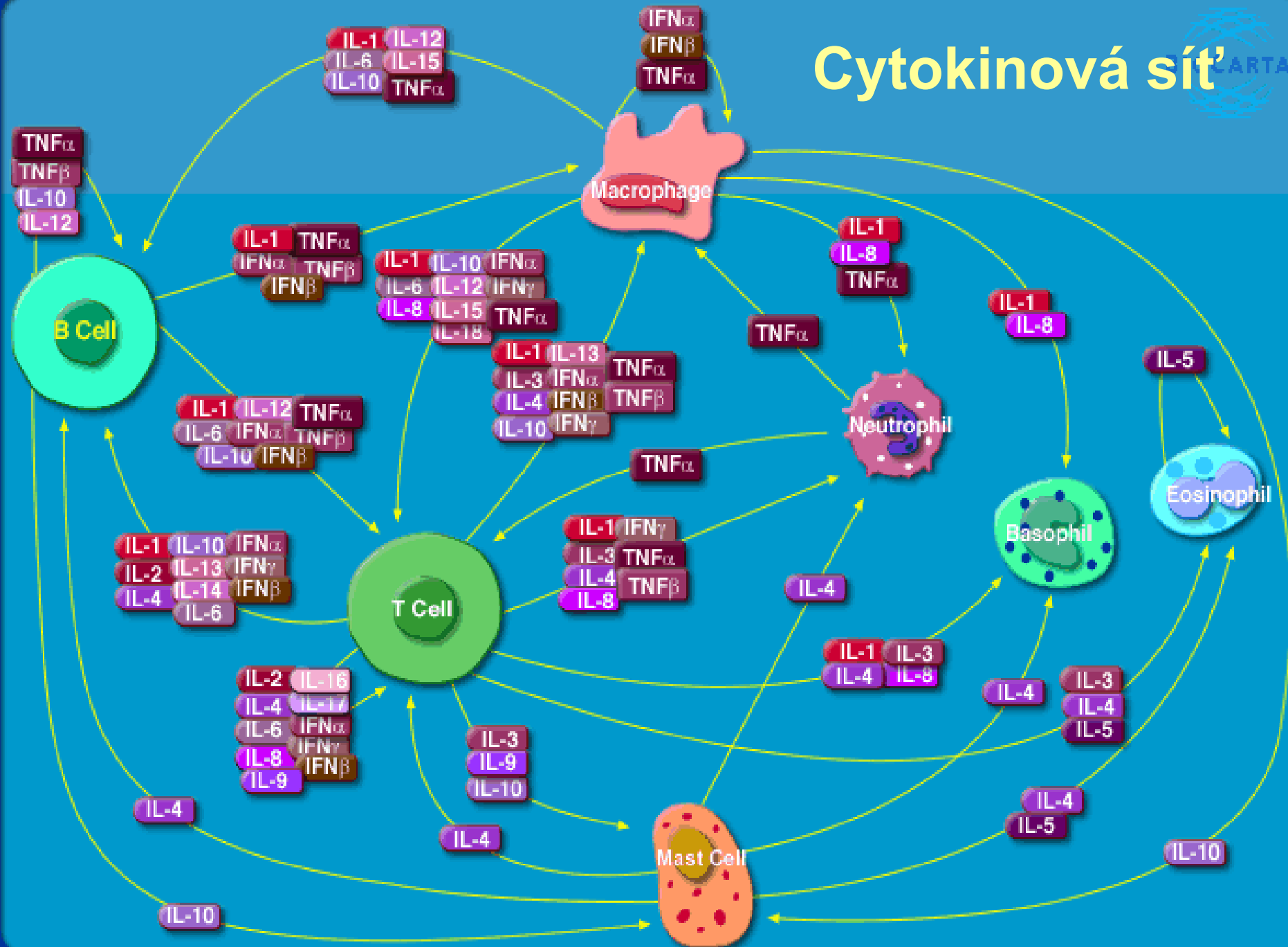
# Cytokiny

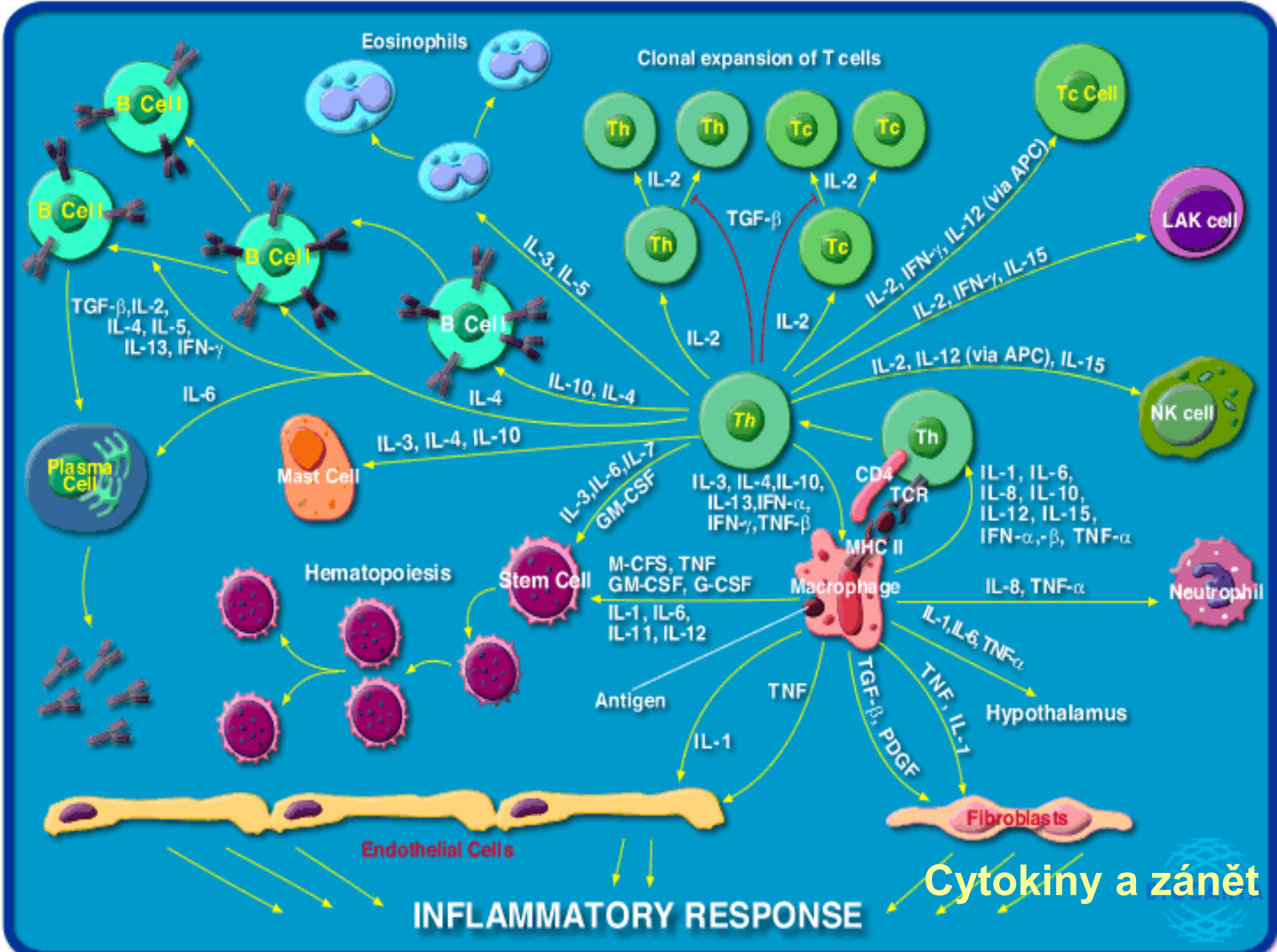
- Definice je problematická. Podle dnešních kritérií se považuje za generické jméno velmi variabilní skupiny solubilních proteinů a peptidů, které fungují jako humorální působky v piko- až nM koncentracích a které modulují funkční aktivity jednotlivých buněk a tkání za fyziologických a patofyziologických 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 $\beta$  a PDGF v destičkách).

# Cytokinová síť



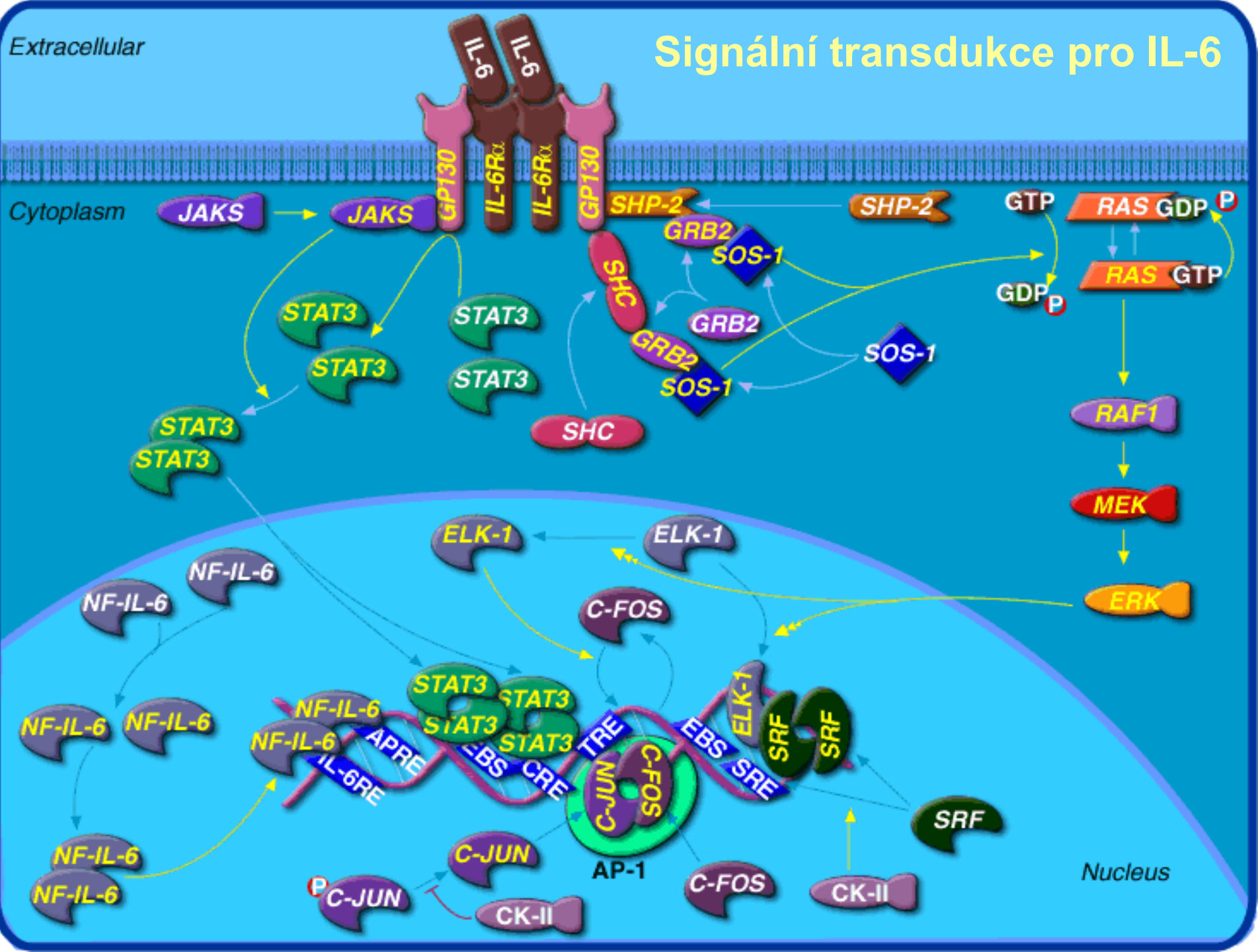


Extracellular

# 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 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

→ Zánět

→ Hojení ran

→ 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

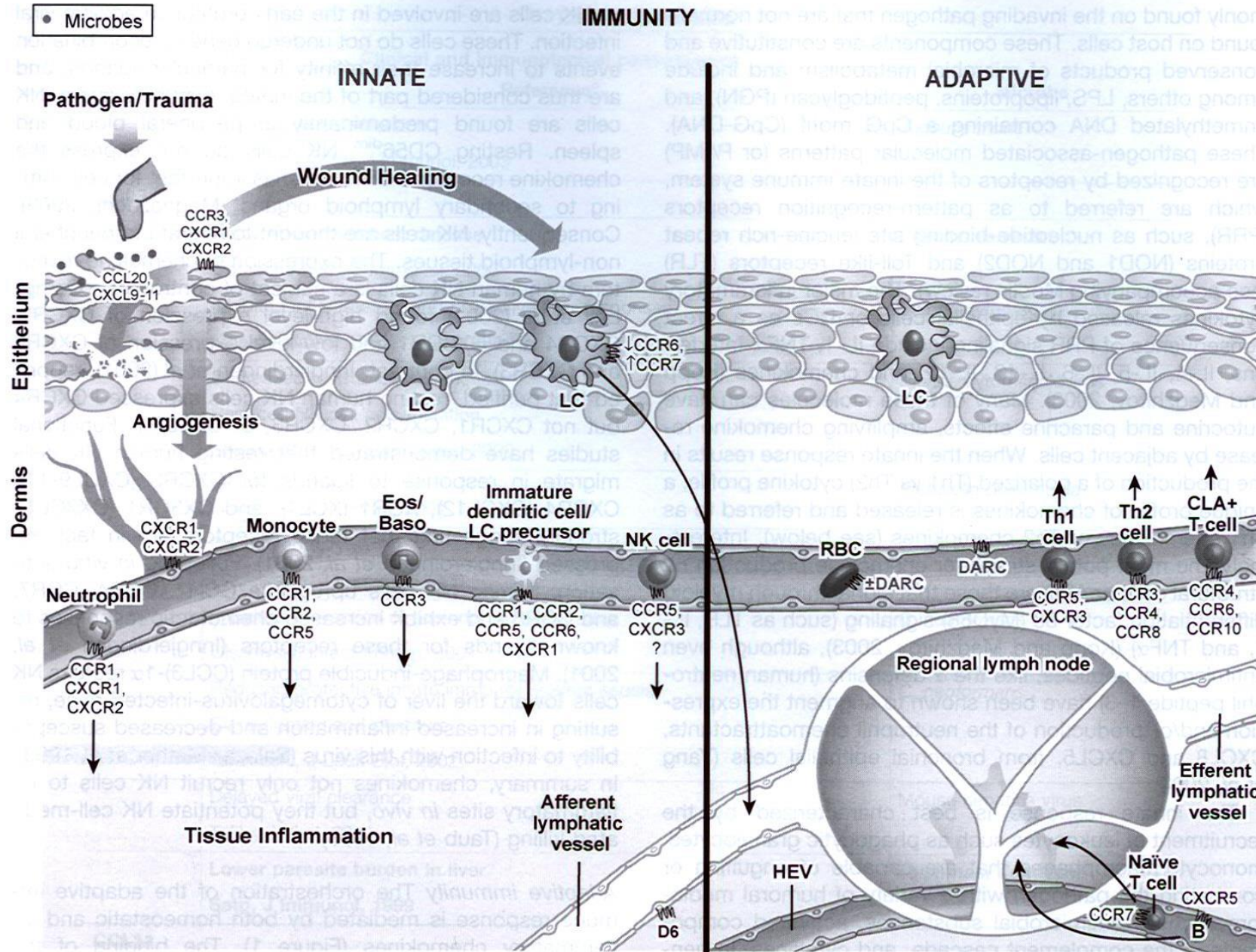
- Biologická aktivita těchto faktorů je řízena pomocí specifických receptorů na buněčném povrchu, jejich exprese je pozitivně nebo negativně modulována téměř všemi cytokiny.
- V chemotaktické odpovědi buněk se aktivně účastní také extracelulární matrix, celulární adhesivní molekuly, cytoskelet a některé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

# Funkce chemokinů

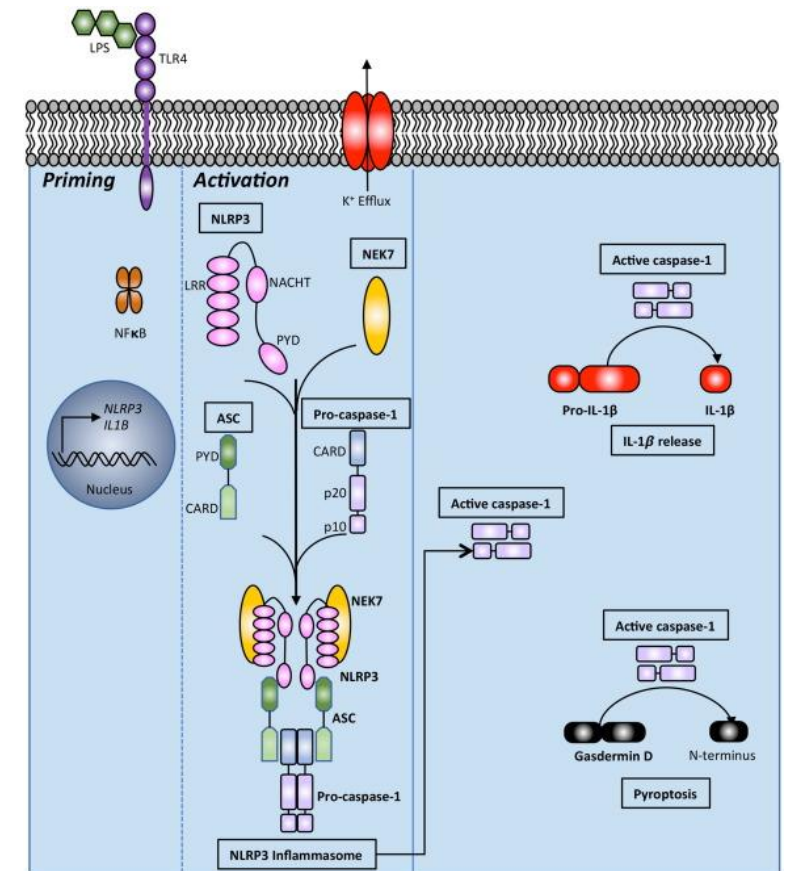
- 1. esenciální mediátory normálního pohybu leukocytů
- 2. podpora zánětu
- 3. indukce chemotaxe
- 4. aktivace zánětlivých buněk
  - ⇒ a/ aktivace granulocytů a makrofágů s následným oxidativním vzplanutím, degranulací a releasem lysosomálních enzymů
  - ⇒ b/ovlivnění imunitních buněk k odpovědi na suboptimální množství zánětlivých mediátorů
  - ⇒ c/ mocné uvolňovací faktory pro histamin z bazofilů
- 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





# Inflamasom

- Multiproteinové komplexy, které se aktivují při zánětu.
- Inflamasom se obvykle skládá z cytoplasmatické senzorové molekuly (NLRP3), adaptačního („apoptosis associated specklike protein containing caspase recruitment domain“) proteinu a efektorové prokaspázy-1.
- Inflamasom reguluje aktivaci kaspázy -1, což má za následek sekreci interleukinu- 1 $\beta$  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, „microbialassociated molecular patterns“, „danger“ a „pathogen associated molecular patterns“.
- Účastní se taky cytokinových a chemokinových zánětlivých reakcí v PNS a CNS.



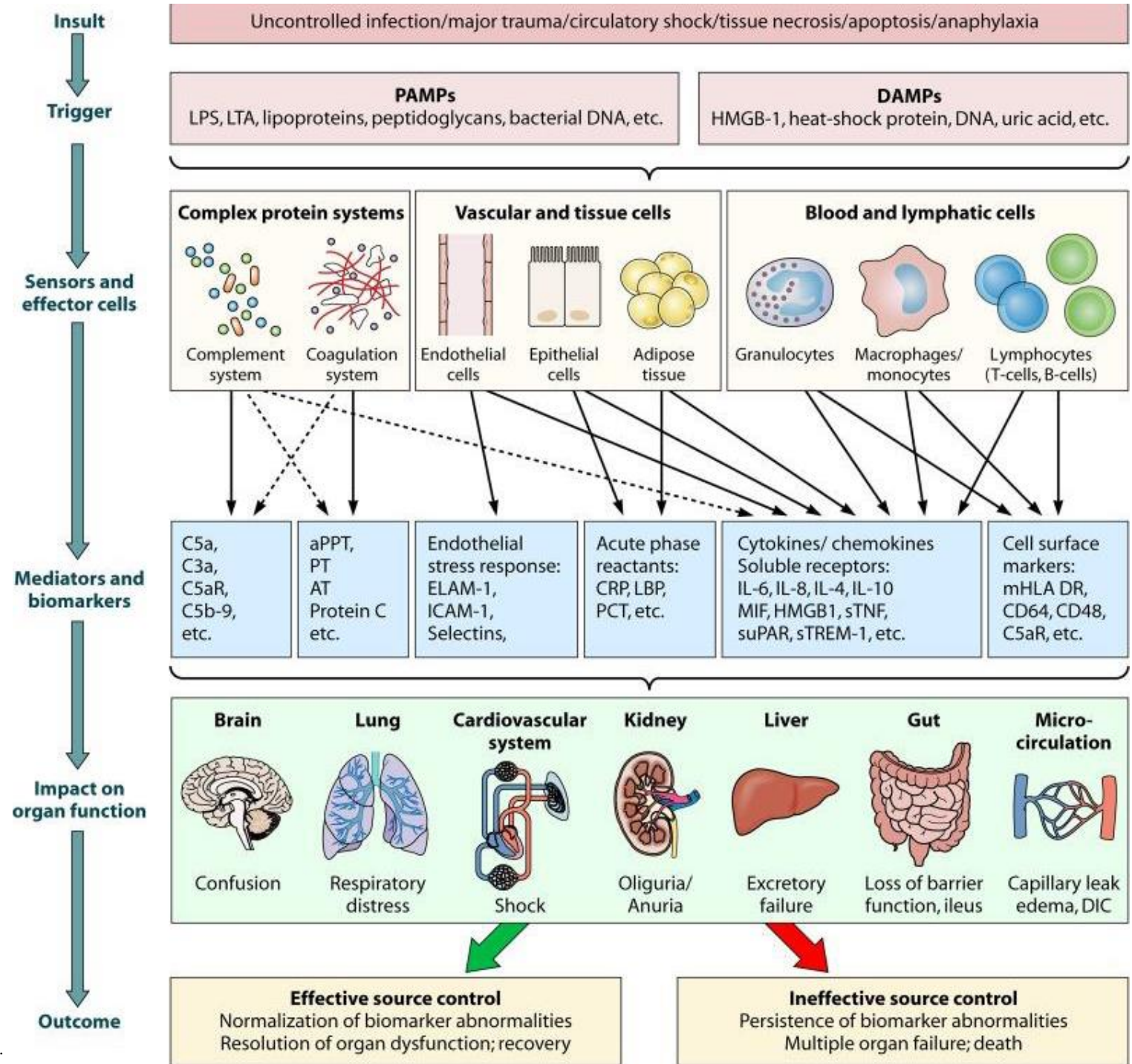
J Mol Biol. 2017 Oct 12. pii: S0022-2836(17) 30471-0. doi: 10.1016/j.jmb.2017.10.001

# „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 receptory (NLRs), retinoic-acid-inducible gene-1 (RIG-I)-like receptory (RLRs) a receptor pro získané produkty glykaces (RAGE).
- Velký počet, diverzita a redundance se uplatňují v rámci optimalizace imunitní odpovědi.

# PRRS

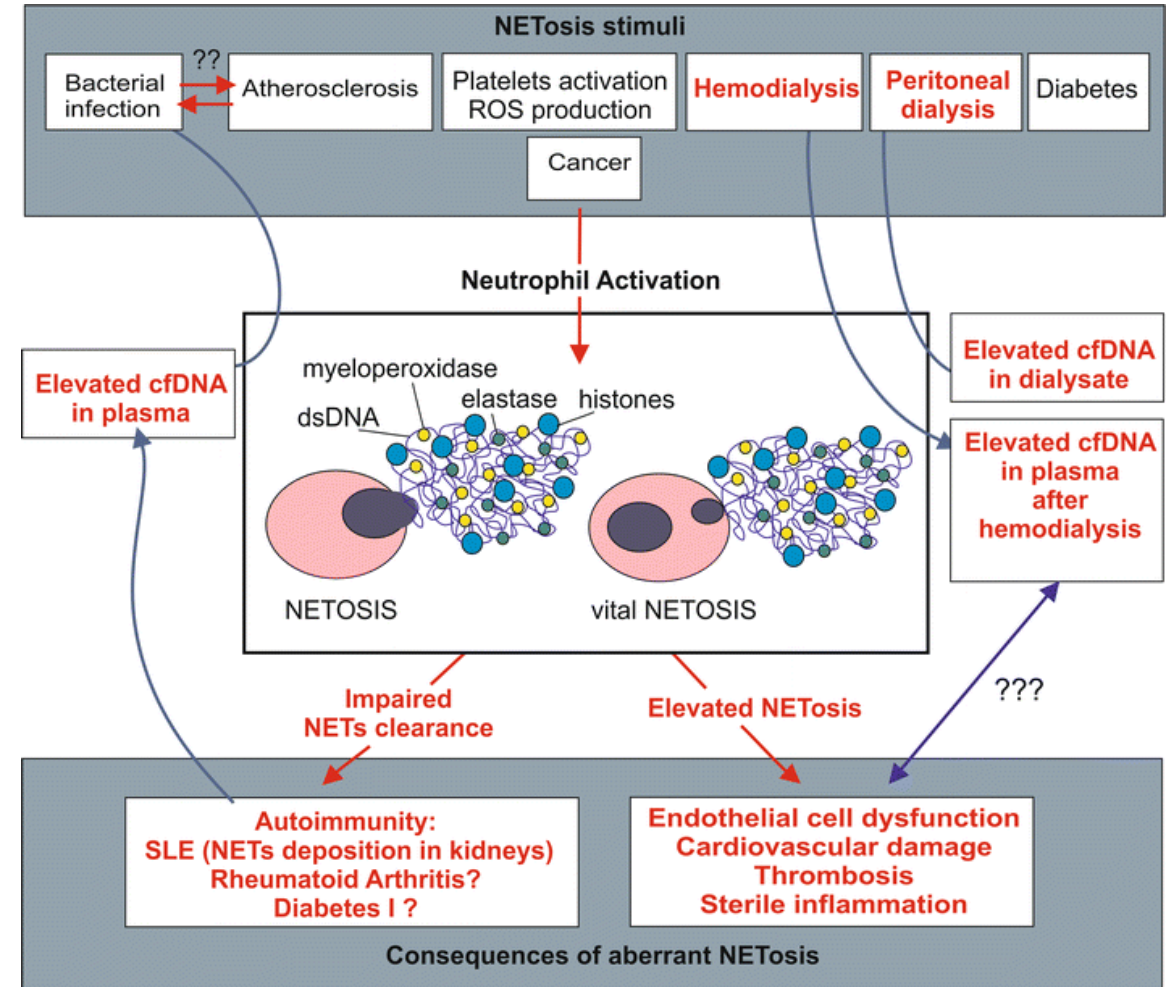
- Na základě rozpoznání hostitelských PAMPs nebo DAMPs PRRs iniciují komplexní soubor signálních událostí , které indukují hostitelskou obranyschopnou odpověď. Jedná se o povolávání a fosforylaci intracelulárních intermediálních látek, což vede částečně k aktivaci genů okamžité odpovědi.
- PRRs aktivace 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: neutrofily (PMNs), monocyty/makrofágy ( $M\phi$ ), dendritické buňky (DCs), natural killer (NK) buňky a innate lymphoid cells (ILCs) . Tyto buňky hrají klíčovou roli v časně zánětlivé odpovědi.

# 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 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 centrální roli v iniciaci vrozené imunitní odpovědi ve spolupráci s jinými PRRs prostřednictvím různých i přesahujících se pathways.

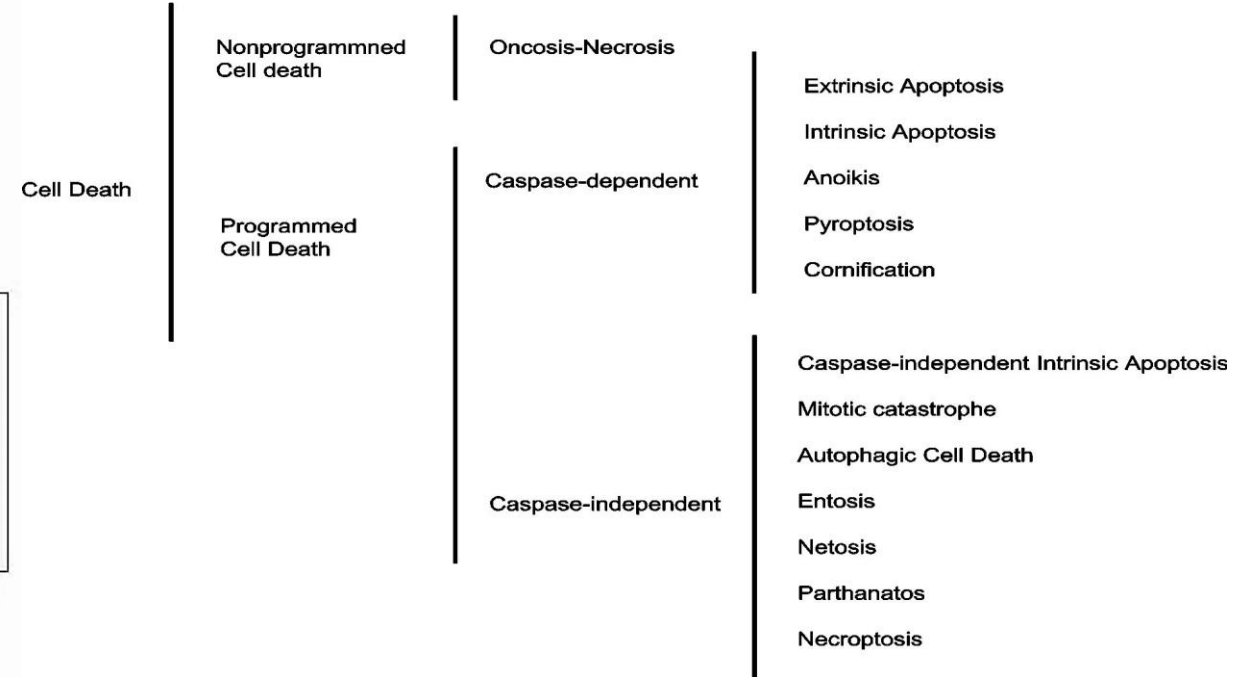
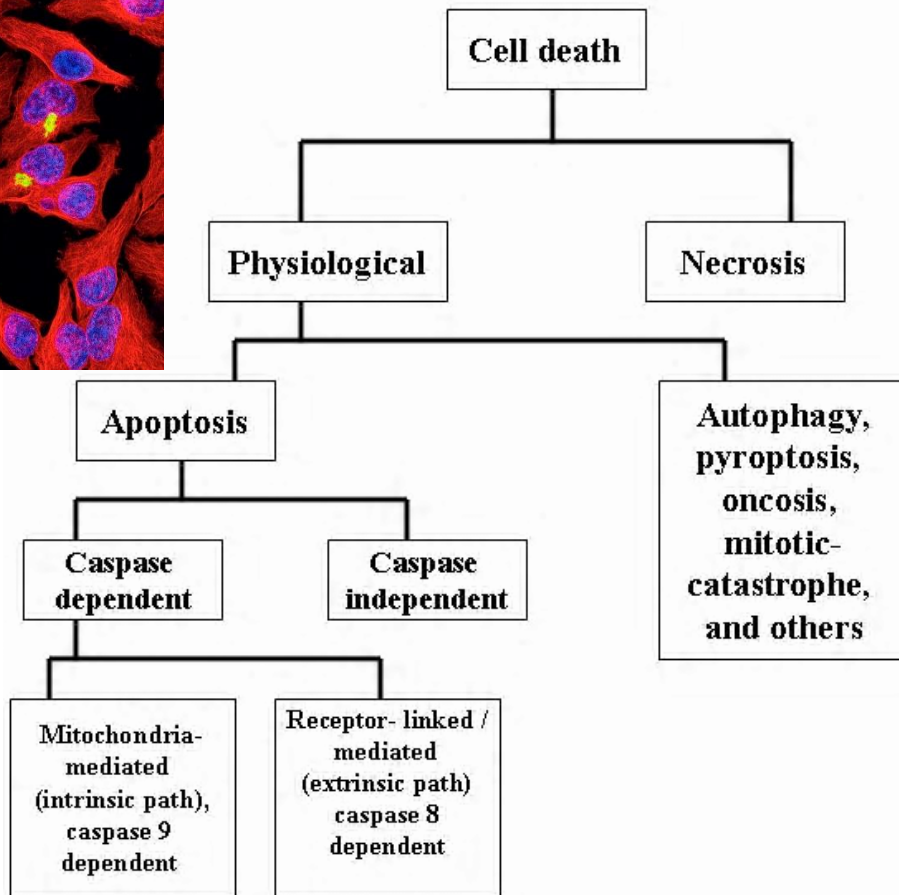
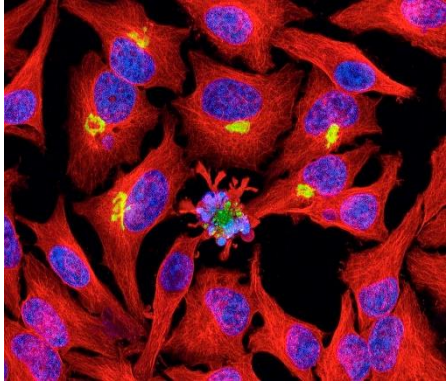
# NETosis and pathophysiology of disorders

- Neutrophil extracellular traps (NETs) are formed by activated neutrophils during the process of NETosis in which the nuclear material is released into extracellular space, including DNA molecules, citrullinated histones, and neutrophil granule enzymes, such as elastase. This material forms networks that are able not only to physically entrap bacteria but also to provide elevated concentration of bactericidal components.





# Buněčná smrt

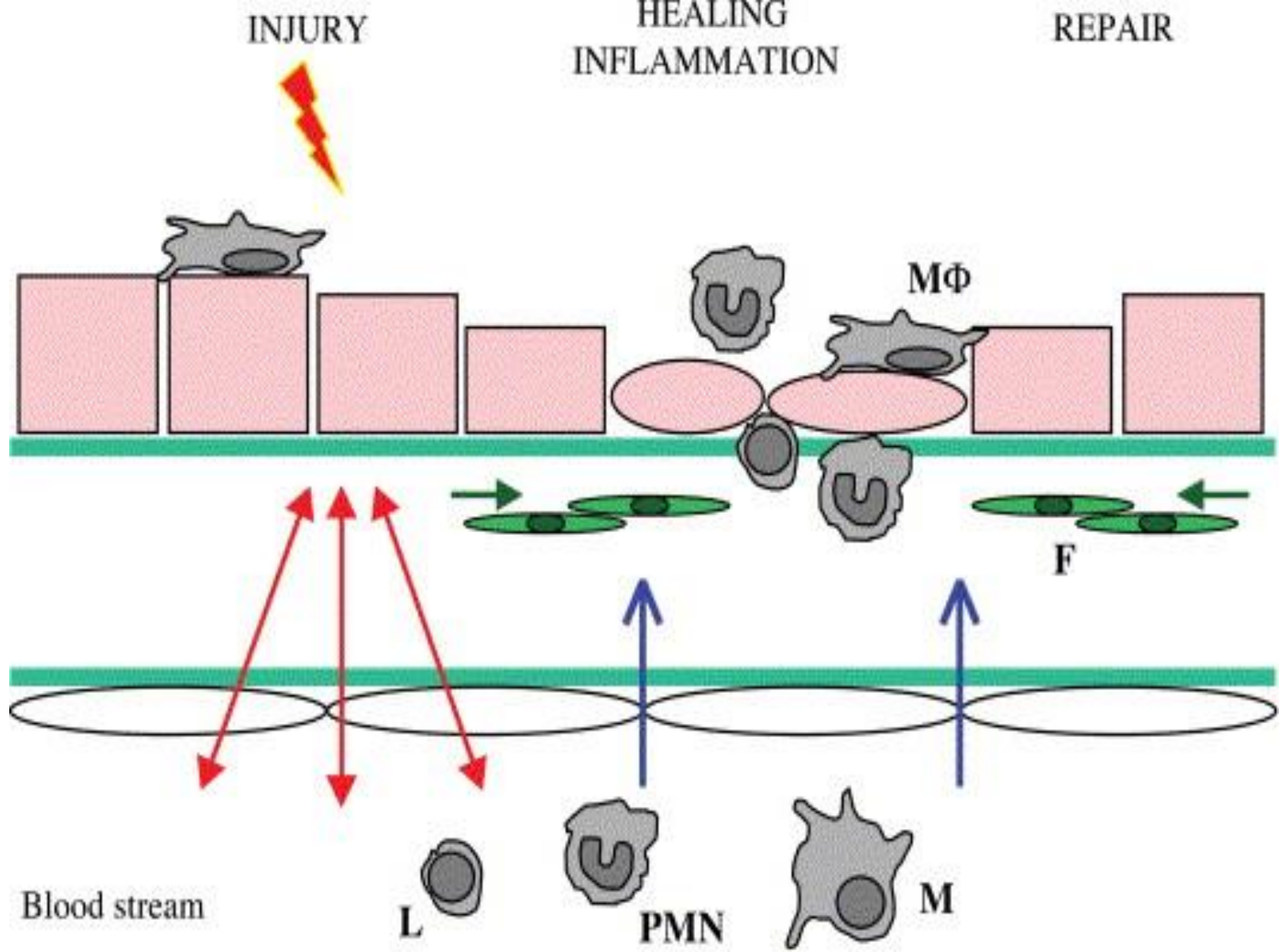


# Hojení ran

- 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: tak 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 krváčení.
- Během sekund se dochází k vazokonstrikci v místě poškození, která má za cíl omezit místně krváčení.
- V průběhu minut se krváčení 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. Vazokonstrikce 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, trombospondinu a von Willebrandova factoru.

# Zánětlivá fáze

- **Destičky** také uvolňují *chemoatrakční faktory* pro:
- **Neutrofily**
  - ✓ 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*:
  - ✓ *platelet-derived growth factor (PDGF)*
  - ✓ *proteázy*
  - ✓ *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 PGI<sub>2</sub>* (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

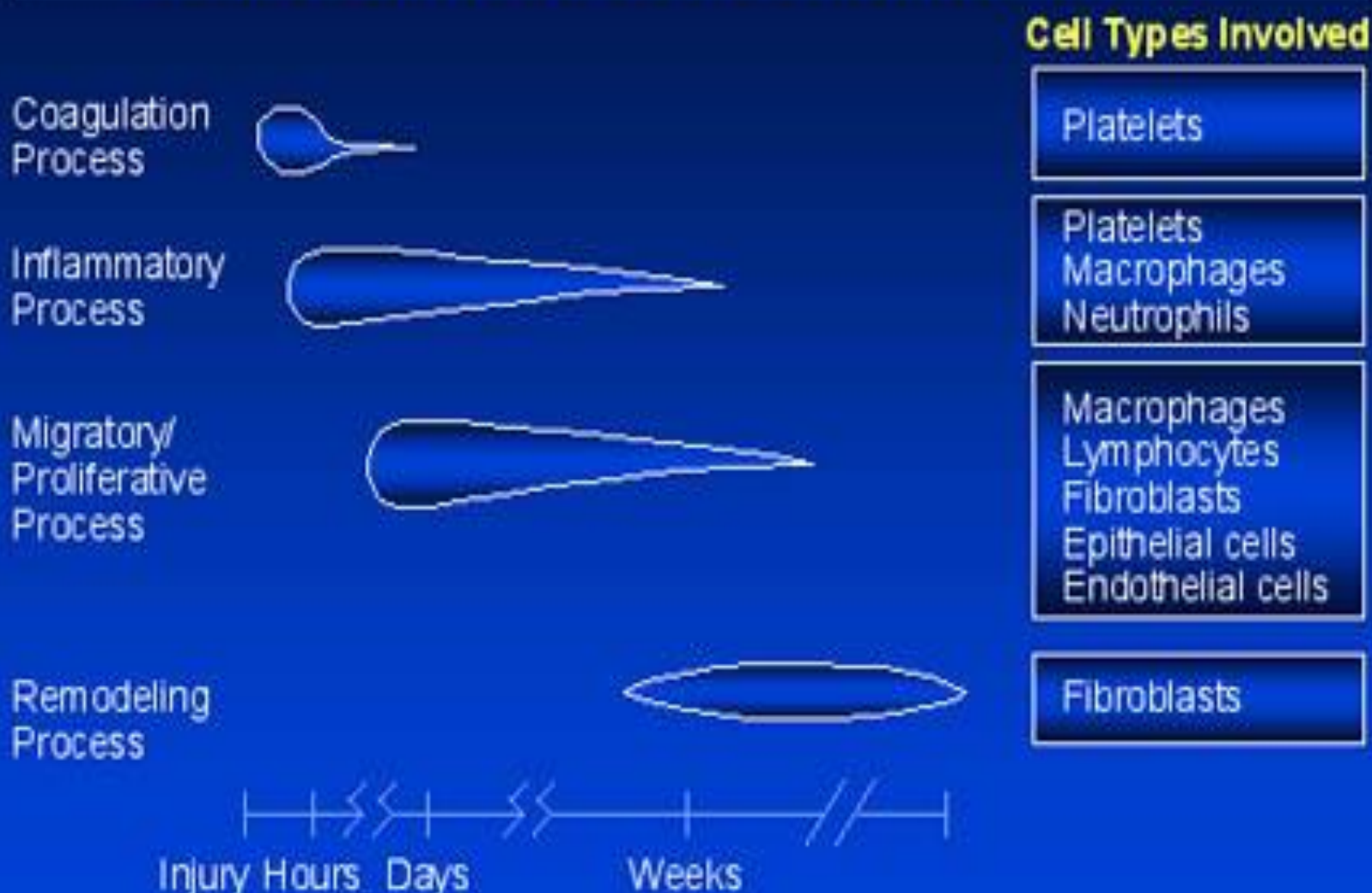
- **Granulační tkáň** se skládá
- z kapilárních kliček nově vznikajících ve vyvíjející se kolagenní matrix
- objevuje se v hlubších vrstvách rány.
- Proliferační fáze trvá od 24 do 72 hodin a přechází do remodelační fáze procesu hojení



# 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 zpozdít 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 pO<sub>2</sub>
- 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

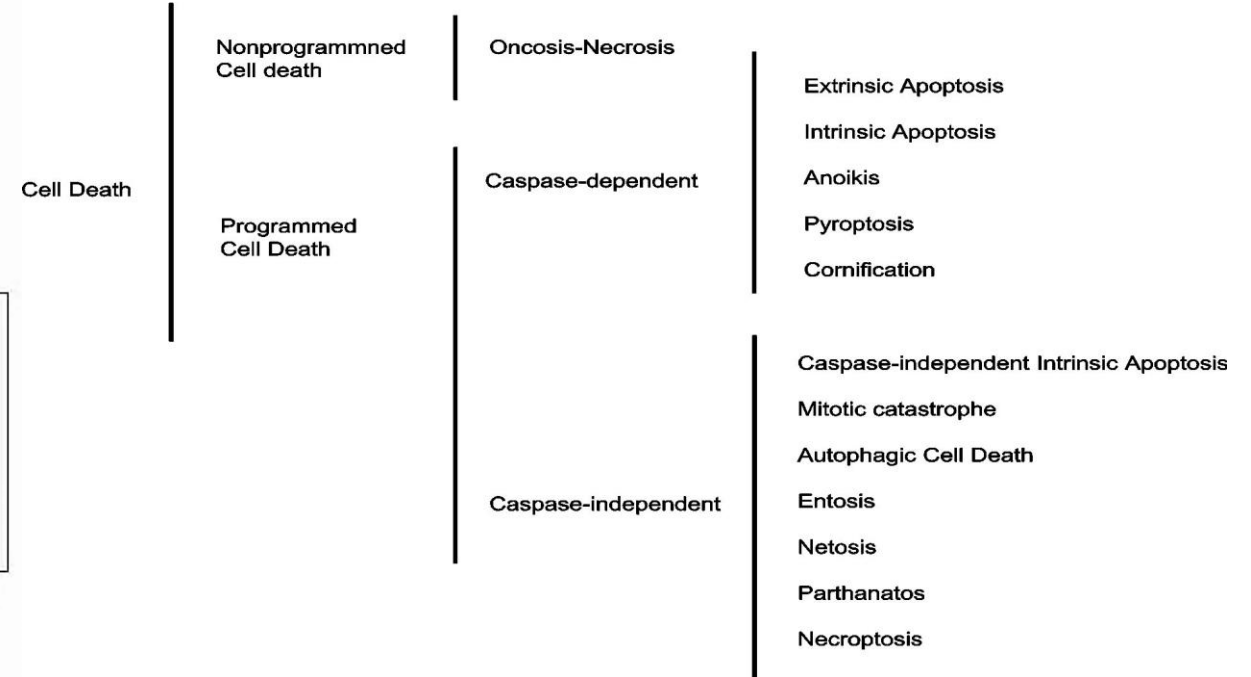
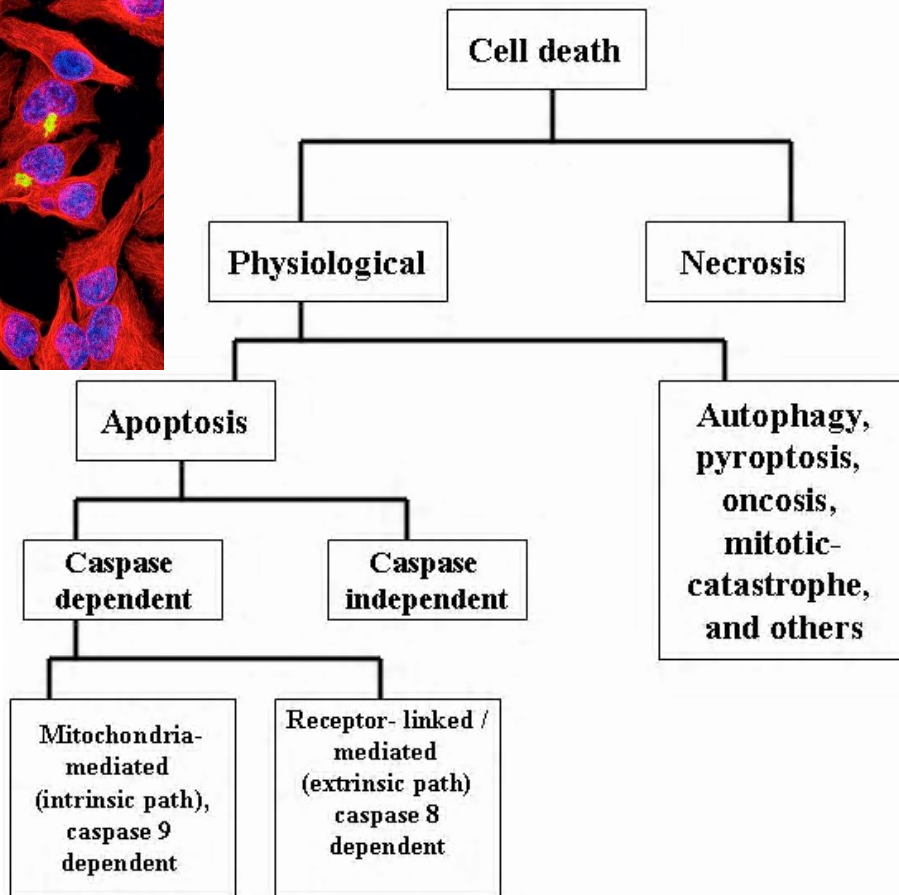
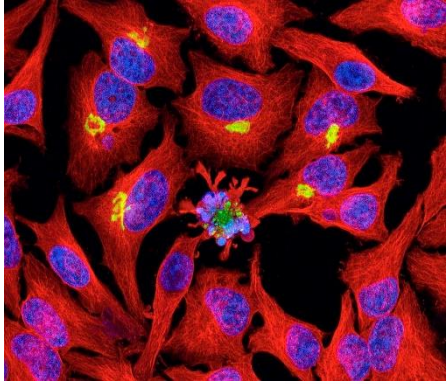
# Hojení: akutní rány

- 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

# Buněčná smrt



# Apoptóza a fyziologie tkání

- Tenké střevo: epiteliální buňky jsou apoptózou průběžně eliminovány po 4-5-denní pouti ze spodních částí krypt do výběžků střeva
- Tvorba erytrocytů: více než 95% erytroblastů je odstraněno apoptózou v kostní dřeni. Blok apoptózy nastává v případě nedostatku kyslíku (nízký tlak kyslíku, anémie, krvácení) díky zvýšené produkci erytropoietinu

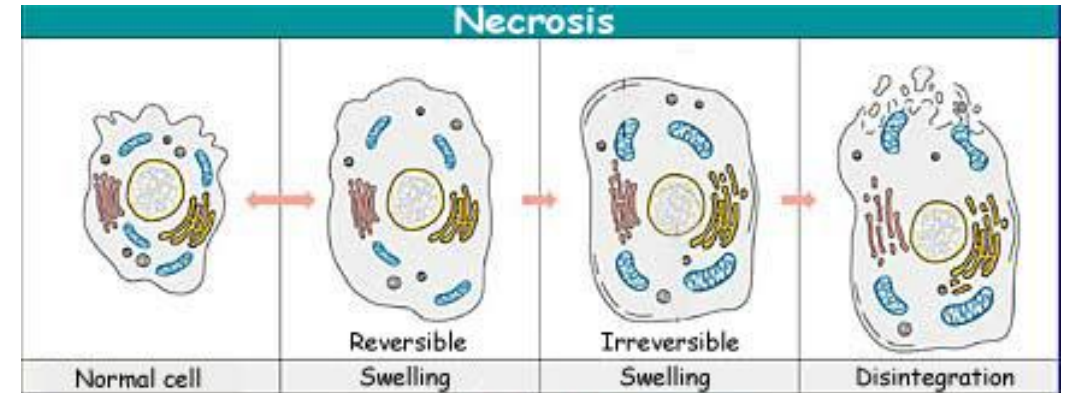
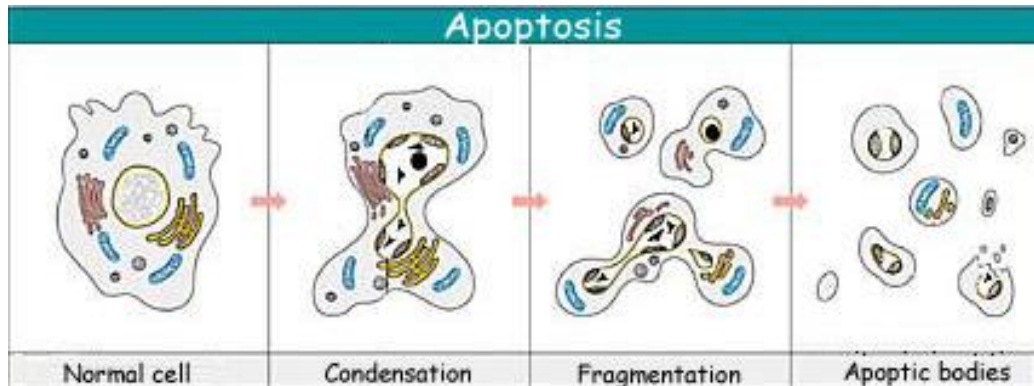
# Apoptóza versus nekróza

## Apoptóza („sebevražda“):

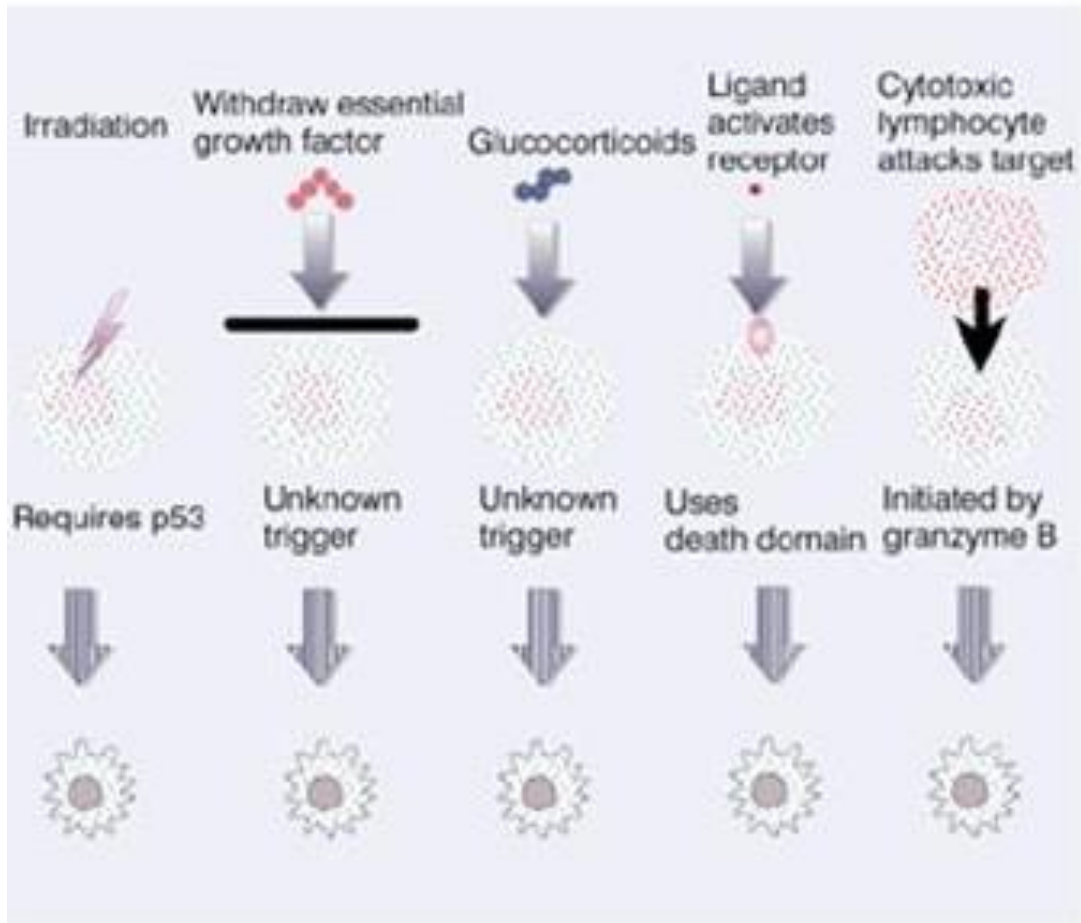
programovaný proces  
kondenzace chromatinu - fragmentace jádra  
odbourání cytoskeletu („scvrknutí“ buňky)  
fragmentace chromozomální DNA (180 bp)  
mitochondrie zůstávají intaktní  
buněčná membrána se vychlipuje  
umírající buňka je fagocytována sousedními buňkami

## Nekróza („vražda“):

smrt buňky obvykle vyvolaná zraněním  
bobtnání organel  
poškození mitochondrií  
celková dezintegrace buňky  
uvolnění nitrobuněčných komponent  
vznik zánětu



**Figure 27.36** Apoptosis is triggered by a variety of pathways.



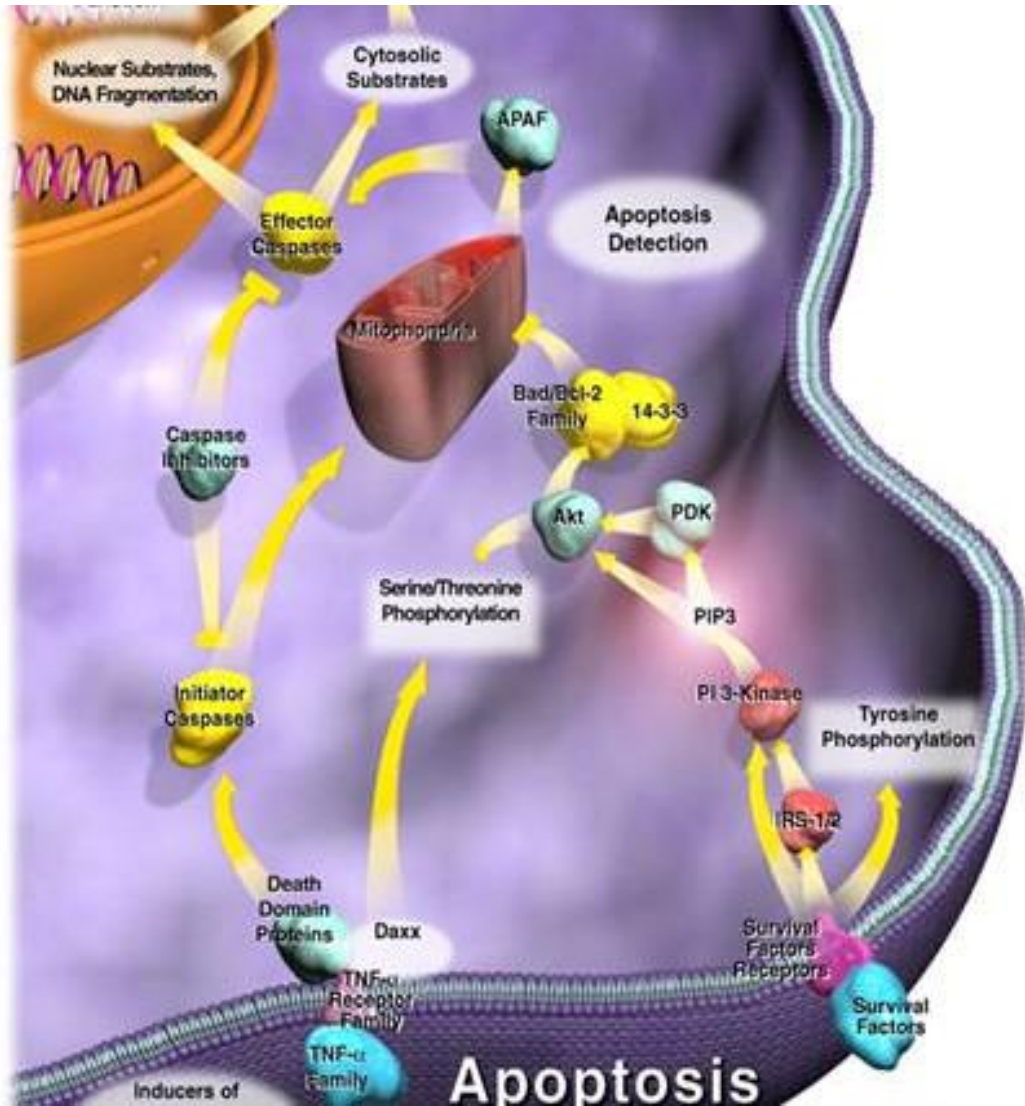
## Pro-apoptické stimuly (signály smrti):

- UV a ionizující záření
- nedostatek růstových faktorů
- glukokortikoidy
- specifické ligandy (Fas, TNF)
- cytotoxické lymfocyty atakující své cíle
- exprese některých onkogenů a nádorových supresorů (p53, Rb)



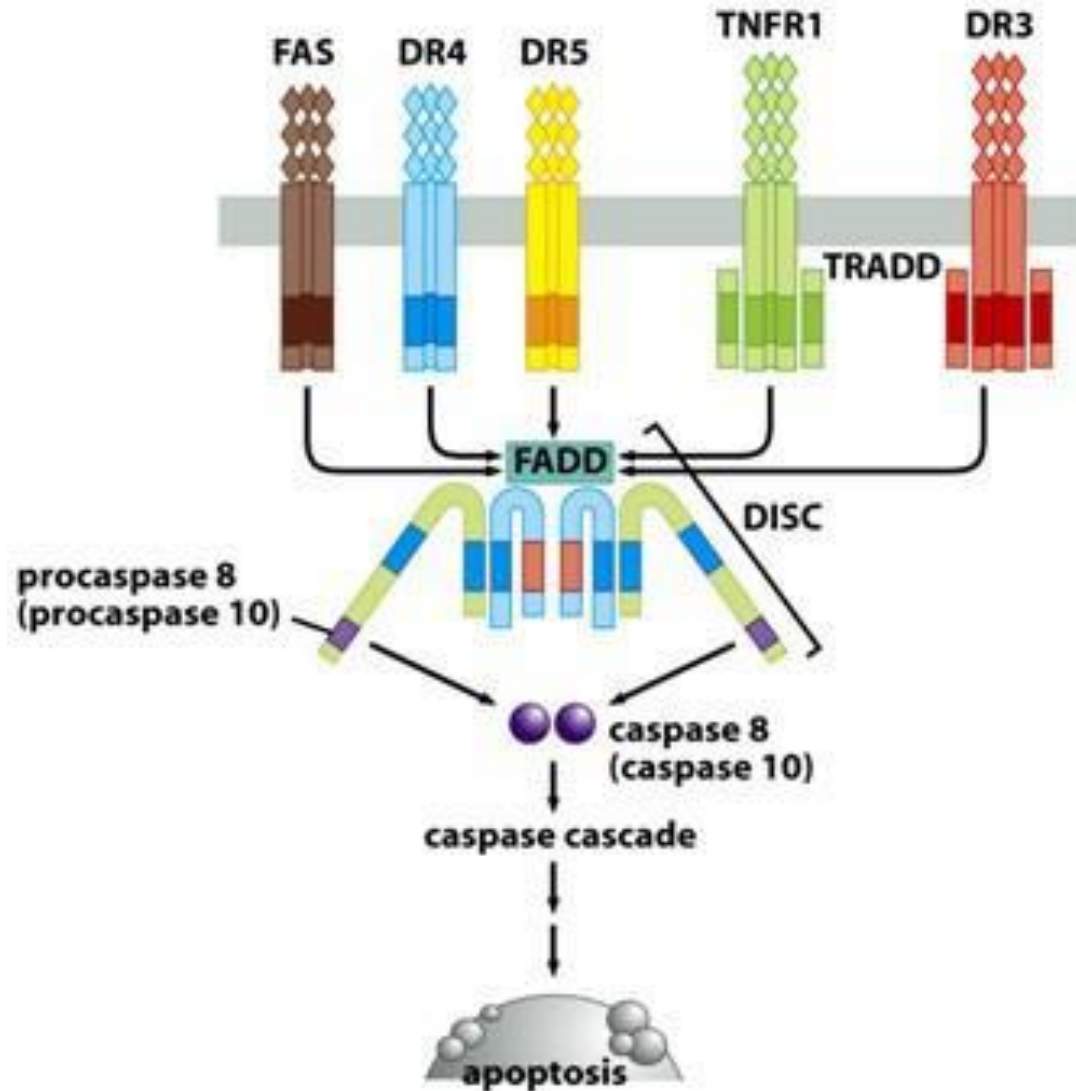
# Dvě hlavní nitrobuněčné dráhy indukující apoptózu

- dráha **nezávislá na p53** aktivovaná mimobuněčnými ligandy (Fas nebo TNF $\alpha$ ) nebo ztrátou ukotvení k podkladu (tento typ apoptózy se nazývá anoikis)
- dráha **závislá na p53** aktivovaná stresovými faktory (např. kamptotecin, UV záření)



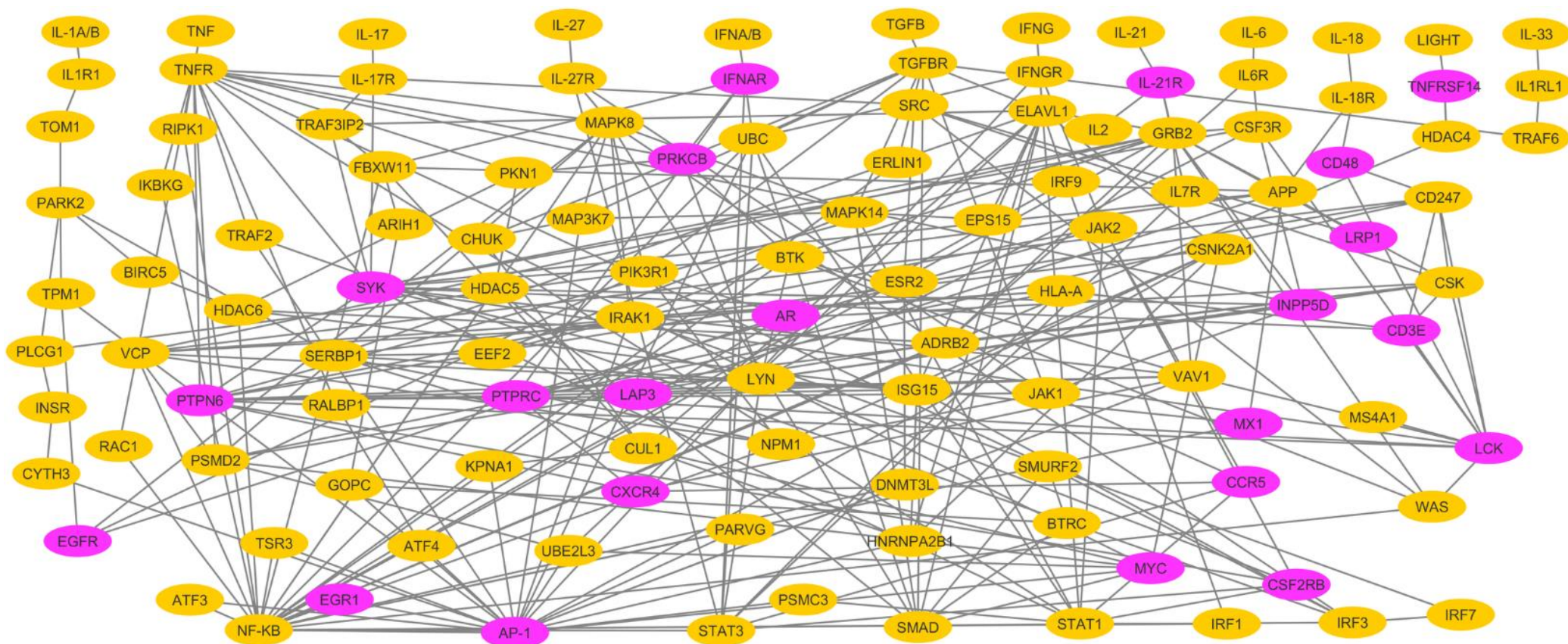


## Vnější dráha je závislá na povrchových receptorech smrti:



- receptory smrti jsou transmembránové proteiny schopné vyvolat apoptózu
- receptory jsou závislé na vnějších ligandech
- napojují se na vnitřní (kaspázovou) signalizaci
- stejné projevy jako u vnitřní dráhy

**Děkuji za pozornost**



„I just need a closer look...”