

**M U N I
M E D**

Patofyziologie chronického zánětu, etiopatogeneze, důsledky, systémový zánět, SIRS, MODS

Julie Dobrovolná

Imunitní systém

- **Imunitní systém** = buňky, tkáně a molekuly, které zprostředkovávají odolnost vůči infekcím **Imunologie** = studium struktury a funkce imunitního systému
Imunita = odolnost hostitele vůči patogenům a jejich toxickým účinkům
Imunitní odpověď = kolektivní a koordinovaná reakce na zavedení cizích látek do jedince zprostředkovaná buňkami a molekulami imunitního systému

Úloha imunitního systému

□ Obrana proti mikrobům

Obrana proti růstu nádorových buněk
zabíjí růst nádorových buněk

Homeostáza

destrukce abnormálních nebo mrtvých buněk (např. mrtvé červené
nebo bílé krvinky, komplex antigen-protilátka)

Složky imunitního systému

□ Mandle a adenoidy Brzlík Lymfatické uzliny Slezina Peyerovy záplaty slepé střevo Lymfatické cévy Kostní dřeň	Lymfocyty T-lymfocyty B-lymfocyty, plazmatické buňky přírozené zabíjecí lymfocyty Monocyty, makrofágy Granulocyty neutrofily eosinofily bazofily	Protilátky Komplement Cytokiny Interleukiny Interferony
--	--	---

Typy imunitní odpovědi

□ **Vrozená (neadaptivní) imunita**

první linie imunitní odpovědi

spoléhá na mechanismy, které existují před infekcí

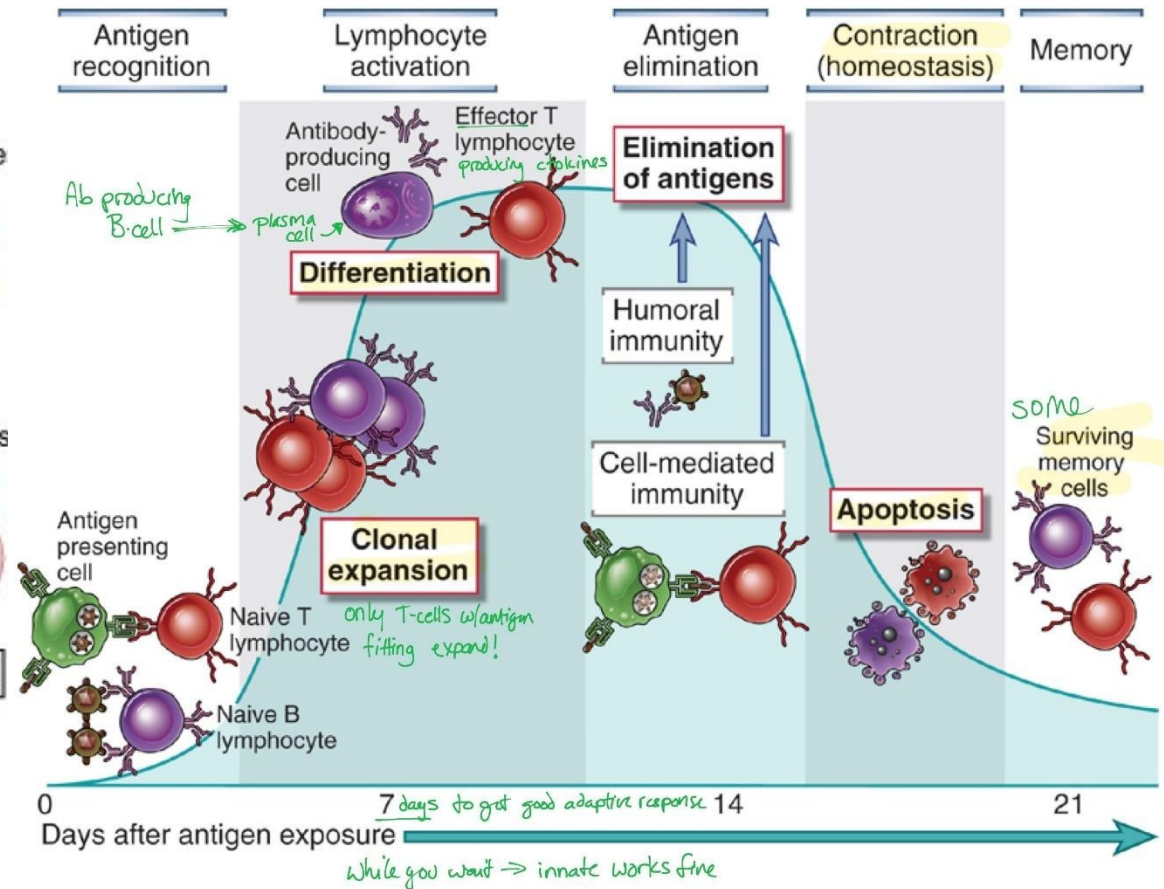
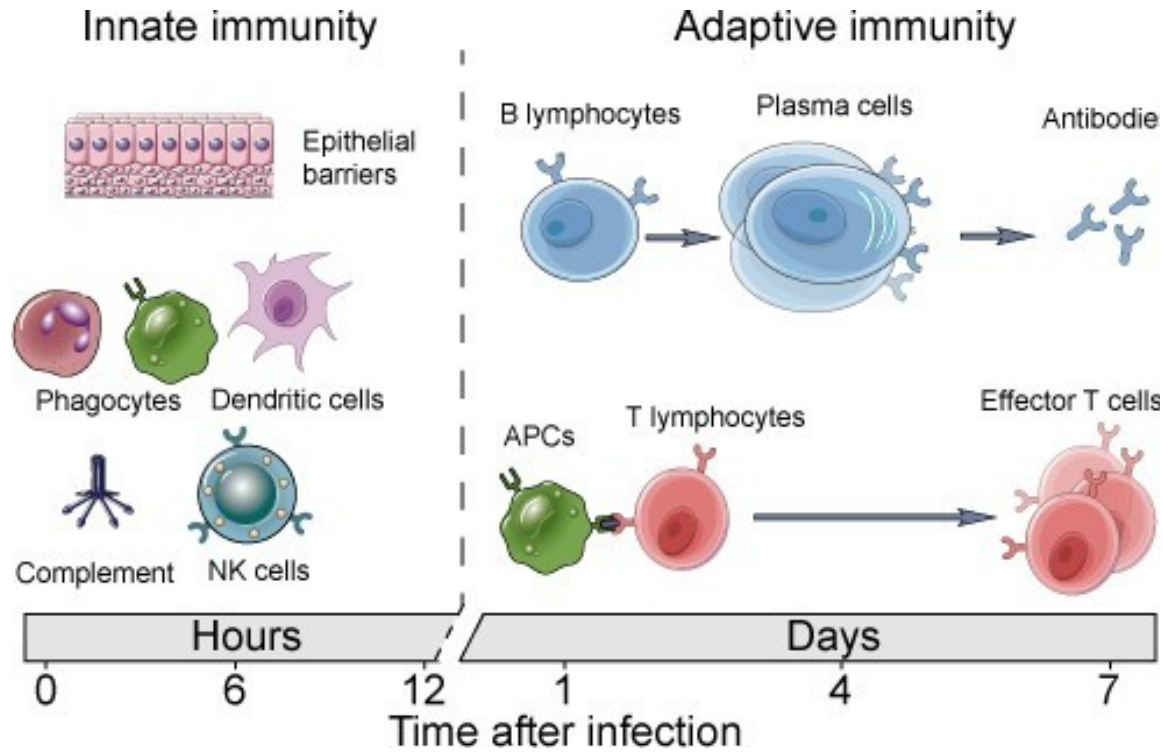
□ **Získaná (adaptivní) imunita**

Druhá linie odpovědi (pokud selže vrozená imunita)

spoléhá na mechanismy zahrnující buněčnou paměť

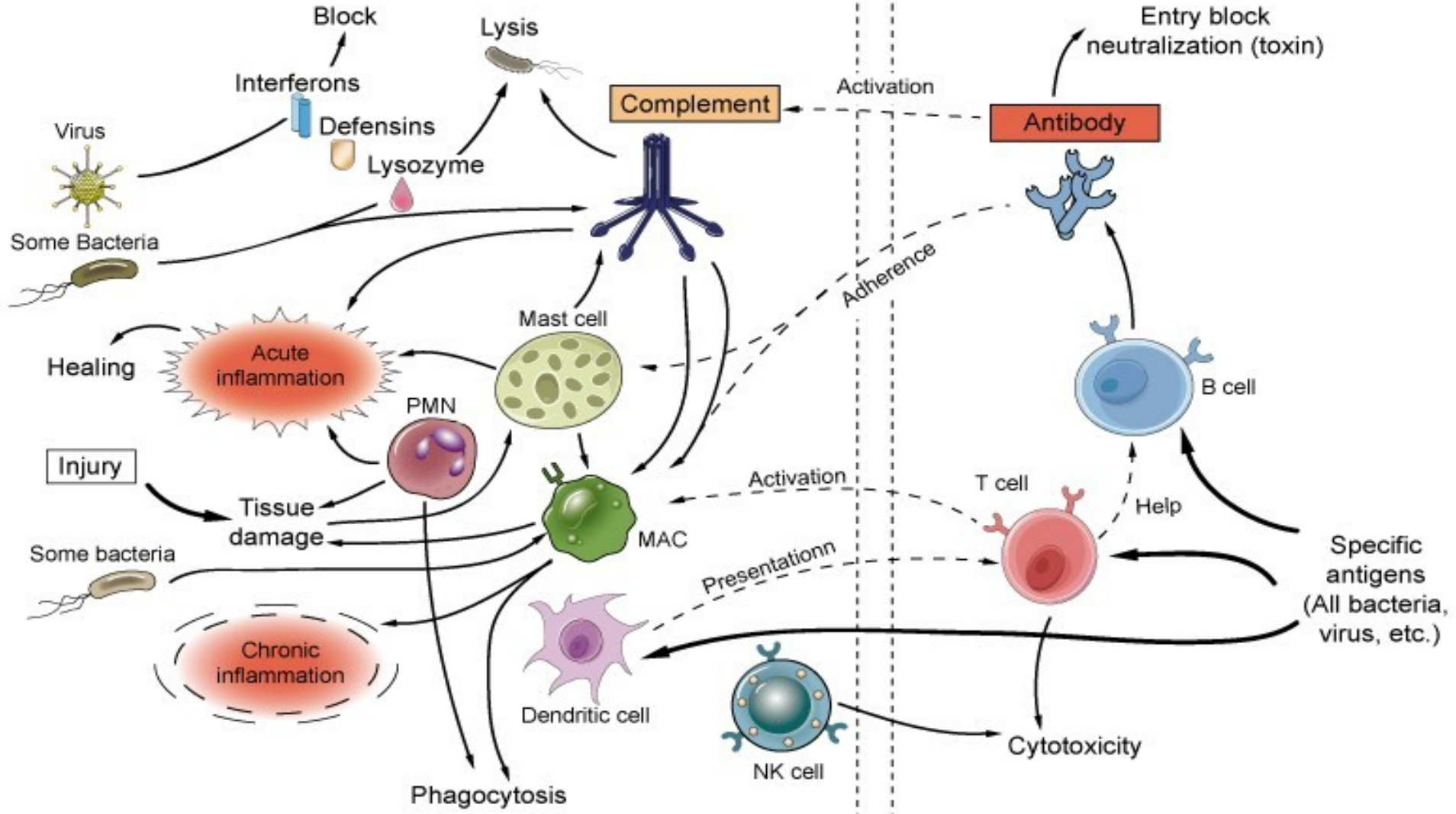
klíčové T- a B- lymfocyty

Časový průběh



Innate immunity

Adaptive immunity

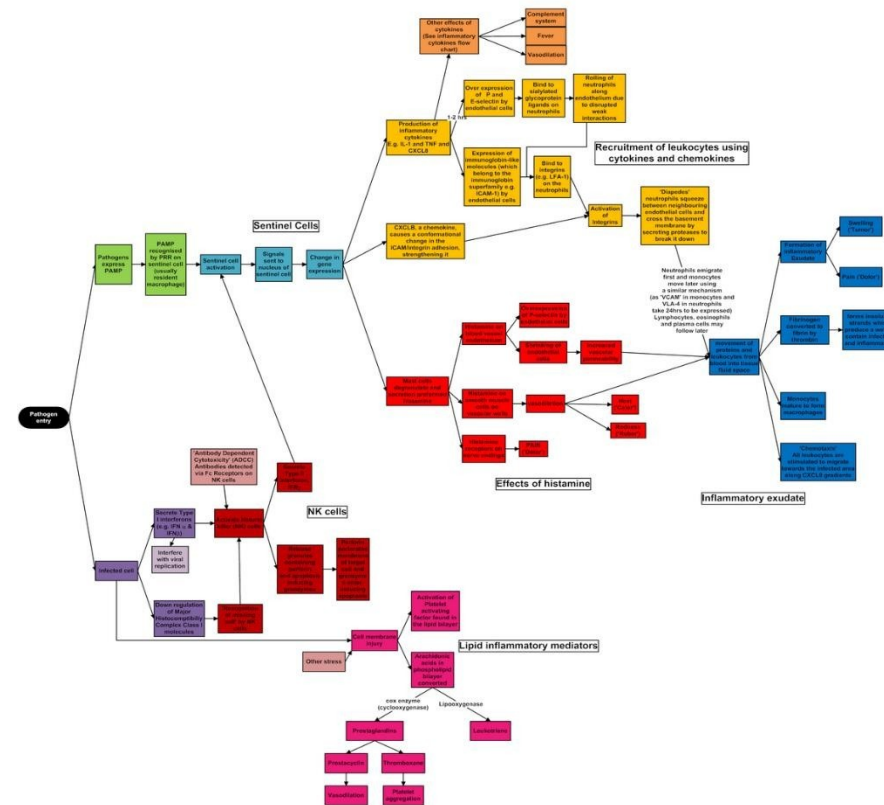


Vrozená imunita

- Na základě genetické výbavy
- Spoléhá na již existující součásti systému
- Rychlá reakce: během několika minut po infekci
- Není konkrétní
- Stejně molekuly / buňky reagují na řadu patogenů
- Nemá paměť
- Stejná odpověď po opakované expozici
- Nevede k klonální expanzi

INNATE IMMUNE SYSTEM

By Architha Srinivasan
Cambridge University



Vrozená imunita - mechanismy

- Mechanické bariéry / vylučování na povrchu kůže, kyselé pH v žaludku, řasinky
- Humorální mechanismy
- Lysozomy, bazické proteiny, komplement, interferony
- Mechanismy buněčné obrany
- přirození zabíječi (NK buňky) neutrofily, makrofágy, žírné buňky, bazofily, eosinofily

Adaptivní imunita

- Založená na rezistenci získané během života
- Spoléhá na genetické pozadí jedince i buněčný růst
- Reakce je pomalejší, v řádu dní
- Je konkrétní
- Každá buňka reaguje na jeden epitop na antigenu
- Má anamnestickou paměť
- Opakovaná expozice vede k rychlejší a silnější reakci
- Vede k klonální expanzi

Adaptivní imunita - mechanismy

□ Buněčně zprostředkovaná imunitní odpověď

(CMIR)

T-lymfocyty

Eliminace intracelulárních mikrobů, které přežívají

uvnitř fagocytů nebo jiných infikovaných buněk

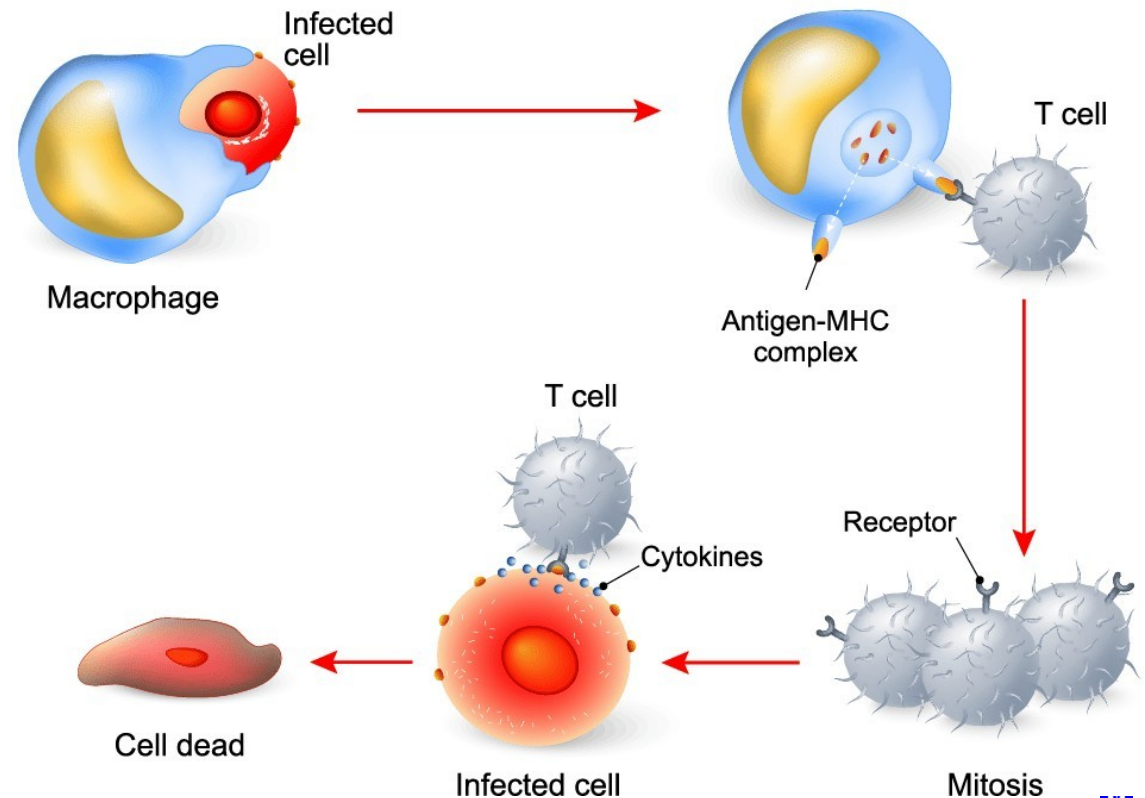
Humorální imunitní odpověď (HIR)

B-lymfocyty

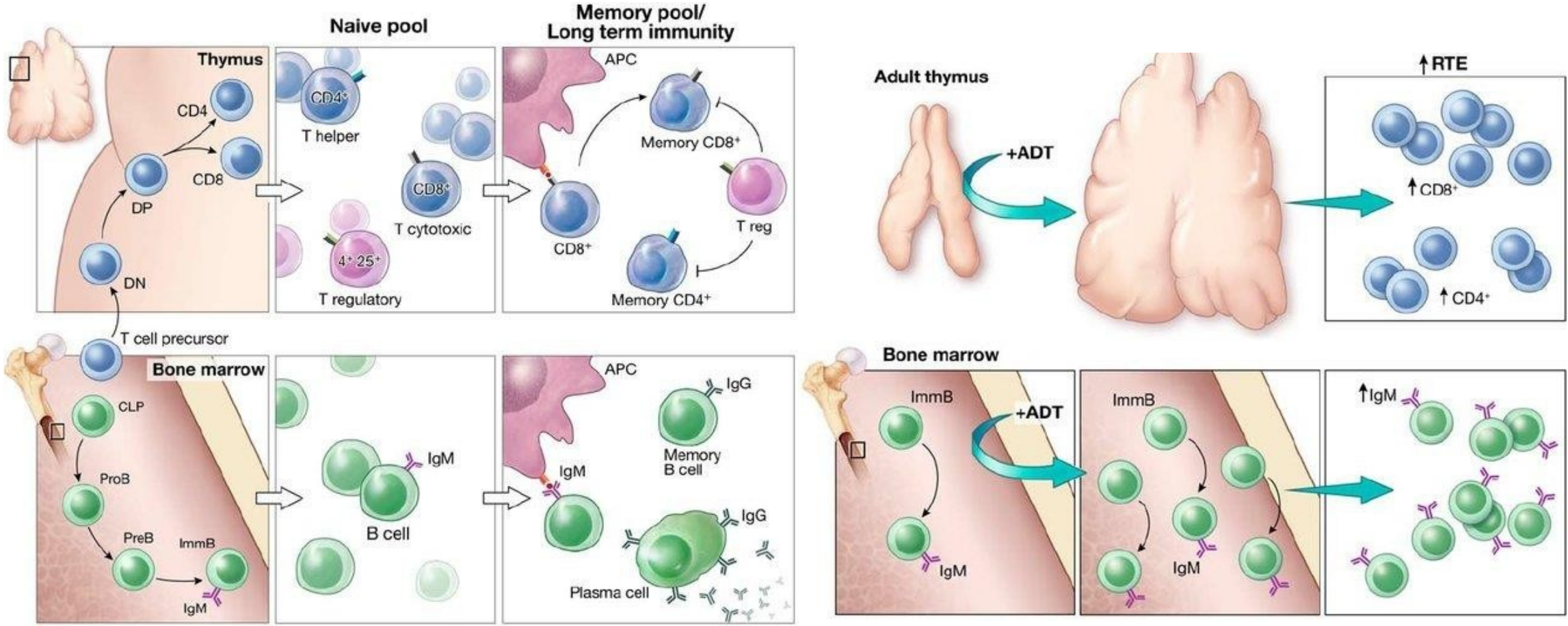
zprostředkovaná protilátkami

Eliminace intracelulárních mikrobů či jejich toxinů

IMMUNE RESPONSE



Adaptivní imunita - mechanismy



MHC

□ **Hlavní histokompatibilní komplex (MHC)** je součástí genomu všech obratlovců, které kódují molekuly důležité pro imunitní rozpoznávání.

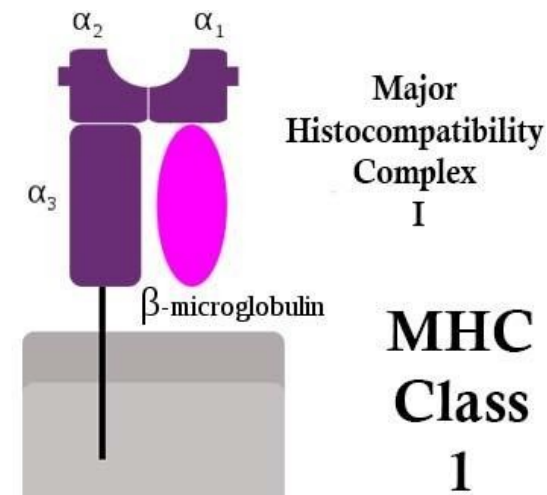
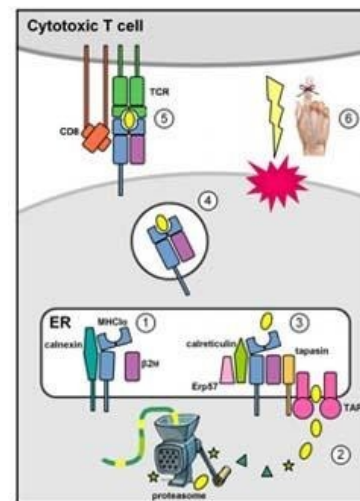
U lidí je MHC shluk genů umístěných na chromozomu 6, které kódují proteiny MHC nazývané také **lidský leukocytární antigen (HLA)**.

MHC proteiny jsou sadou proteinů na povrchu buněk a v rámci adaptivní části imunitního systému jsou nutné pro prezentaci antigenu, což zase určuje jeho histokompatibilitu.

Hlavní funkcí molekul MHC je vázat se na peptidové antigeny a zobrazit je na buněčném povrchu k rozpoznání příslušnými T-buňkami.

Z mnoha genů v lidském MHC jsou považovány za důležité ty, které kódují

MHC proteiny třídy I, třídy II a třídy III.



Mechanismus působení MHC I

Glykoproteiny MHC třídy I představují antigeny endogenního původu pro TCR CD8+ T-buněk.

Endogenní peptidy pocházejí z degradace intracelulárních proteinů, včetně virových nebo nádorových antigenů v infikovaných nebo transformovaných buňkách, prostřednictvím **proteazomu**. Produkty degradace se translokují z cytoplazmy do endoplazmatického retikula (ER), kde jsou naneseny na molekuly MHC třídy I prostřednictvím komplexu obsahujícího peptid, který zahrnuje ER transportér spojený se zpracováním antigenu (TAP1 / 2), tapasin, oxidoreduktázu ERp57 a chaperonový protein **kalretikulin**.

Buněčné komponenty podílející se na prezentaci endogenních antigenů, od proteazomových podjednotek po peptid-zaváděcí komplex, se souhrnně označují jako (APM). CD8 + T lymfocyty exprimují kromě receptorů T-buněk (TCR) receptory CD8. Když se cytotoxický T buněčný receptor CD8 připojí k molekule MHC třídy I a TCR zapadá do epitopu v molekule MHC třídy I, CD8 + T lymfocyty spouští u buňky apoptózu. To pomáhá zprostředkovat buněčnou imunitu, což je primární prostředek k boji s některými intracelulárními patogeny, jako jsou viry a některé bakterie.

Funkce MHC I

Zpracování a prezentace antigenu

Jaderná buňka normálně obsahuje peptidy, většinou vlastní peptidy odvozené z obratu bílkovin a vadných ribozomálních produktů. Také během virové infekce, infekce intracelulárních mikroorganismů nebo rakovinové transformace jsou takové proteiny degradované uvnitř buňky proteazomy také nanesený na molekuly MHC třídy I a zobrazeny na buněčném povrchu.

Odmítnutí transplantace

Během transplantace orgánu nebo kmenových buněk samotné molekuly MHC působí jako antigeny a mohou u příjemce vyvolat imunitní odpověď způsobující odmítnutí transplantátu. Vzhledem k tomu, že variace MHC v lidské populaci je vysoká a žádní dva jedinci kromě identických dvojčat neexprimují stejné molekuly MHC, mohou zprostředkovat odmítnutí transplantátu.

Mechanismus působení MHC II

Molekuly MHC třídy II prezentují antigen exogenního původu CD4+ T-buňkám.

Fagocyty, jako jsou makrofágy a nezralé dendritické buňky, přijímají patogeny fagocytózou do fagozomů, které fúzí s lysozomy a kyselé enzymy štěpí vycíhnaný protein na mnoho různých peptidů.

Během syntézy molekul MHC třídy II jsou molekuly transportovány z endoplazmatického retikula (ER) přes Golgiho do endozomálních kompartmentů. Produkované řetězce α a β jsou spojeny se speciálním polypeptidem známým jako invariantní řetězec (Ii). Ii zabraňuje endogenním peptidům ve vazbě na molekuly MHC třídy II.

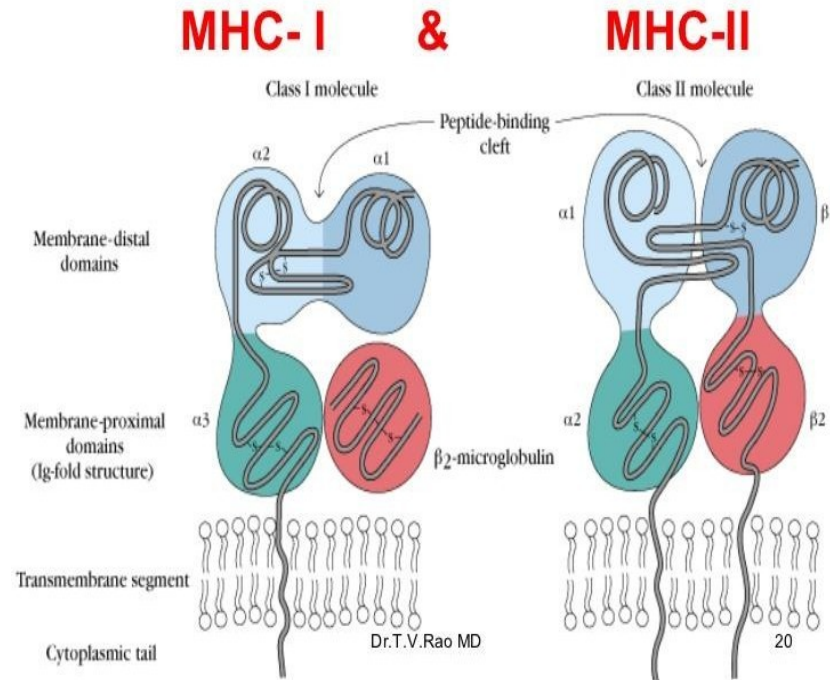
Po odstranění Ii v kyselých endozomálních kompartmentech jsou peptidy schopné se na MHC vázat.

Molekuly MHC třídy II s peptidem jsou poté transportovány na povrch membrány pro prezentaci antigenu.

Komplex peptid: MHC třídy II je pak rozpoznán příbuzným receptorem T buněk (TCR) pomocných T buněk.

Funkce MHC II

- Proteiny MHC třídy I jsou kódovány geny HLA-A, HLA-B a HLA-C kódujícími molekulou HLA-A, HLA-B a HLA-C. Molekuly třídy I se nacházejí prakticky na všech jaderných buňkách v těle, včetně krevních destiček. Klíčové výjimky jsou pozorovány u buněk v sítnici a mozku a bezjaderných červených krvinek. Jsou rozpoznávány ko-receptory CD8 prostřednictvím podjednotky MHC třídy I β 2. Tyto molekuly MHC třídy I vzorkují peptidy generované v buňce a signalizují fyziologický stav buňky efektorovým buňkám imunitního systému, zejména CD8 + T lymfocytům.



Funkce MHC II

Zapojení TCR – peptid: MHC třídy II je zásadní pro

indukci a regulaci adaptivní imunity výběrem zralého repertoáru CD4 + T buněk v brzlíku a aktivací těchto lymfocytů na periférii.

Bezpečné připojení k molekule MHC prezentovaným peptidem zajišťuje stabilní vazbu peptidu, což zvyšuje rozpoznávání antigenu T buňkami, recruitment T buněk a správnou imunitní reakci.

Vzhledem k tomu, že odebírají a prezentují antigeny z exogenních zdrojů, jsou molekuly MHC třídy II kriticky významné pro zahájení imunitní odpovědi specifické pro antigen.

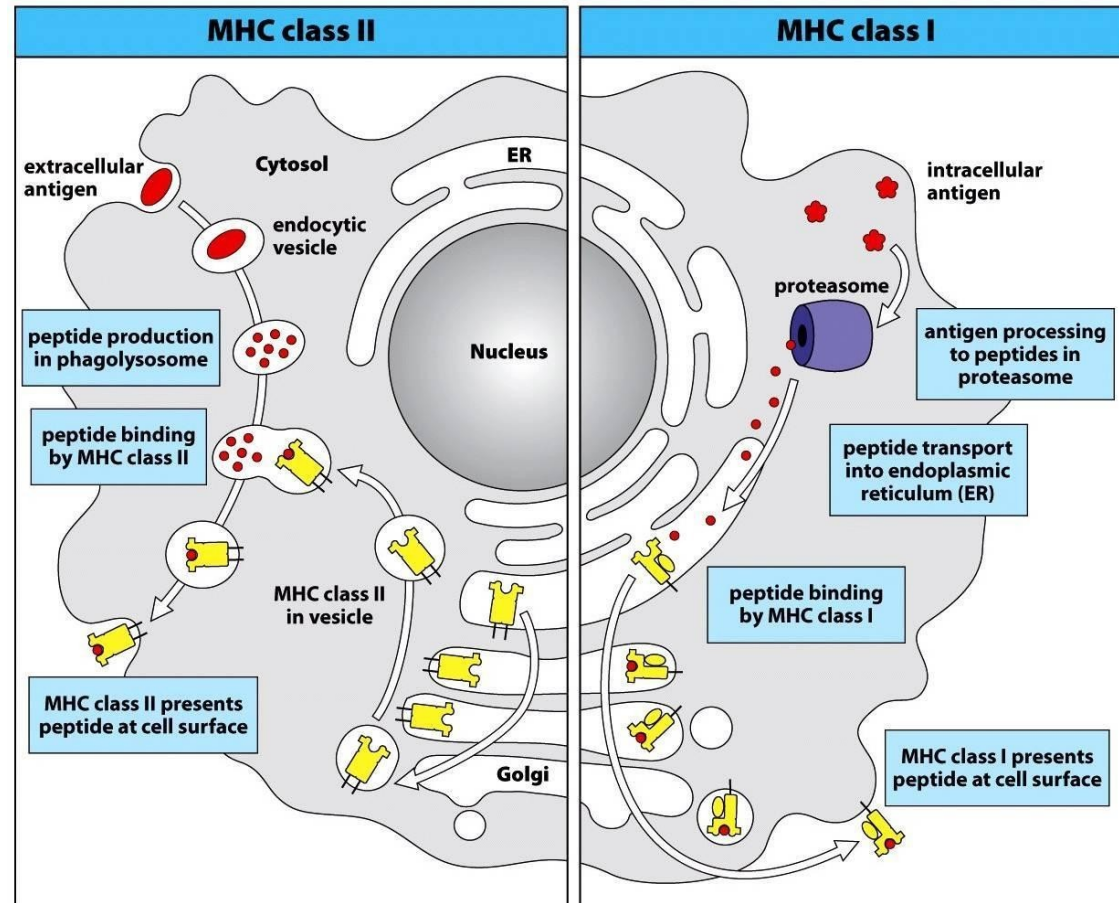
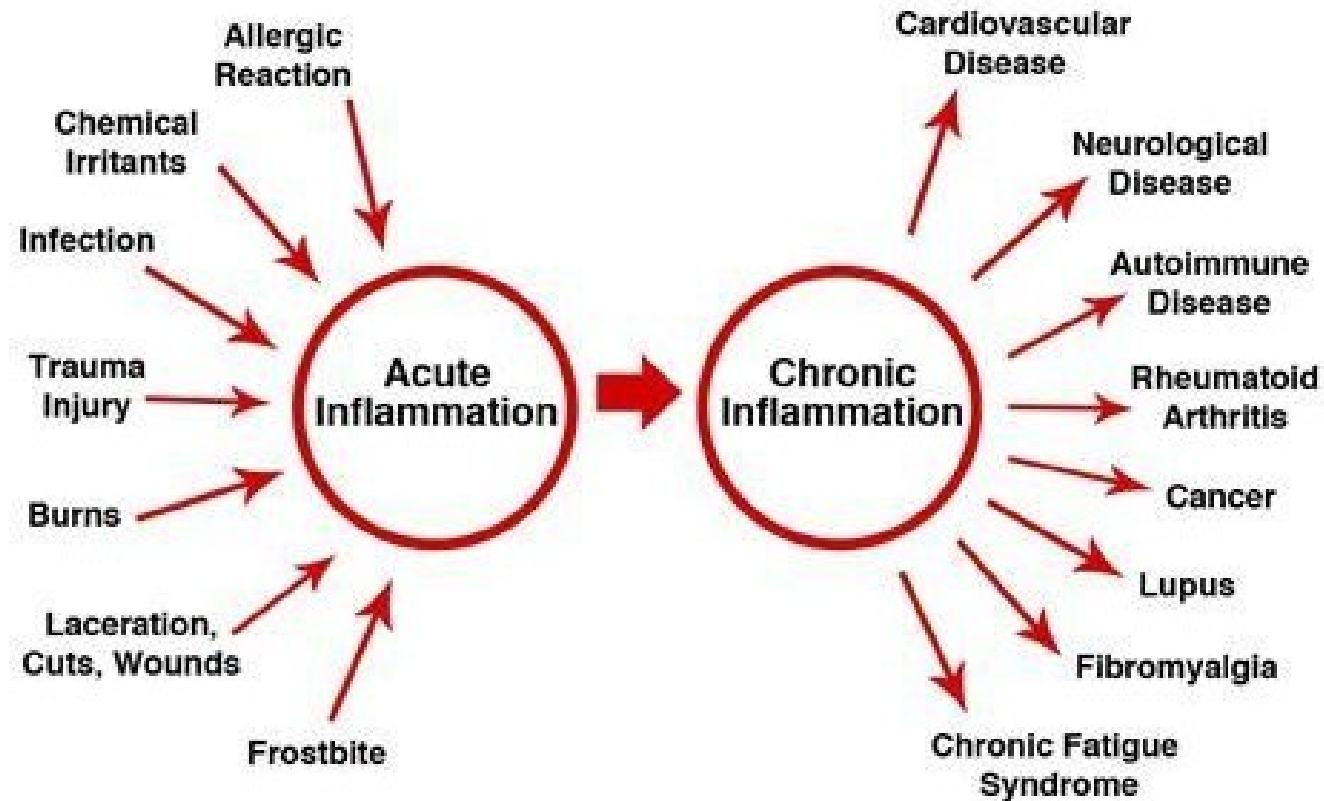


Figure 5.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Acute Vs. Chronic Inflammation



Chronický zánět

□ Podle průběhu rozlišujeme:

- zánět akutní (asi 2 týdny)
- zánět subakutní (3 - 6 týdnů)
- chronický (déle než 6 týdnů)

□ Podle charakteru zánětlivých projevů rozdělujeme:

- záněty nespecifické - široká skupina zánětů, jejichž klinické projevy jsou podobné, ale příčina je různá. Například celkové infekce, které probíhají jako **bakteriemie** (v krvi kolují bakterie), **sepsis** **septikémie** (v krvi kolují mikroorganismy a jejich toxiny, **pyemie** (v krvi kolují shluky mikroorganismů a jejich toxiny, dochází k vytváření zánětlivých trombů, případně abscesy), **virémie** (v krvi kolují viry
- specifické záněty - jsou záněty u nichž je možné jednoznačně určit z klinických a morfologických projevů, které jsou odlišné od zánětů nespecifických - tuberkulóza, syfilis.

Podle převažujících změn v histologickém nálezu rozlišujeme:

- zánět **alterativní** (převažují poruchy buněčného metabolismu a zánět přechází do obrazu nekrózy)
- zánět **exudativní** (tvoří se tekutina - výpotek, může dojít k infiltraci)
- zánět **proliferativní** (převládají hojivé procesy, tkáň se hojí méněcennou tkání - vazivem)

Charakteristické rysy chronického zánětu

Během chronického zánětu vzniká masivní infiltrace tkáně hlavně buňkami imunitního systému, které sem přestoupí z krevního řečiště. Přestup buněk je řízen hlavně chemotakticky v reakci na prozánětlivé substance (cytokiny aj.). Imunitní buněčné elementy jsou zastoupeny lymfocyty, eozinofily, makrofágy, plazmatickými buňkami a dendritickými buňkami.

Dále se v místě zánětu vyskytuje značné množství fibroblastů, které neustále produkují vazivo a proto jsou místa chronického zánětu většinou opouzdřena tuhou vazivovou tkání, a v neposlední řadě jsou zde i endotelové buňky.

Záněty exsudativní povrchové

□ Záněty mají čtyři složky:

- alterativní
- exudativní
- proliferační
- Imunitní

□ **Exsudativní povrchový zánět** má nejvíc vyjádřenou exudaci a vyskytuje se na seróze, sliznici.

□ Exudace = tvorba zánětlivého výpotku, exudátu. Rozšíření kapilár, zvýšení propustnosti pro bílkoviny (albuminy, globuliny, fibrinogen), erytrocyty a buňky zánětlivého infiltrátu (neutrofily, makrofágy, lymfocyty, plazmocyty, endotelové buňky kapilár, fibroblasty).

Serózní povrchový zánět

- Serózní exudát – čirá, slámově žlutá, řídká tekutina.
- Příklady: exém, herpes, katarální bronchopneumonie.
- Hojení: úbytek exudace, případně reepitelizace.

Hnisavý povrchový zánět

- Hnisavý exudát – vazká, hustá tekutina, bíložlutá, žlutozelená, modrá (infekce pseudomonádou), červená (příměs krve). Níčí tkáně – [kolikvační nekróza!](#)
- Příklady: akutní katarálně hnisavá bronchopneumonie, pustuly, panaricia (stafylokokové infekce kůže), hnisavá angína, hnisavá apendicitida, hnisavá pleuritida (empyém), hnisavá sinusitida, hnisavá [peritonitida](#).

Hojení: úbytek exudace, případně reepitelizace.

Fibrinózní povrchový zánět

- Fibrinózní exudát – bíložlutý, vločky nebo tuhá hmota. Lepivý
- Pablánový zánět – pablána – tuhá, ostře ohraničená, bíložlutá, různě pevně lne. Tvoří ji fibrin a nekrotická sliznice. Podle hloubky [nekrózy](#) (poměru fibrin/nekróza) dělíme zánět:
 - Krupózní – málo nekrózy, hodně fibrinu, pablána lze lehce sloupnout, spodina nekrevácí, hojí se reepitelizací. Příkladem je mononukleózová angína.
 - Difterický – stejně fibrinu jako nekrózy, pablána lne pevně. Příkladem je záškrť, bacilární dyzenterie.
 - Příškvarový – hodně nekrózy, málo fibrinu, hojí se granulační tkání a jizvou. Příkladem jsou popáleniny, poleptání.
- Fibrinózní zánět na seróze – makro „nálety fibrinu“ – tuhé, lepkavé, bíložluté.
 - Příklad: seróza apendixu, žlučníku, ovária u apendicitidy, cholecystitidy a ooforitidy (nebo salpingitidy), seróza žaludku nad chronickým peptickým vředem, [peritoneum](#) a seróza střev po operaci, difuzní fibrinózní peritonitida.
 - Hojení: organizace granulační tkání, jizva, srůsty (mechanický ileus).

Záněty exsudativní intersticiální

□ Má složku:

- **alterativní**
- **exudativní**
- **proliferační**
- **Imunitní**

□ Exudace je tvorba zánětlivého výpotku, exudátu. Rozšíření kapilár, zvýšení propustnosti pro bílkoviny (albuminy, globuliny, fibrinogen), erytrocyty a buňky zánětlivého infiltrátu (neutrofily, makrofágy, lymfocyty, plazmocyty, endotelové buňky kapilár, fibroblasty).

Podle převažující složky je exsudát: serózní, fibrinózní, hnisavý, serofibrinózní,

hemoragický...

Serózní intersticiální zánět

Hnisavý intersticiální zánět

□ Absces

□ Absces je dutina vyplněná hnisem, ohraničená forma.

- akutní

- chronický – ohraničený pyogenní (hnisotvornou) membránou

□ Hojení: provalí se píštělí, dutina buď zkolabuje a zajizví se, nebo nezkolabuje (např. v kosti), pyogenní membrána bude stále produkovat hnis a píštěl se stane chronickou (hrozí sekundární amyloidóza).

Hnisavý intersticiální zánět

□ Flegmóna

Flegmóna je akutní neohraničená forma zánětu, která se šíří v kůži, podkoží a dalších měkkých tkáních. Tkáň je rozbředlá a vytékají z ní kapénky hnisu. Projevuje se plošným, teplým, červeným až červenofialovým šířícím se edémem kůže a podkoží, který není tak ostře ohraničený jako u erysipelu a je mnohem bolestivější. Často vzniká jako komplikace drobných ranek a odřenin u dětí. Patří také mezi pooperační komplikace hojení ran.

Průběh: tendence k hojení mizivé, spíš se šíří.

Další typy intersticiálního zánětu

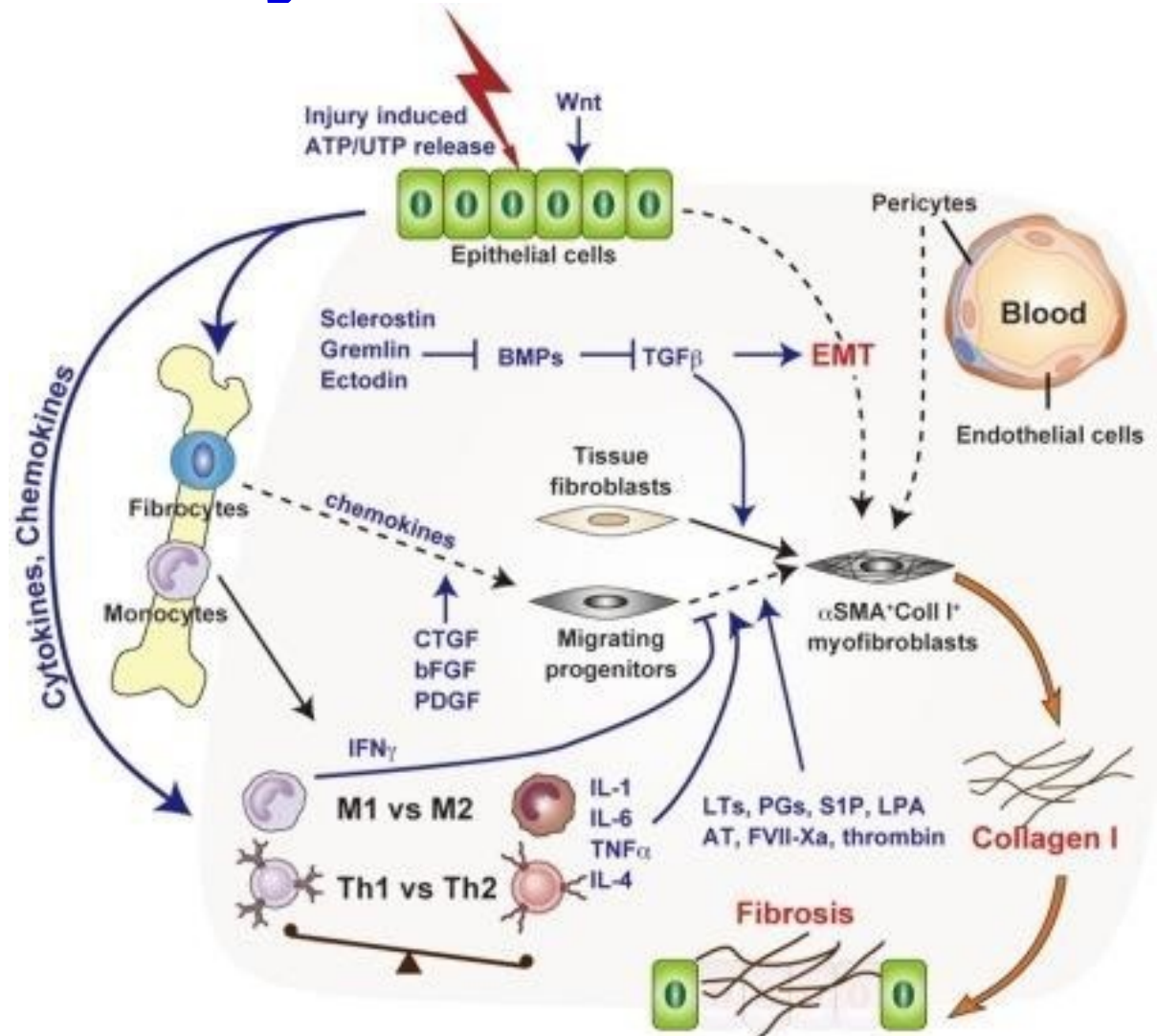
Fibrinózní intersticiální zánět

- Ložiska jsou mikroskopická, nejsou vidět.
- Příklady: revmatická horečka, polyarteriitis nodosa, lupus.
- Hojení: drobné jizvy.

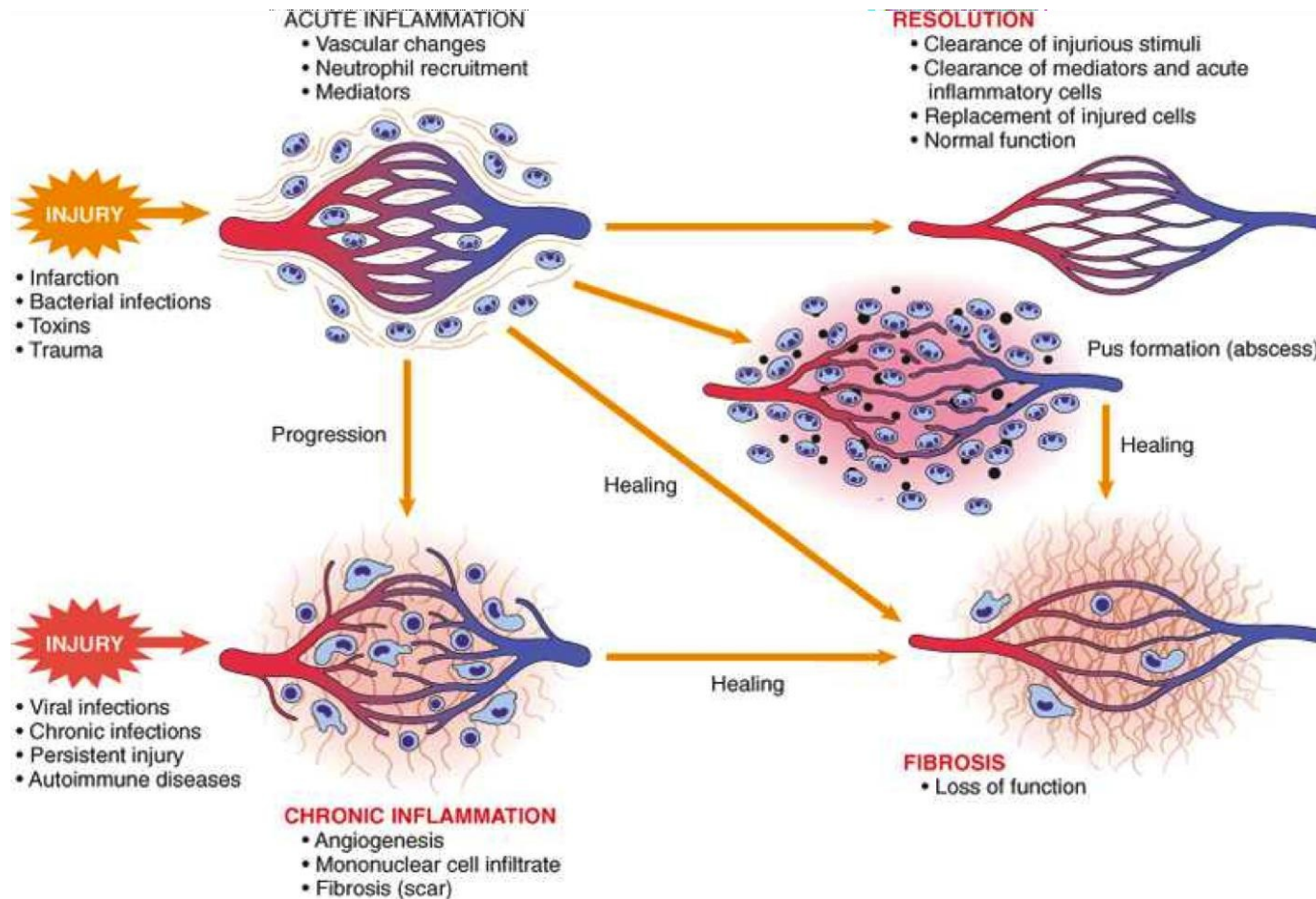
Gangrenózní intersticiální zánět

- Hnilobná, šedozelená, páchnoucí a rozpadající se tkáň.
- Příklady: apendicitida, nádory, aspirační pneumonie (vdechnutý odštípnutý zub, kus nádoru).
- Průběh: apendix praskne a pacient zemře na sterkorální peritonitidu, na gangrénu plic umře také.

Mechanisms of chronic inflammation

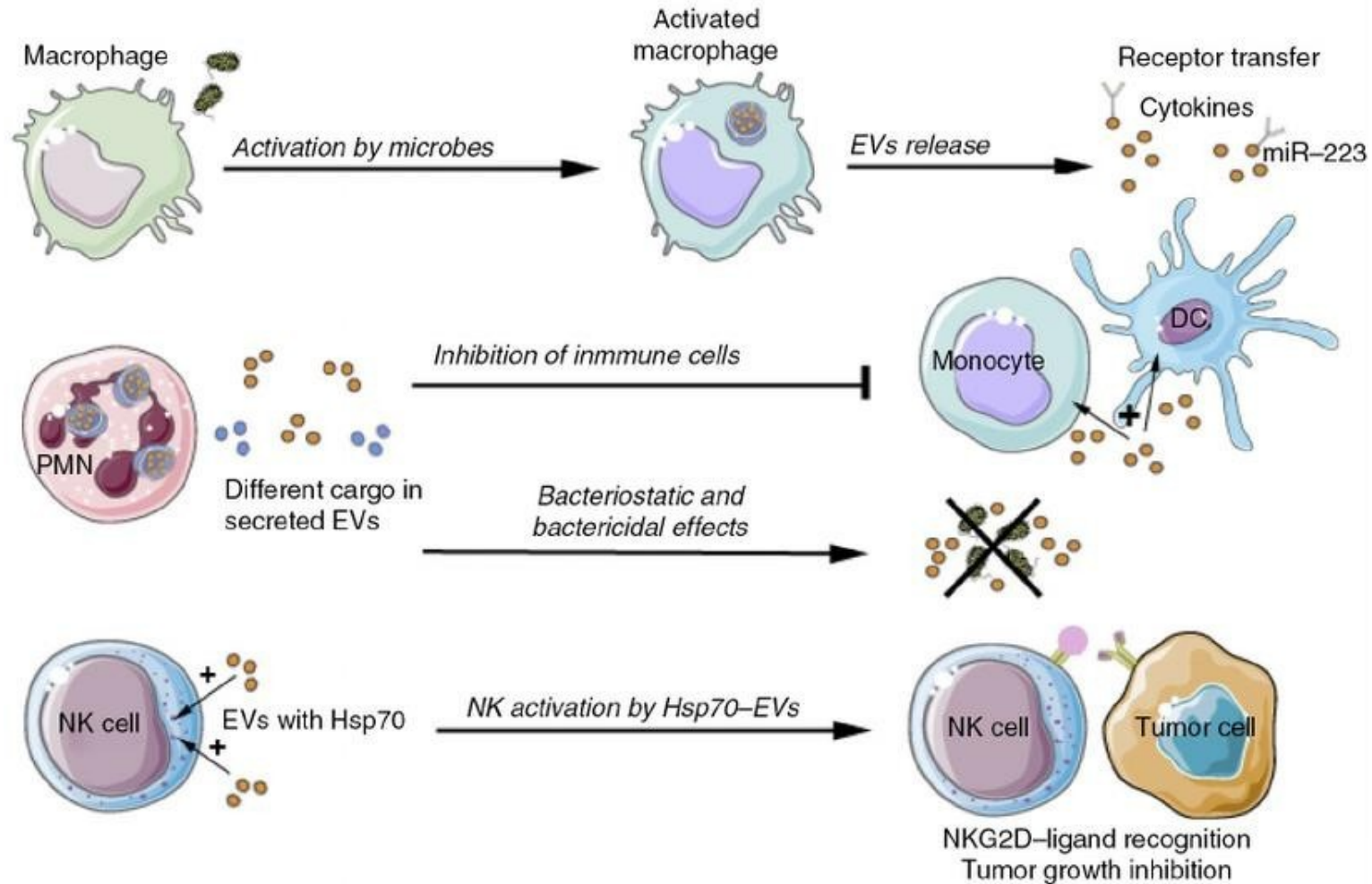


Morfologický vývoj chronického zánětu

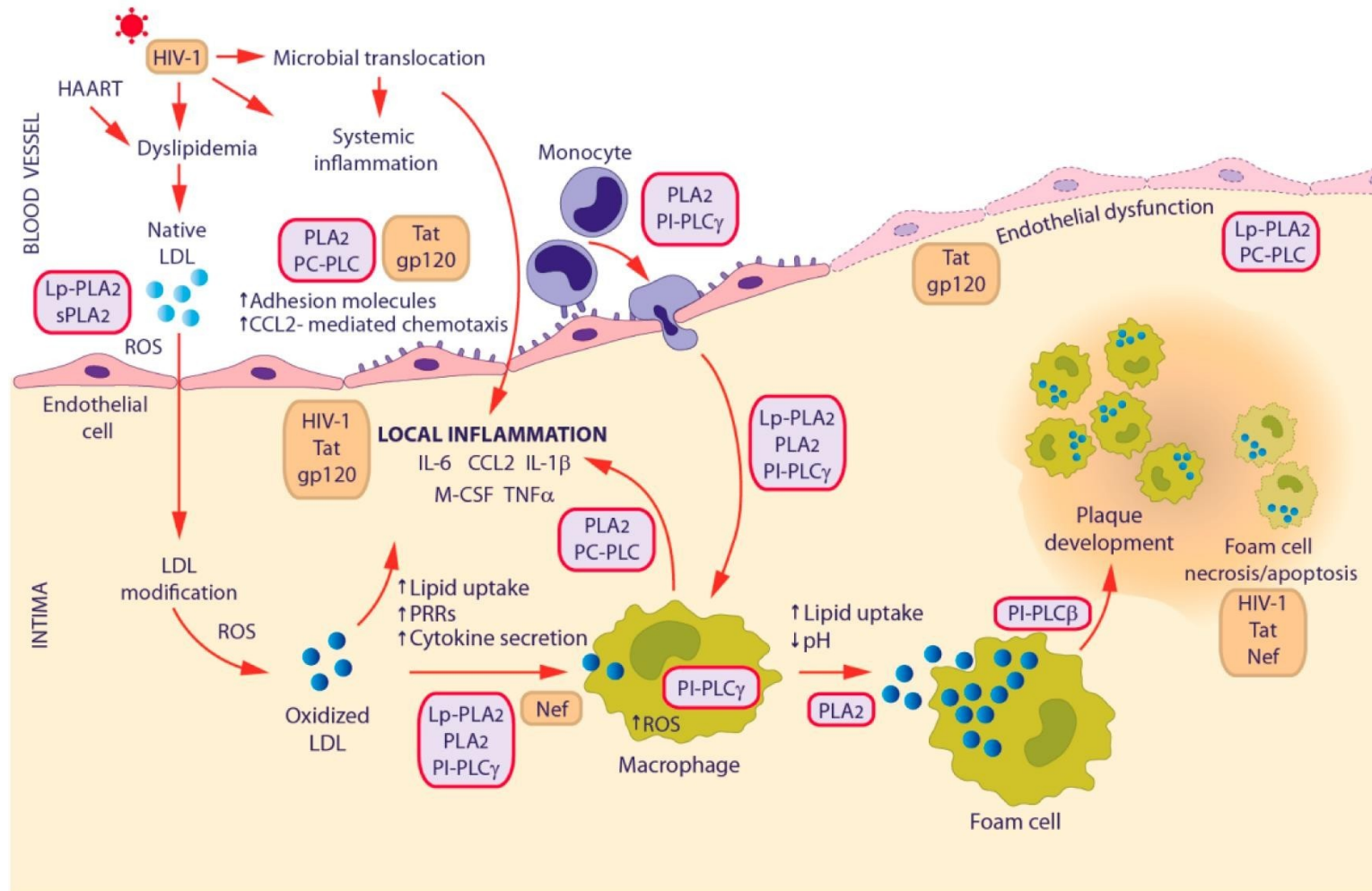


© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

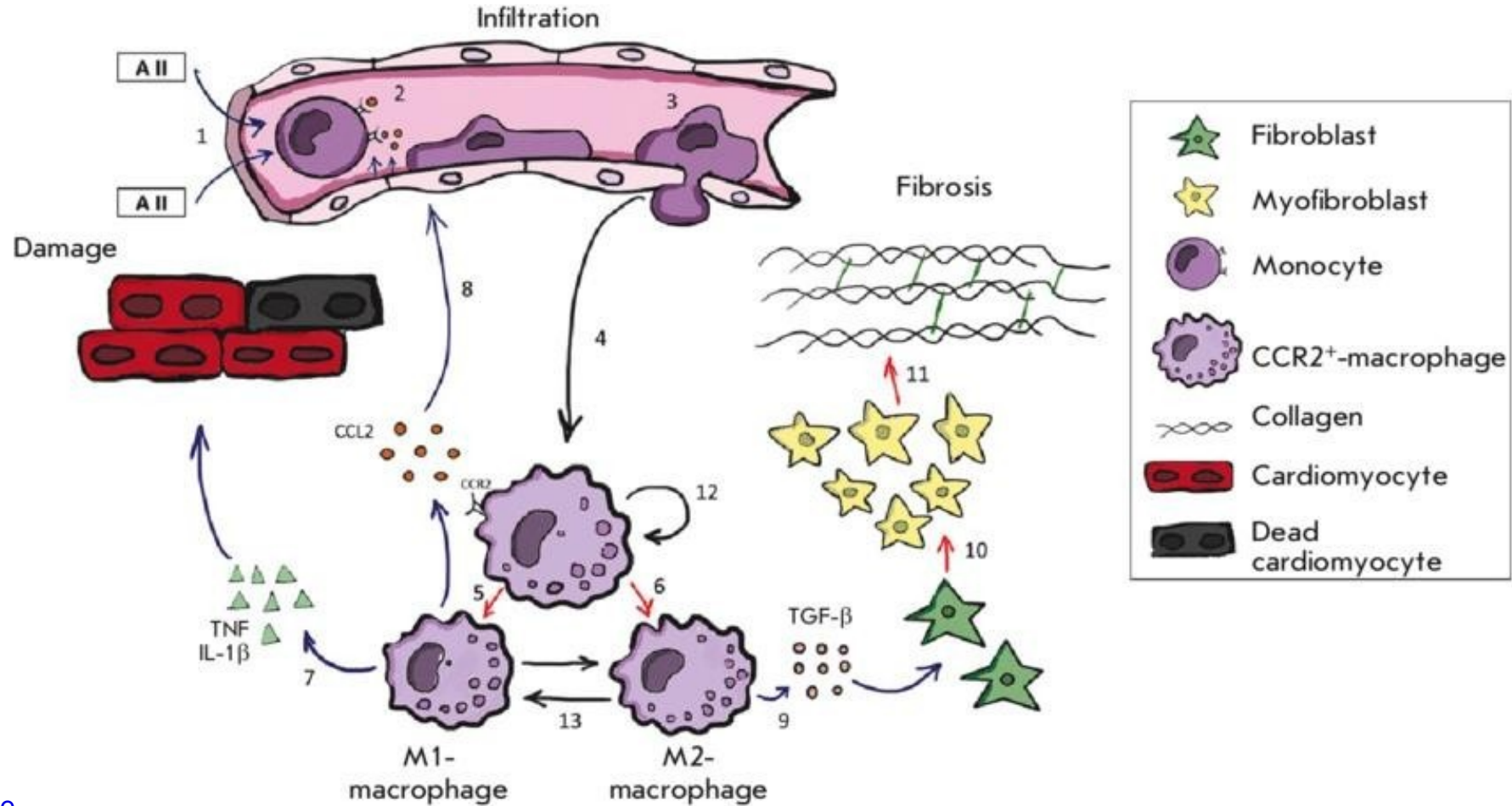
Role makrofágů v rámci chronického zánětu



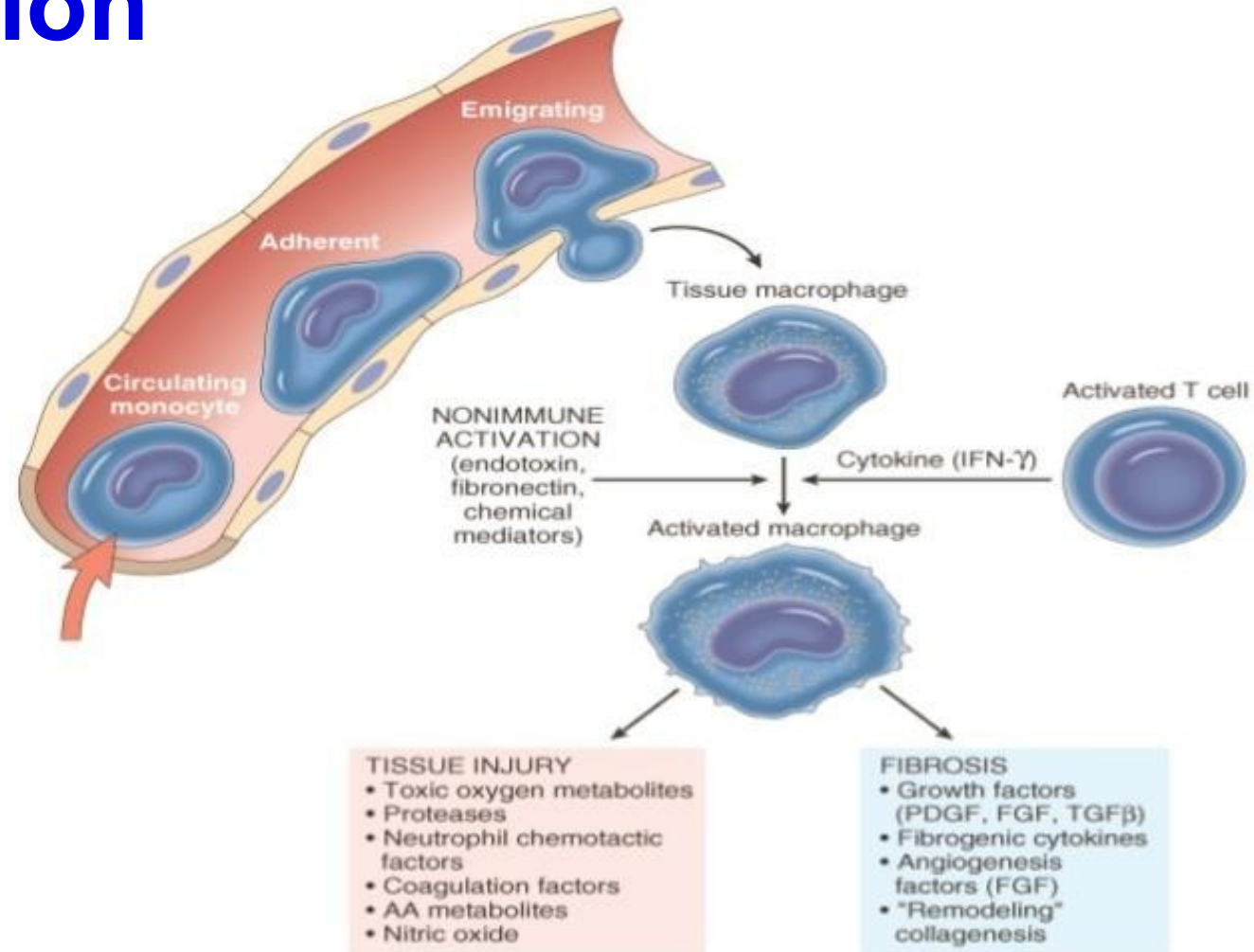
Role makrofágů v chronickém zánětu I



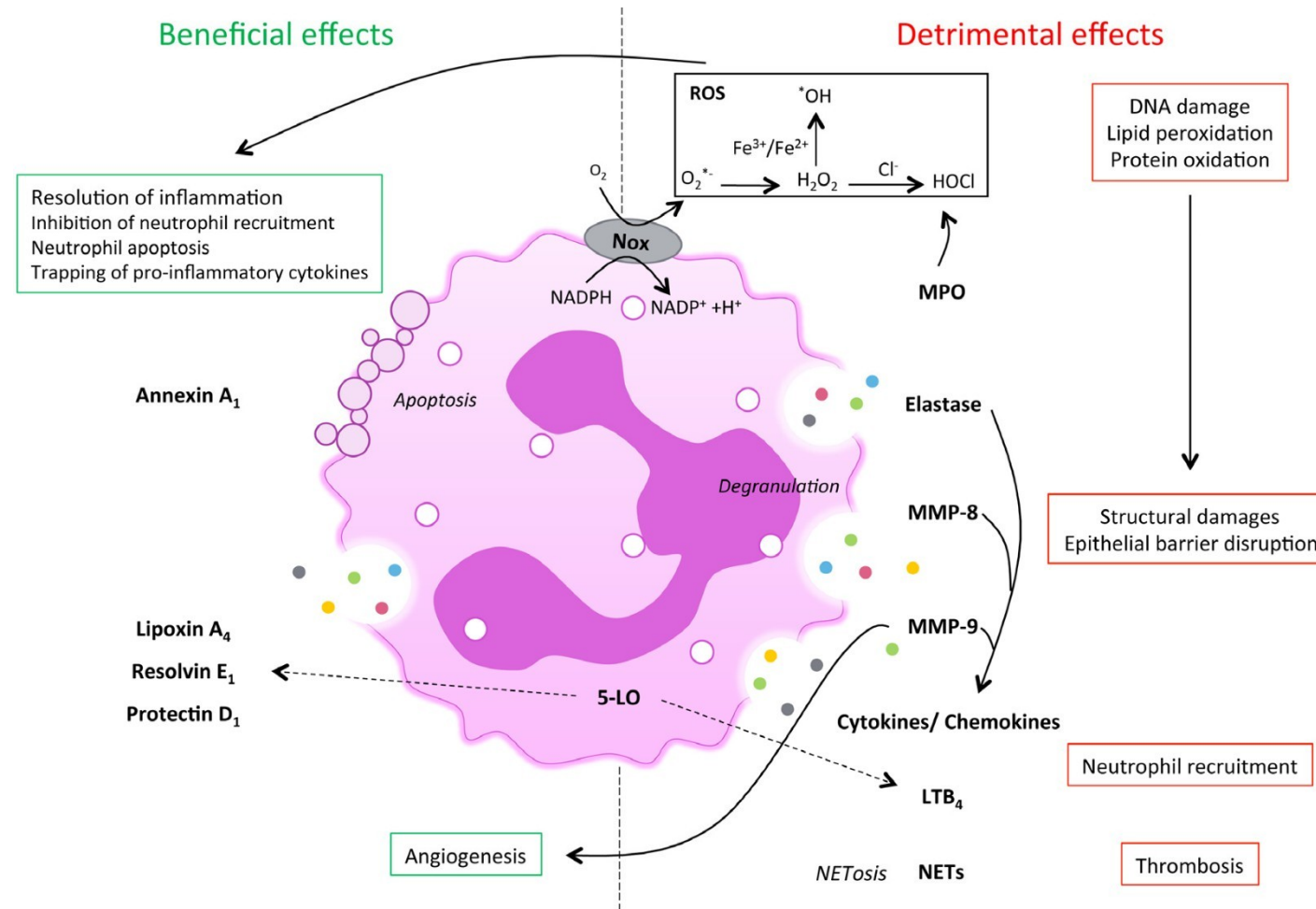
Role makrofágů v chronickém zánětu II



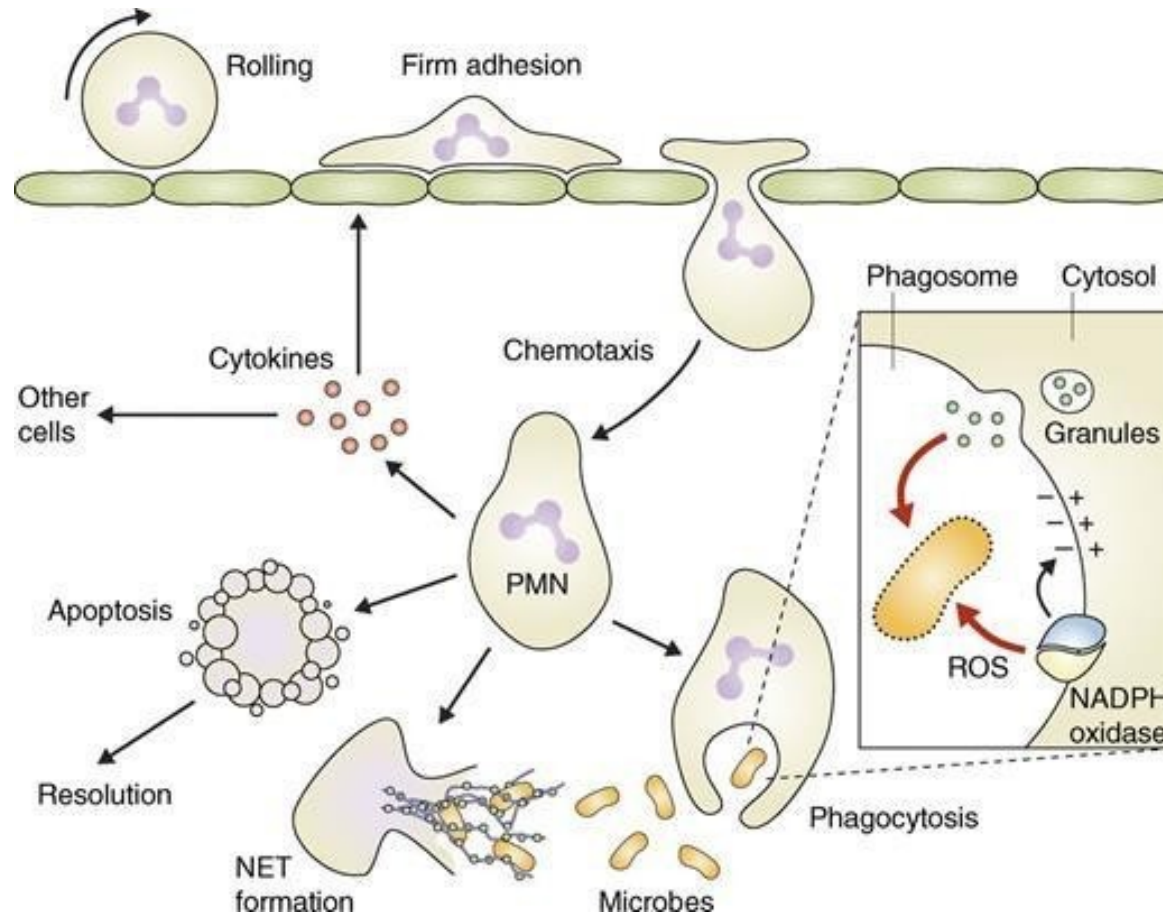
The role of macrophages in chronic inflammation



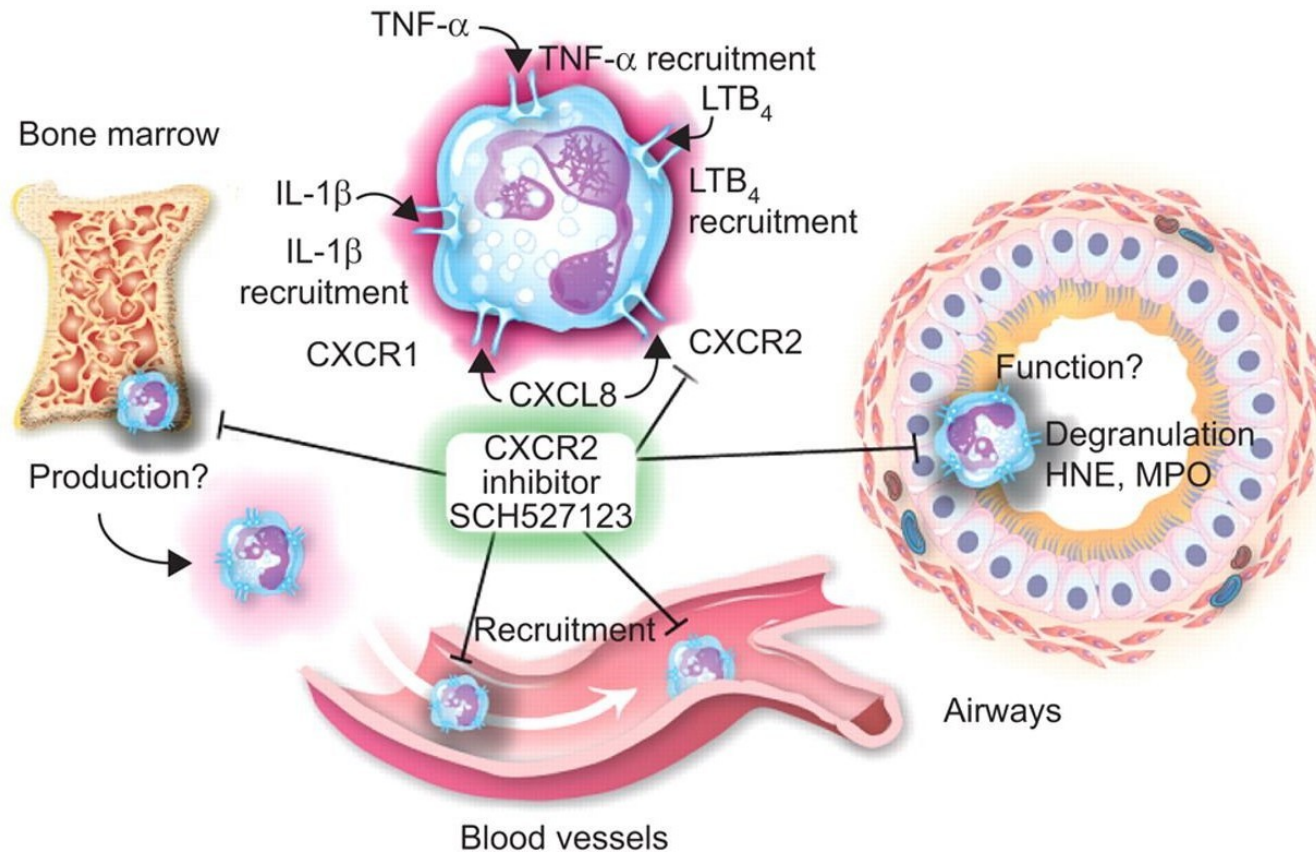
Role neutrofilů v chronickém zánětu I



Role neutrofilů v chronické zánětu II

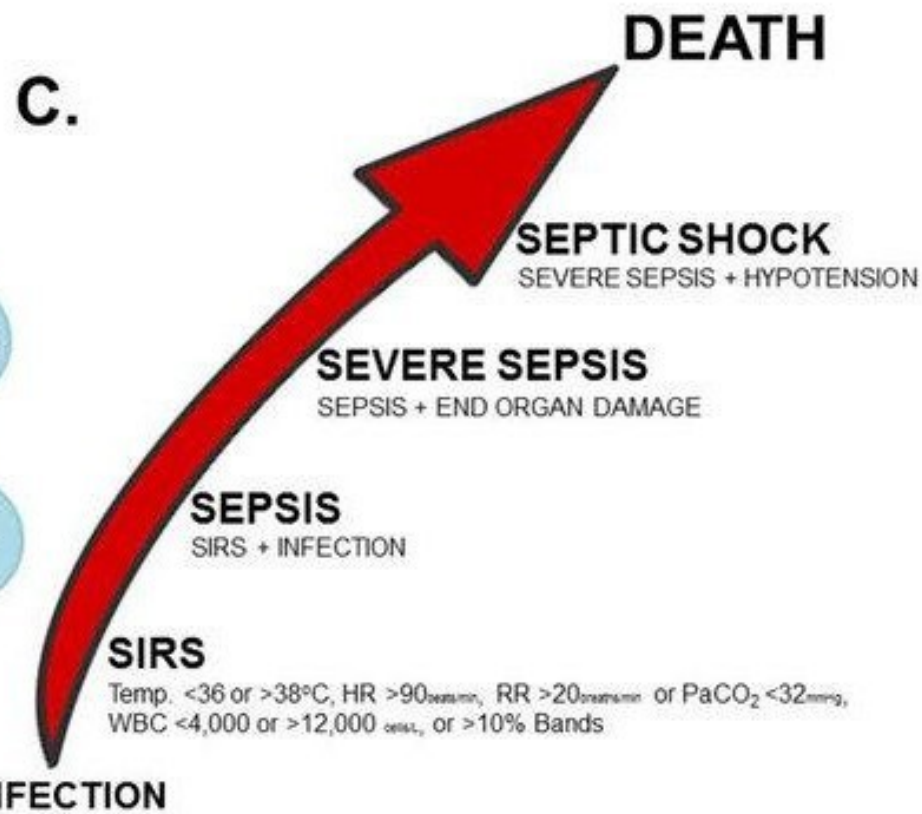
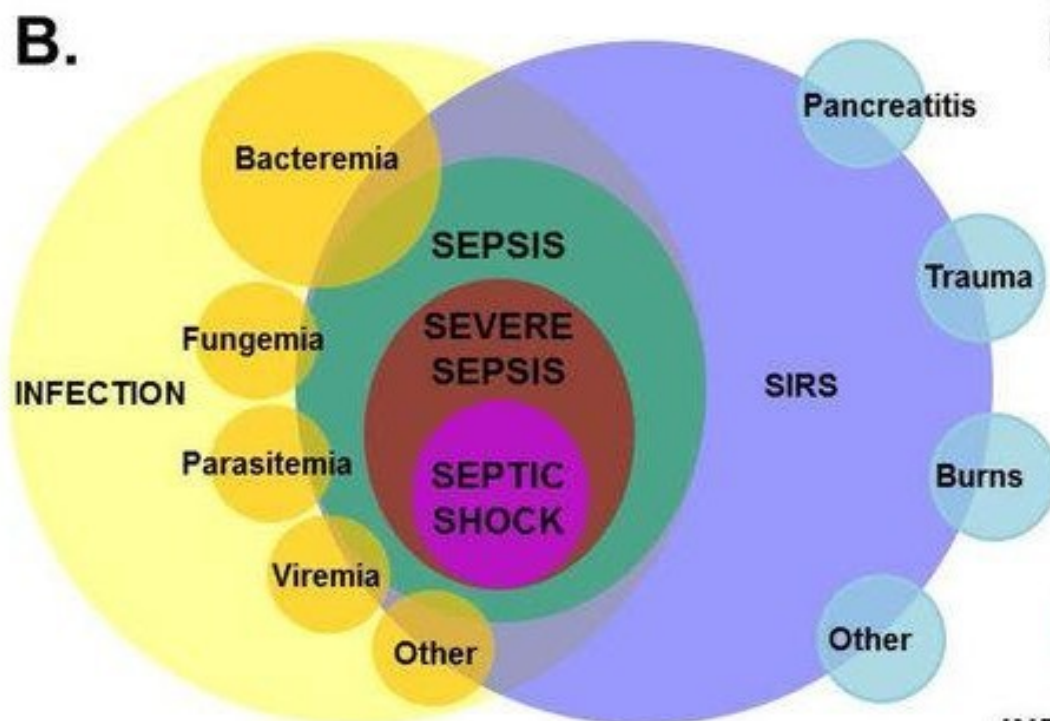
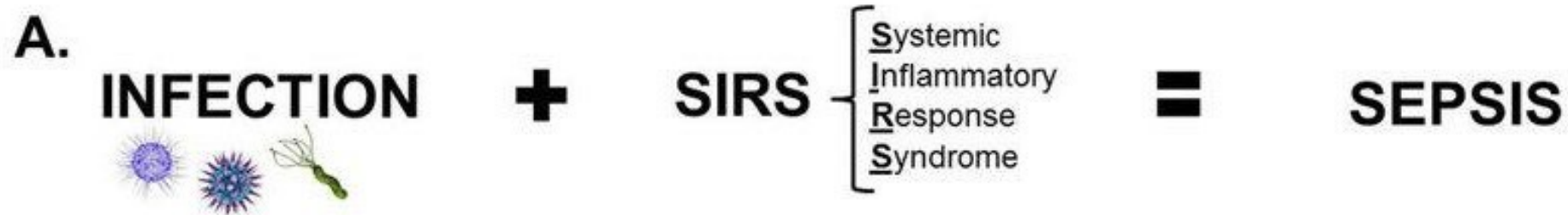


Neutrofilý a chronický záněť



SIRS – syndrom systémové zánětlivé odpovědi

- Generalizovaná akutní zánětlivá reakce, která se rozšiřuje na celý organismus
- Intenzivní zánětlivá odpověď na primární lokální, mnohočetné a jinak komplexní poškození
- Při SIRS se následný zánět neomezuje na oblast, kde zánět vznikl, ale šíří se do celého těla
- I běžný zánět se šíří do celého těla – rozdíl oproti SIRS spočívá v tom, že u SIRS přestávají fungovat mechanismy kontroly zánětu



Patogeneze onemocnění Covid-19

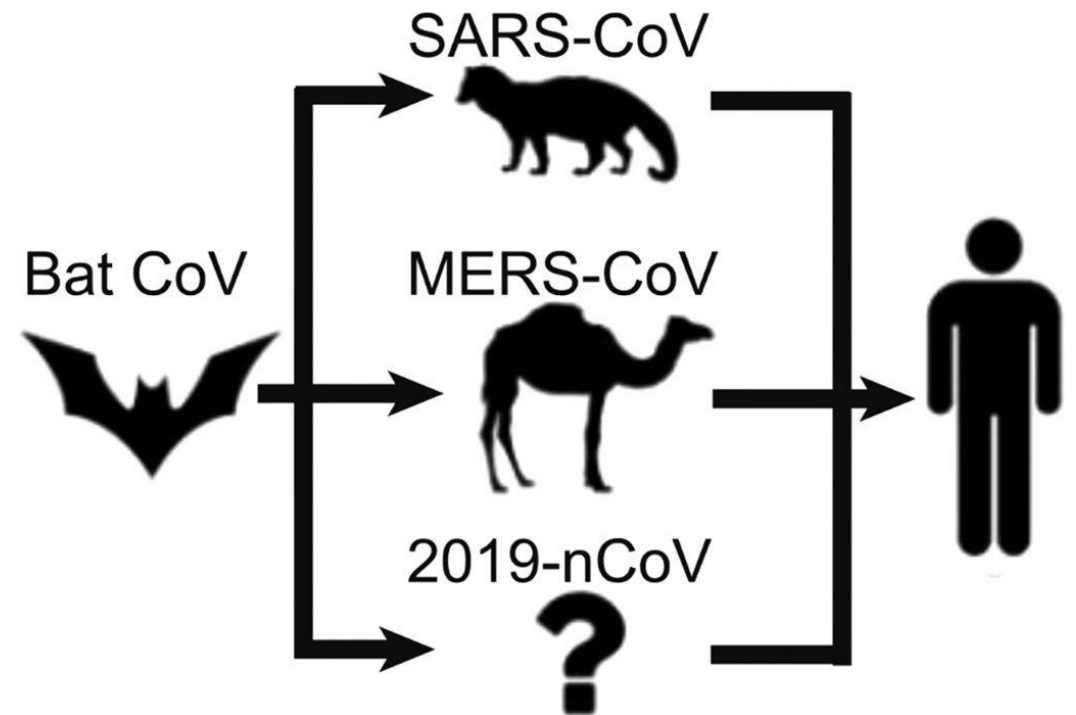
- Koronaviry patří do čeledi **Coronaviridae** v řádu **Nidovirales**
- Název koronavirus - korona představuje hroty podobné koruně na vnějším povrchu viru; proto byl pojmenován jako koronavirus
- Koronaviry jsou obalené viry, minimální velikosti (průměr 65–125 nm) a obsahují jednovláknovou RNA jako nukleový materiál o velikosti od 26 do 32 kb

Covid-19

- Virus, který způsobuje COVID-19, je známý jako SARS-CoV-2.
- Zdá se, že se poprvé objevil ve Wuhanu v Číně koncem roku 2019.
- Vypuknutí se od té doby rozšířilo po celé Číně do dalších zemí po celém světě.
- Do konce ledna byla WHO prohlášena za mimořádnou událost v oblasti veřejného zdraví s novým koronavirem.
- Mezi nejčastěji hlášené příznaky patří horečka, suchý kašel a únava a v mírných případech mohou lidé mít jen rýmu nebo bolest v krku.
- V nejzávažnějších případech se u lidí s tímto virem může objevit potíže s dýcháním a nakonec může dojít k selhání orgánů. Některé případy jsou fatální.

Lidské koronaviry

- Nejpravděpodobnějším ekologickým rezervoárem pro koronaviry jsou netopýři, ale předpokládá se, že virus přeskočil druhovou bariéru pro člověka z jiného mezipřijímatel.
- Tímto hostitelským prostředním zvířetem by mohlo být domácí zvíře, divoké zvíře nebo domestikované divoké zvíře, které dosud nebylo identifikováno.

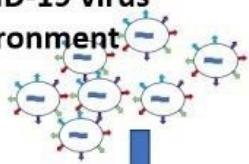


Covid-19 timeline

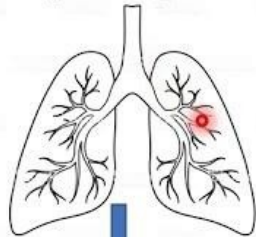


Patogeneze onemocnění Covid-19

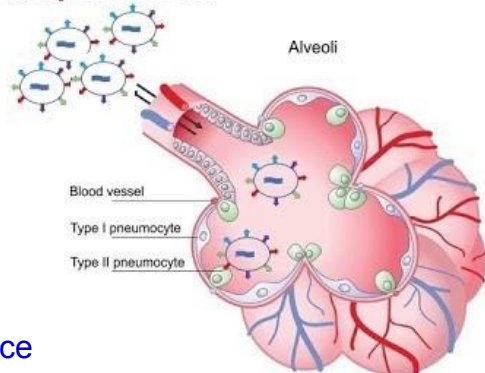
1. COVID-19 virus
In environment



2. Virus entry to lung



3. Virus entry to alveoli



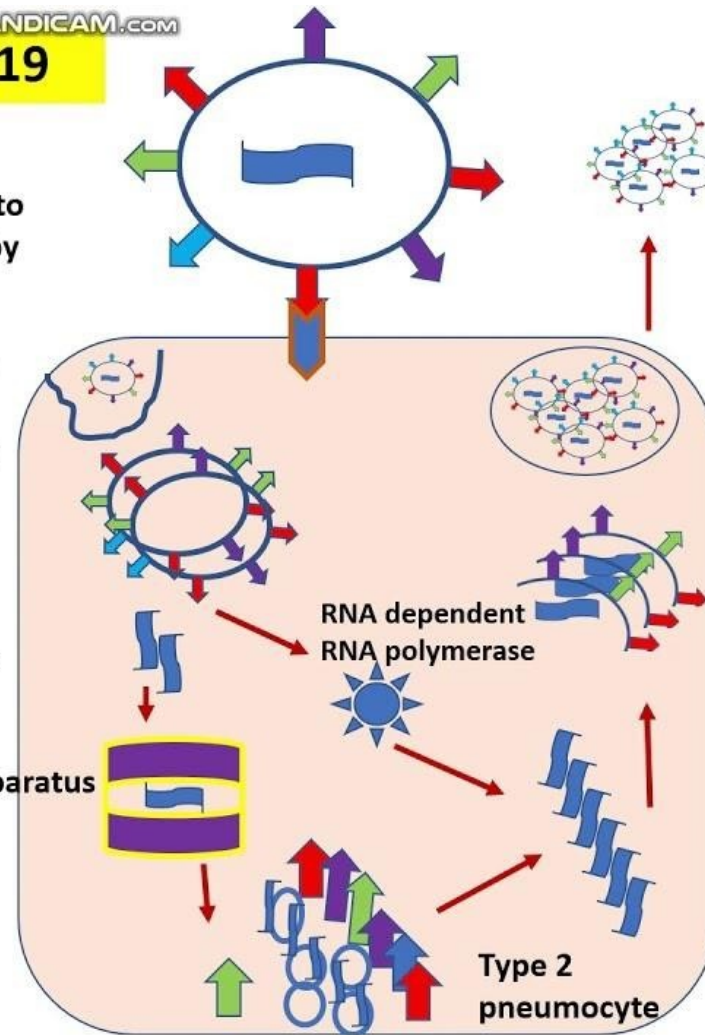
Life cycle of COVID-19

4. Virus binding to
ACE-2 receptor by
spike protein

5. Virus entry to
Type-2
pneumocytes by
membrane
invagination

6. SS RNA
released by virus

7. Various virus
protein
synthesized by
host cell



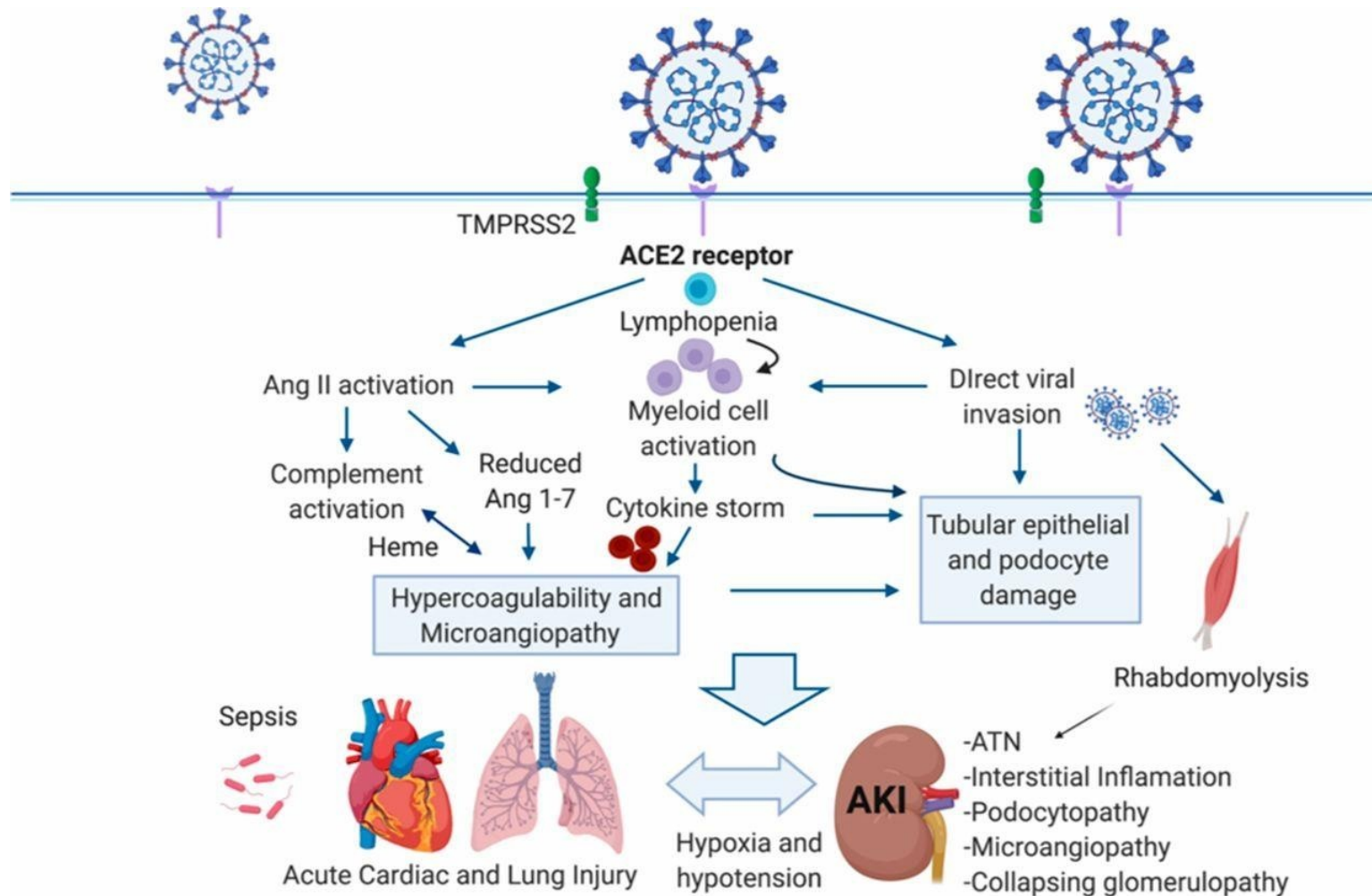
10 New virus
released by
host cell by
exocytosis

9. New virus
synthesized
by host cell

9. Packaging of
SS viral RNA
and protein
coating in sER

8. Viral RNA
synthesis by RNA
dependent RNA
polymerase

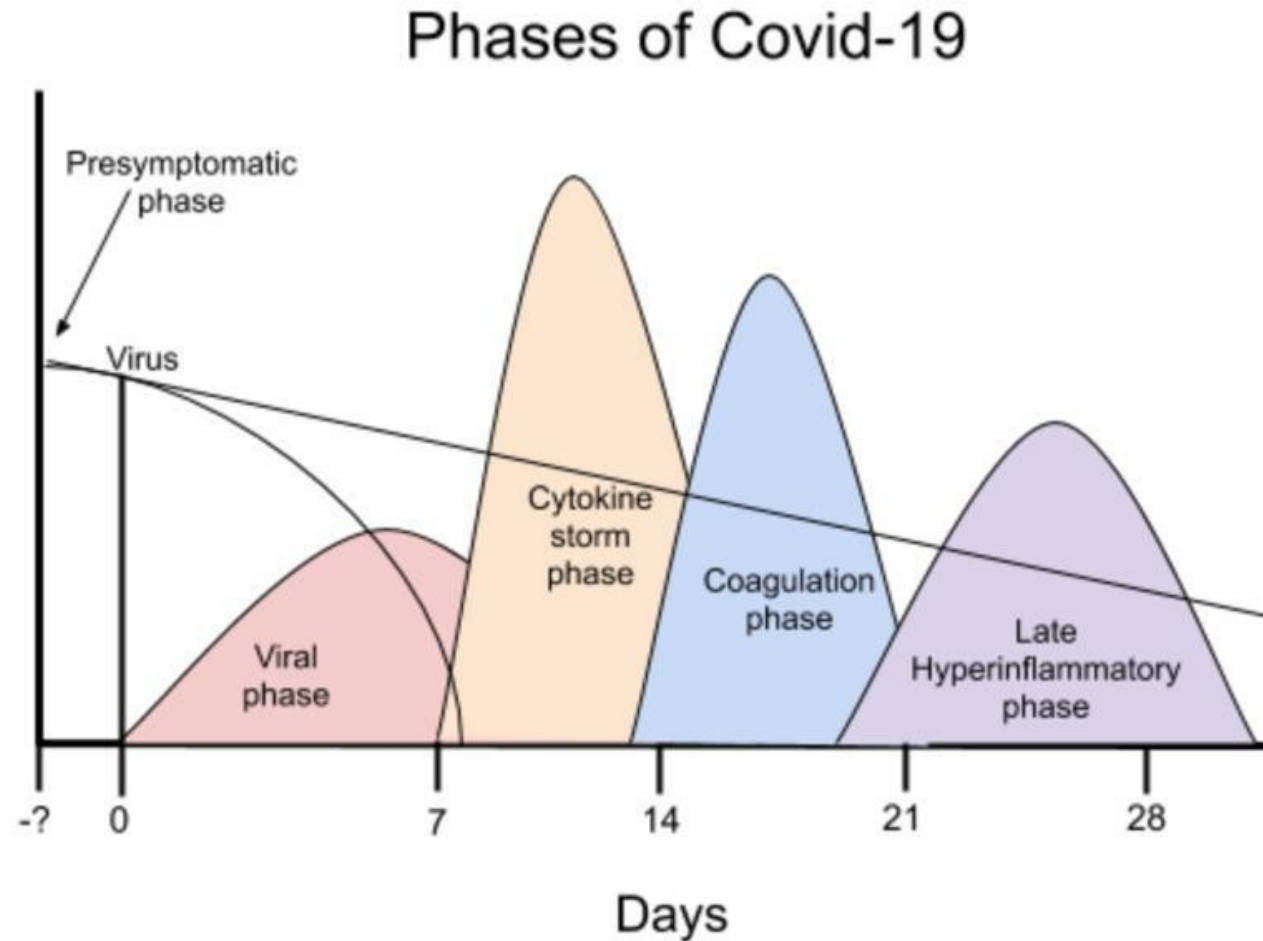
Patogeneze onemocnění Covid-19



Patogeneze onemocnění Covid-19

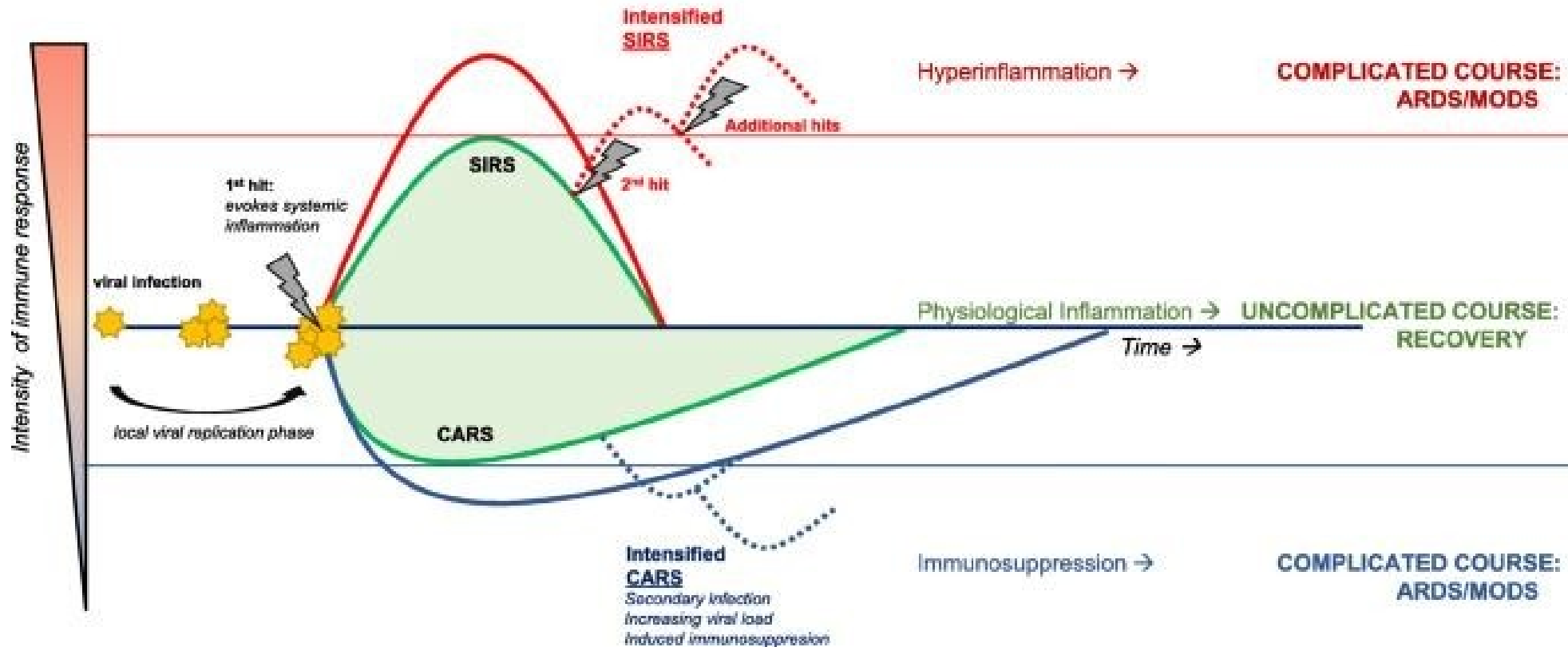
- Koronavirus je jedním z hlavních patogenů, které se primárně zaměřují na lidský dýchací systém. Předchozí ohniska koronavirů (CoV) zahrnují závažný akutní respirační syndrom (SARS) -CoV a respirační syndrom na Středním východě (MERS) -CoV, které byly dříve charakterizovány jako látky, které představují velkou hrozbu pro veřejné zdraví. Na konci prosince 2019 byl do nemocnic přijat soubor pacientů s počáteční diagnózou pneumonie neznámé etiologie.

Fáze Covid-19

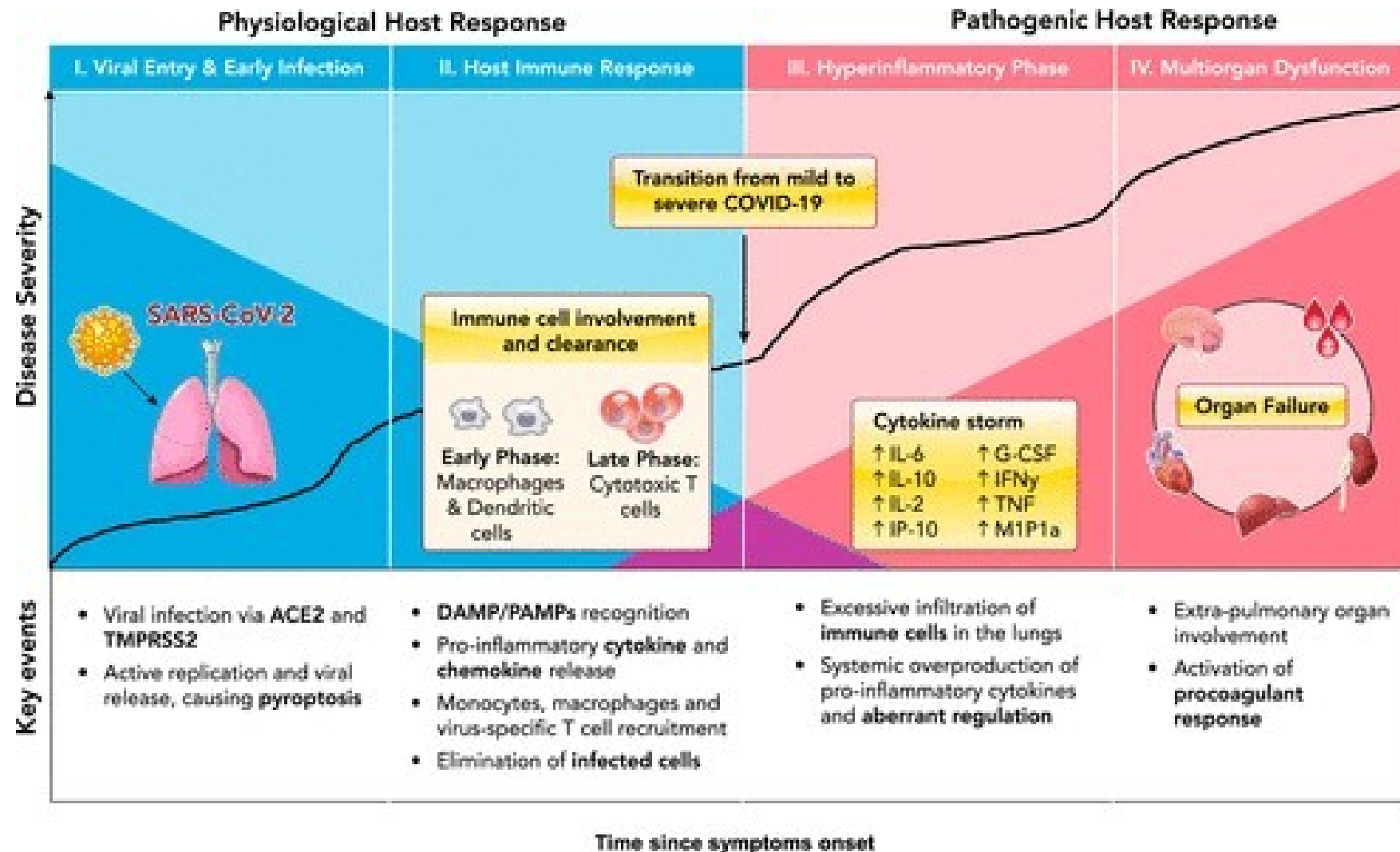


SIRS a Covid-19

Proposed model of consecutive insult conditions and systemic inflammatory disease progression in COVID-19 based on established trauma models



Patogeneze Covid-19 – klíčové události



SIRS

- Generalizovaný deregulovaný destruktivní proces
- Často spojen s devastací vzdálených orgánů
- U hypersenzitivních osob se SIRS může projevit i při působení velmi malého množství antigenu

- Klasifikace:
 - 1) septický SIRS – spojený s infekcí
 - 2) neseptický SIRS – po těžkém traumatu, hypoxémie, popáleniny, otravy, inkompatibilní transfuze

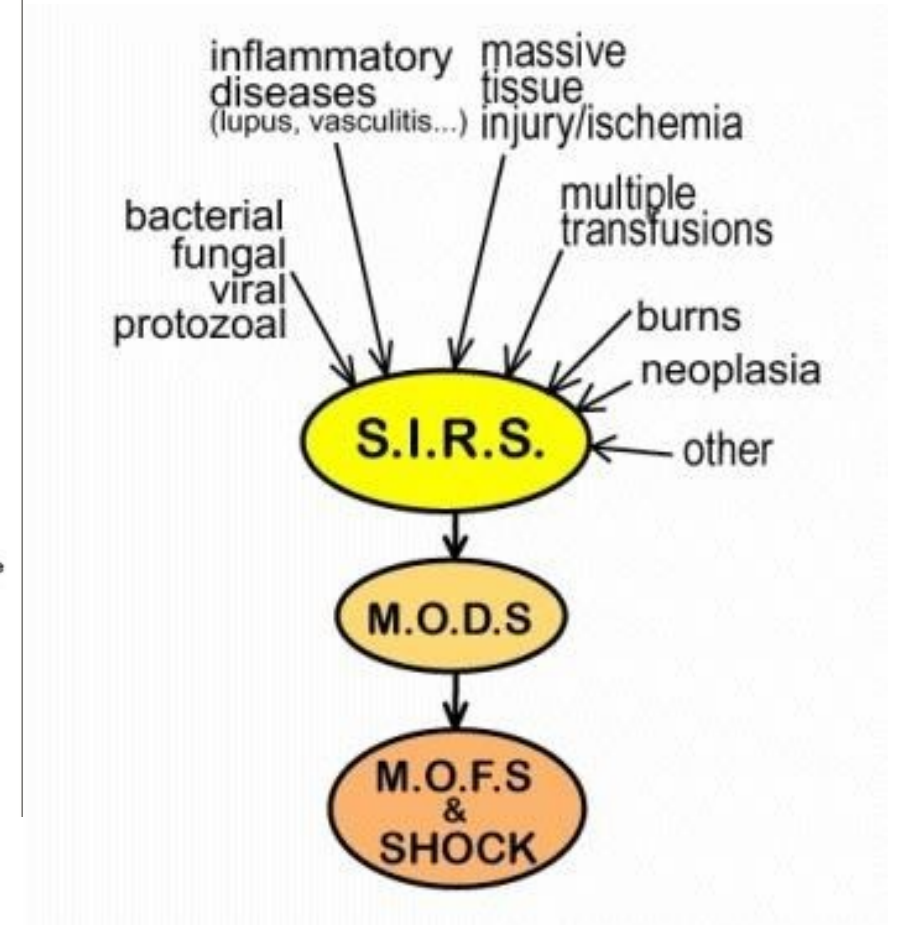
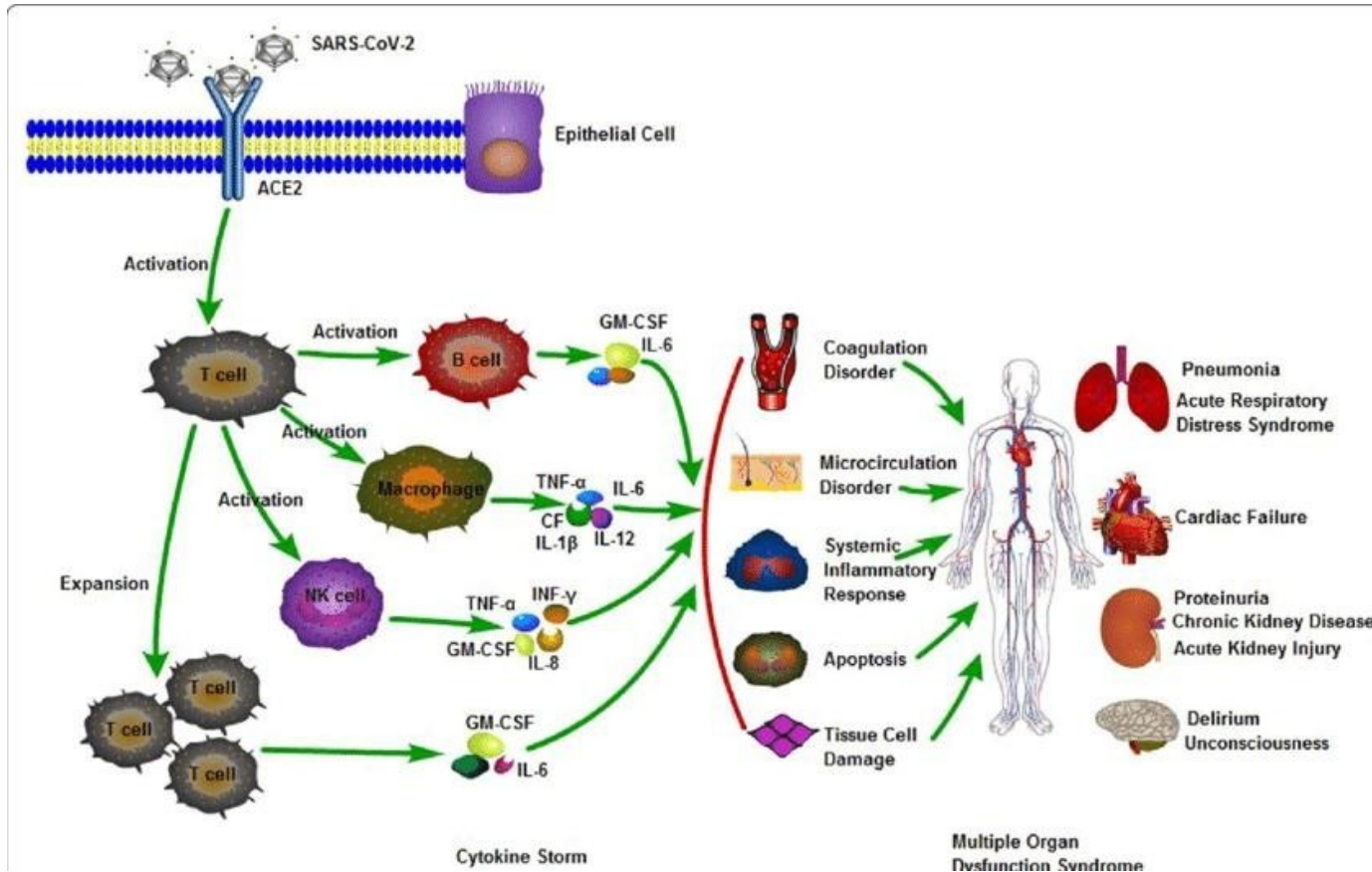
Septický SIRS

- Diseminovaná mikrobiální infekce
- 50 % - grampozitivní bakterie, 30 % - gramnegativní bakterie, 5 %
 - polymikrobiální infekty, 5 % kvasinky a plísně a 1 % anaeroby
- 1/3 postižených umírá

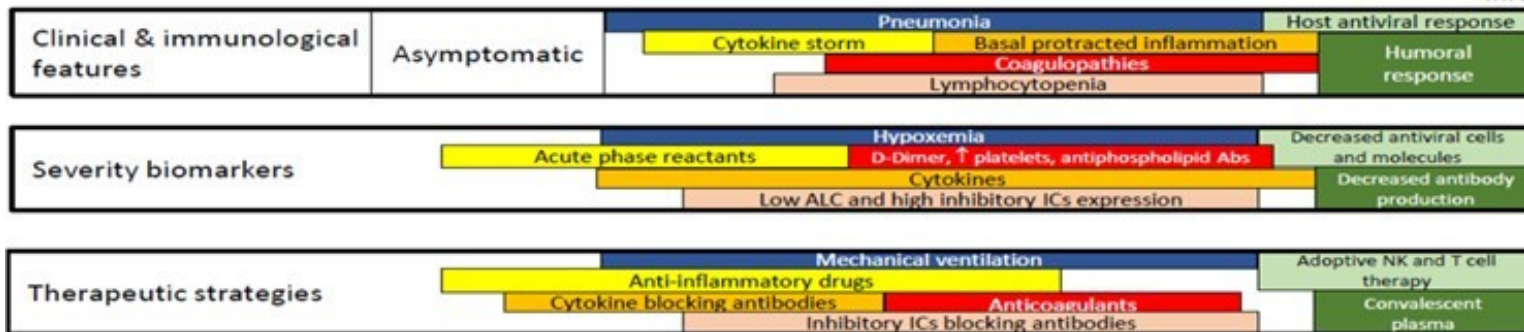
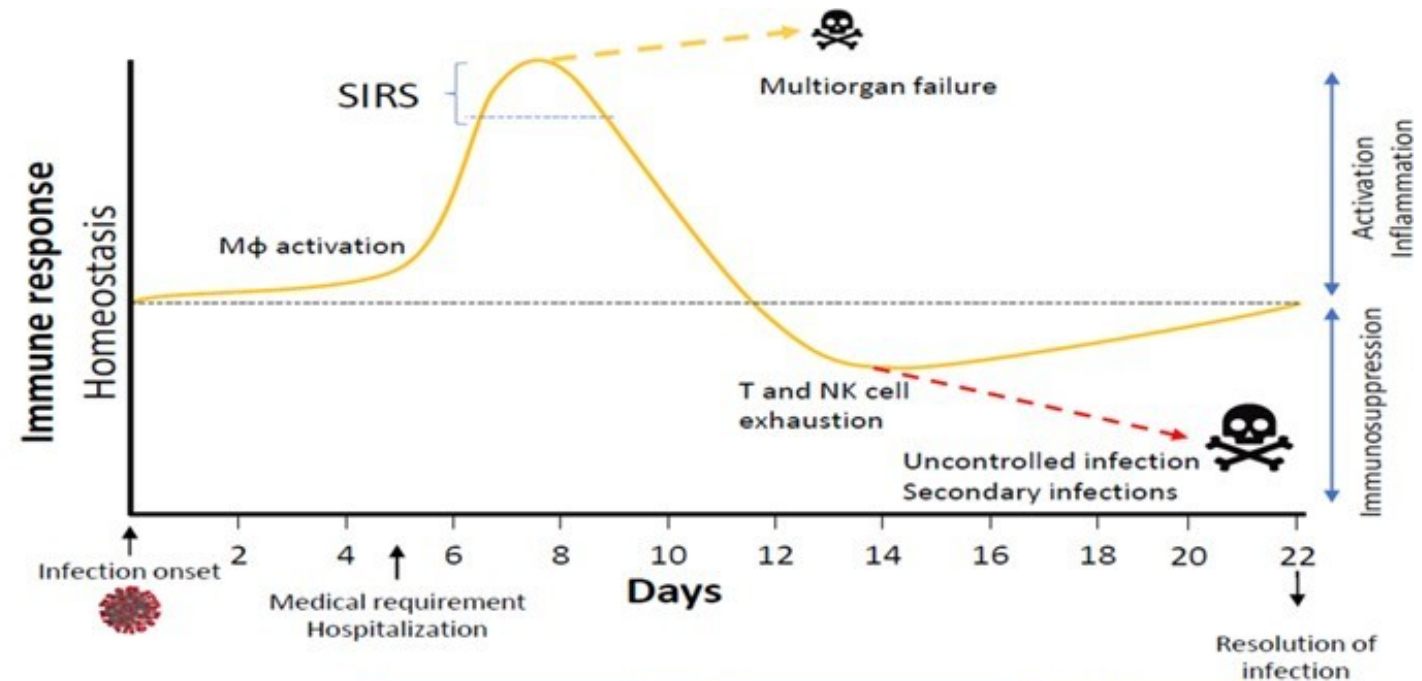
Primární SIRS

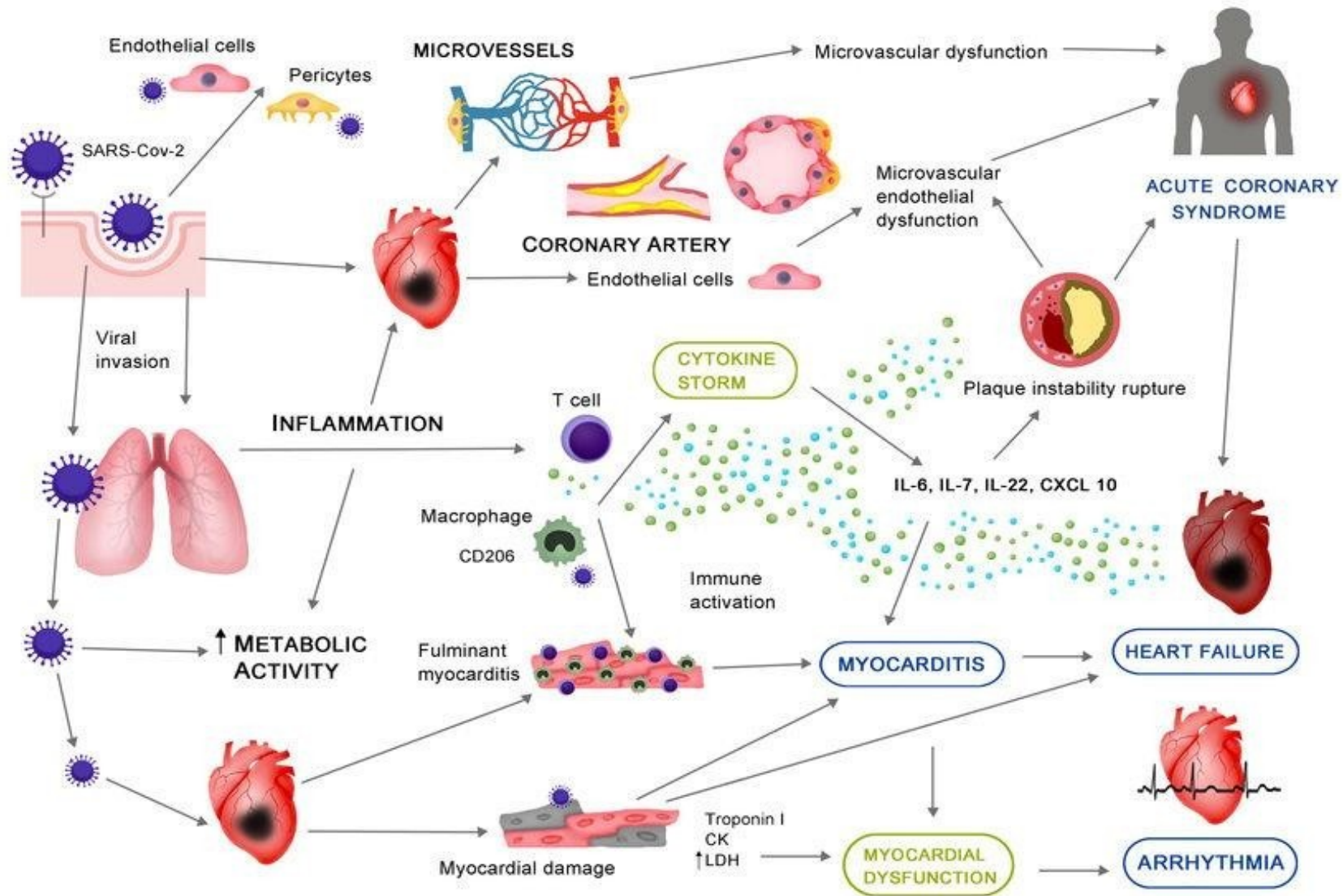
Sekundární SIRS

MODS



SIRS, MODS and Covid-19





Děkuji za pozornost

