

M U N I
M E D

Patofyziologie akutního vs. chronického zánětu, etiopatogeneze, důsledky, systémový zánět, SIRS, MODS

Julie Dobrovolná

Zánět definice I

- **Zánět (inflammatio)** je vývojem získaná reakce vyšších organismů na patogenní podněty fyzikální, chemické a biologické povahy, vyvolávající poškození tkáně.
- Základní mechanismy a principy zánětu jsou obdobné. Míra zapojení jednotlivých činitelů a projevy se pak v detailech liší podle intenzity reakce, vyvolávající příčiny, reaktivity organismu, lokalizace a časového průběhu patologické situace a podobně.

Zánět definice II

Zánět je **ustálený typ obranné a reparativní odpovědi organismu na poškození nebo vniknutí cizorodých látek**. Probíhá ve vaskularizovaných tkáních za zapojení imunitních mechanismů. Cílem je lokalizovat proces a zabránit jeho šíření, odstranit vyvolávající noxu a nevratně poškozené buňky, reparovat postiženou tkáň a obnovit její funkci.

V procesu zánětu se neuplatňují pouze imunitní systém a leukocyty. Je to složitý systém, ve kterém se zapojuje řada buněčných i humorálních složek. Komplexní reakce je řízena zejména celou řadou cytokinů. Zánětová odpověď musí být ohraničená a kontrolovaná, kromě pro-zánětových faktorů a stimulů se tedy uplatňuje i řada proti-zánětových.

Zánět

- Místní čtyři klasické projevy zánětu popsal římský lékař Cornelius Celsus ve 30. –50. letech n.l. a jsou to známé latinské termíny (**Celsovy lokální projevy zánětu**):
 - **rubor** = zarudnutí- dáno hyperemií v důsledku lokální vasodilatace
 - **calor** = zanícené místo je teplejší- dáno hyperemií a důsledku lokální vasodilatace
 - **dolor** = bolest - vliv kyselého pH algogenních látek (mediátory zánětu, látky uvolněné z rozpadlých buněk)
 - **tumor** = zduření, otok – vyvolání vazodilatací a zvýšením propustnosti cévní stěny
 - **functio laesa** = narušení funkce – poškození tkáně, funkční změny

Známky zánětu

5. znak (functio laesa) byl přidán později. Podle některých pramenů byl autorem Galenos (129 –201 n.l.), podle jiných to byl Virchow v 19. stol.

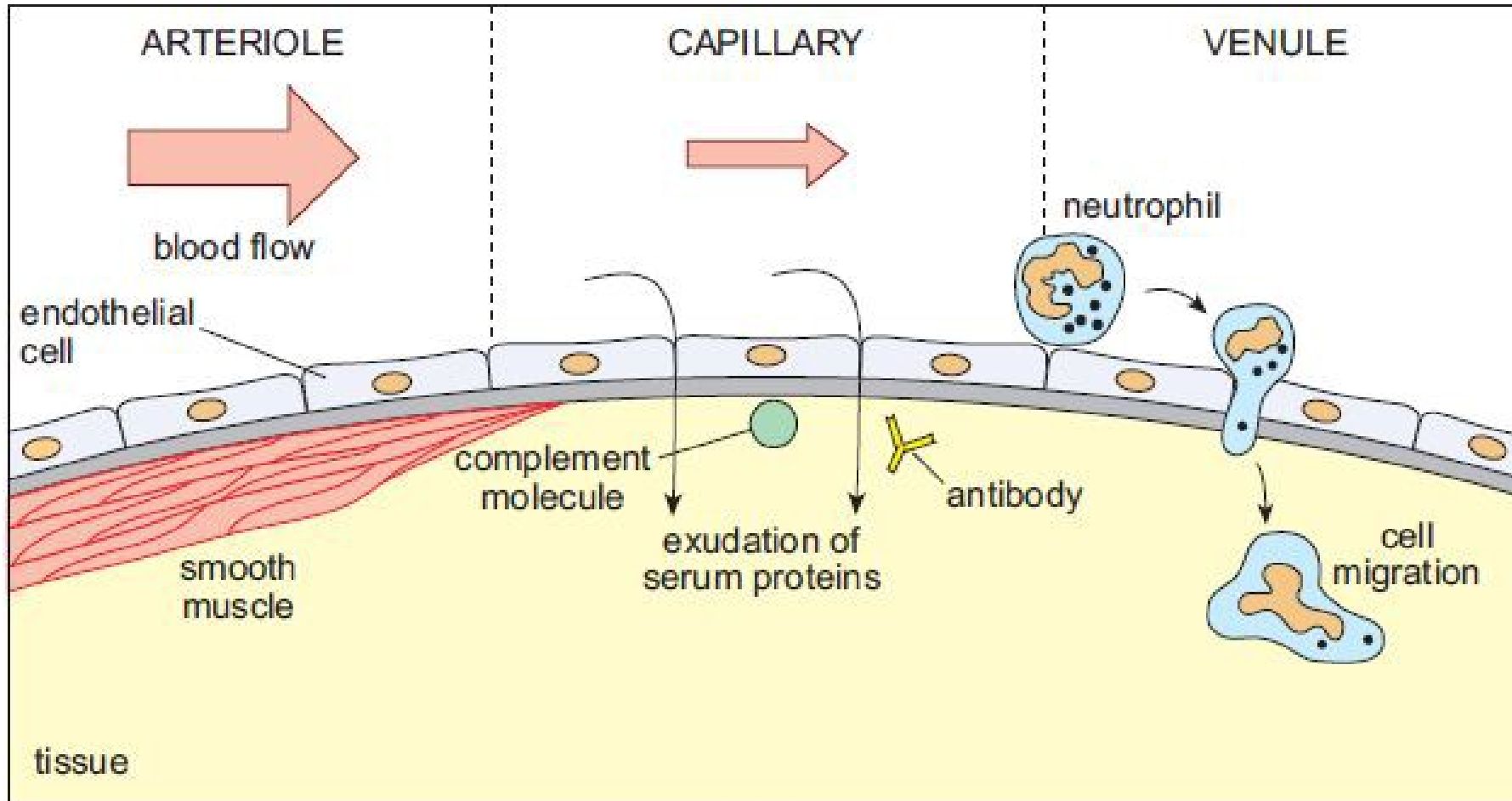
Znaky (hlavně 1. – 4.) viditelné či přiložením ruky zjistitelné změny postihující kůži, tedy zejména při povrchovém zánětu. Tyto základní charakteristiky však platí i pro záněty hluboké, kdy však jsou obtížněji zjistitelné.

Stádia zánětu

1. **Stadium alterace** - hyperémie v důsledku rozšíření arteriol a přeplnění kapilár krví, jejichž stěna se stává propustnou pro nebuněčné i buněčné součásti krve (viz následující stadium)
2. **Stadium exsudace a infiltrace** –zvýšený průtok krve s prostupem intravazální tekutiny a buněčných elementů do intersticia
3. **Stadium proliferace (reparace)**
 - jde převážně o záležitost epitelu, endotelu, fibroblastů a jejich metabolické činnosti

Smyslem proliferace je obnova poškozených složek tkáně. Ne vždy je ale obnova úplná a účelná. Důsledkem je např. i tvorba granulomů, které jsou znakem chronických zánětů. Viz též patofyziologie hojení ran.

Stádia zánětu



Systemová reakce na zánět

Zánět může být **lokální** nebo se může jednat o **systemovou zánětovou odpověď (SIRS – viz dále)**. I v případě lokálního zánětu však reaguje organismus na místní změny celkovou odezvou. Lymfokiny uvolňované lymfocyty a makrofágy (např. IL 1, 6, prostacykliny a prostaglandiny) působí na stresovou osu HPA (CNS –CRH –ACTH –kortikoidy) a převádí tak i lokální zánět do celotělové obecné stresové reakce. Zánět je tedy stresorem.

Horečka je další příznak, který se objevuje současně s lokálními znaky zánětu. Třebaže horečka je vyvolávána mnoha příčinami, konečná dráha je vždy zprostředkována uvolněním endogenních pyrogenů (zejména z makrofágů a neutrofilních granulocytů). Ty působí na termoregulační centrum v hypotalamu, kde je tělový „termostat“ nastaven na vyšší produkci tepla (horečku).

Horečka je nejen pouhý symptom, ale zároveň velmi efektivní obranný mechanismus, který zvyšuje počet periferních leukocytů, výkonnost fagocytózy, tvorbu protilátek, cytotoxické působení T-lymfocytů apod.

Systemová reakce na zánět

Zánětlivý proces zároveň stimuluje kostní dřeň s následným zvýšením počtu leukocytů v krvi – leukocytózou (15 000 - 25 000 leukocytů v 1 μ l).

- Dochází dále ke změně spektra některých proteinů krevní plazmy, včetně objevení se nových, jako je CRP (C-reaktivní protein). Stoupá dále množství imunoglobulinů (oproti normě) zároveň s urychlením sedimentace erytrocytů (narušená tzv. suspenzní stabilita krve).
- Změněny jsou též hladiny některých kovů krevní plasmy. Např. vyšší hladina Cu, nižší Zn a Fe.
- Zároveň je lokální zánět často provázen nesnadno definovatelnými příznaky jako je neklid, nechutenství spolu s různým stupněm snížení fyzické i psychické výkonnosti až k neschopnosti.
- Některé tyto projevy jsou ve spojitosti se změnami v krvi a v endokrinních funkcích, příčiny některých dalších jsou však dosud nejasné.

SIRS = systemic inflammatory response syndrome

V případě SIRS není v těle žádné ložisko infekce. Provokující faktor zánětu je v organismu systémově. Pokud se ložisko infekce najde, nejedná se o SIRS, ale jde o sepsi.

SIRS: vysoké koncentrace mediátorů zánětu v krvi, v celém systému aktivován endotel spolu s makrofágy a neutrofily, generalizovaná dysfunkce endotelu

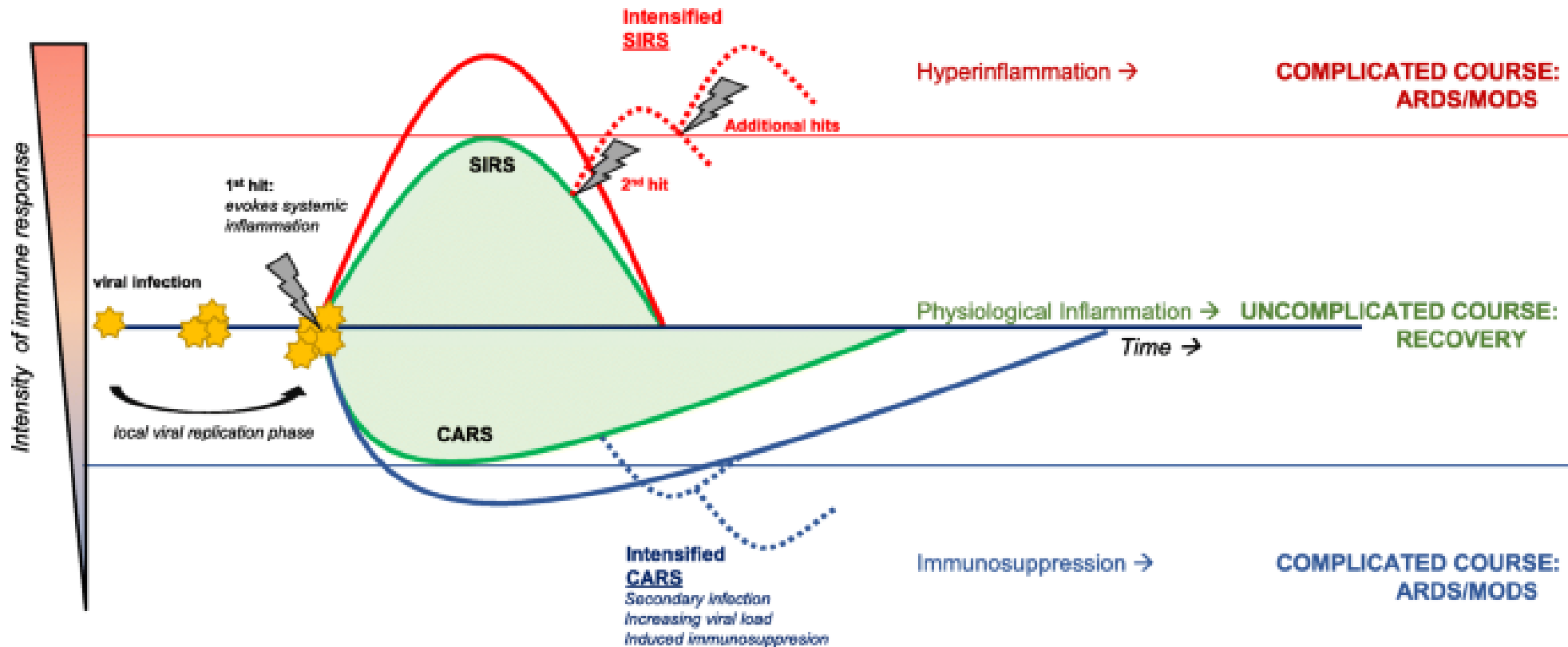
Příčinou může být těžké trauma, akutní pankreatitida, či stav po vyléčeném šoku.

Deregulovaný systémový zánět vyvolává nežádoucí hemodynamické změny: systémová vazodilatace, deprese myokardu, postižení mikrocirkulace s únikem tekutiny do intersticia a následně intersticiální otok, tvorba mikrotrombů

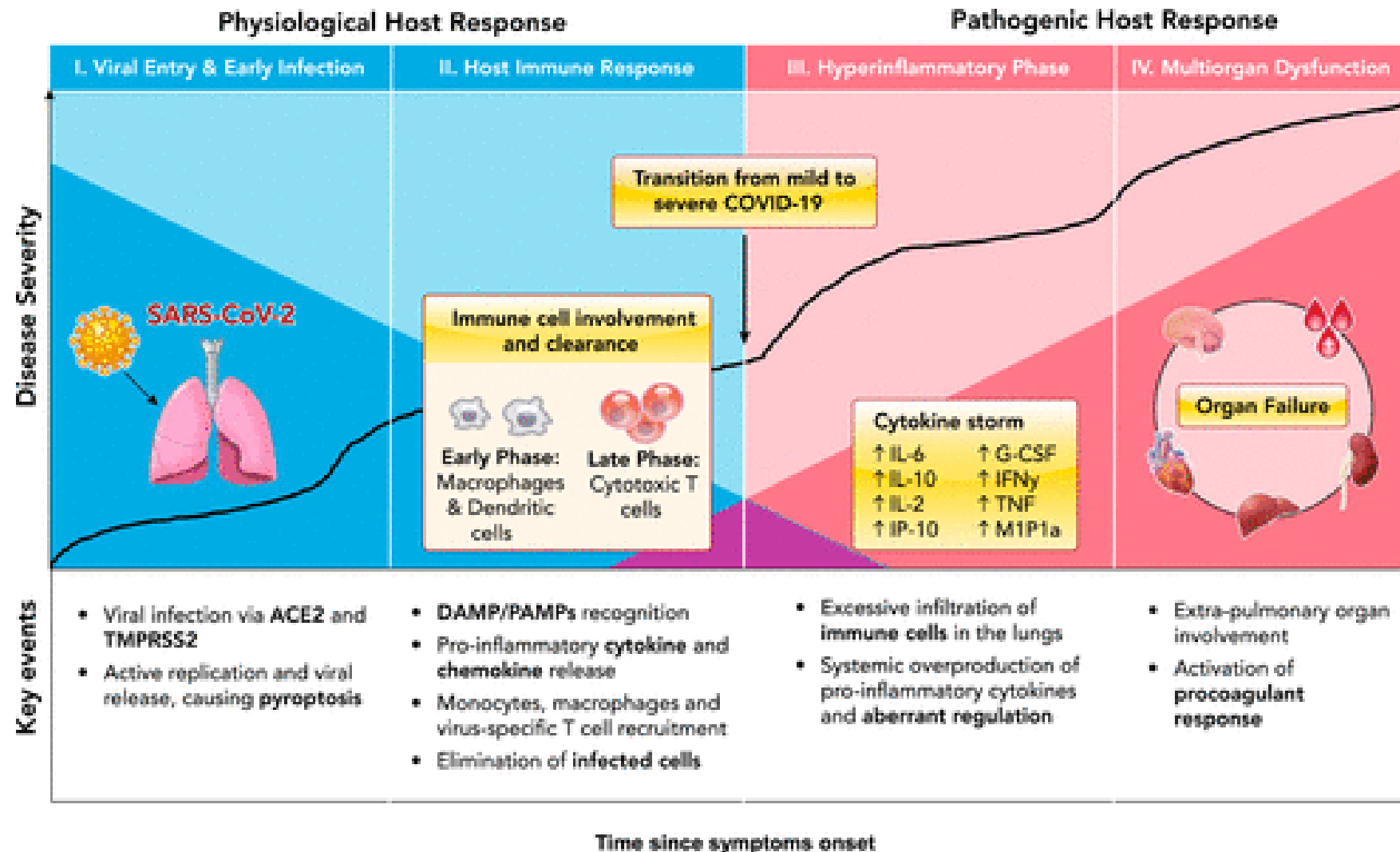
Klinické příznaky SIRS: tělesná teplota vyšší než 38 °C nebo nižší než 36 °C, tepová frekvence vyšší než 90 tepů/min, frekvence dýchání vyšší než 20/min, počet leukocytů více než 12 000/ μ l nebo méně než 4 000/ μ l krve

SIRS a Covid-19

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



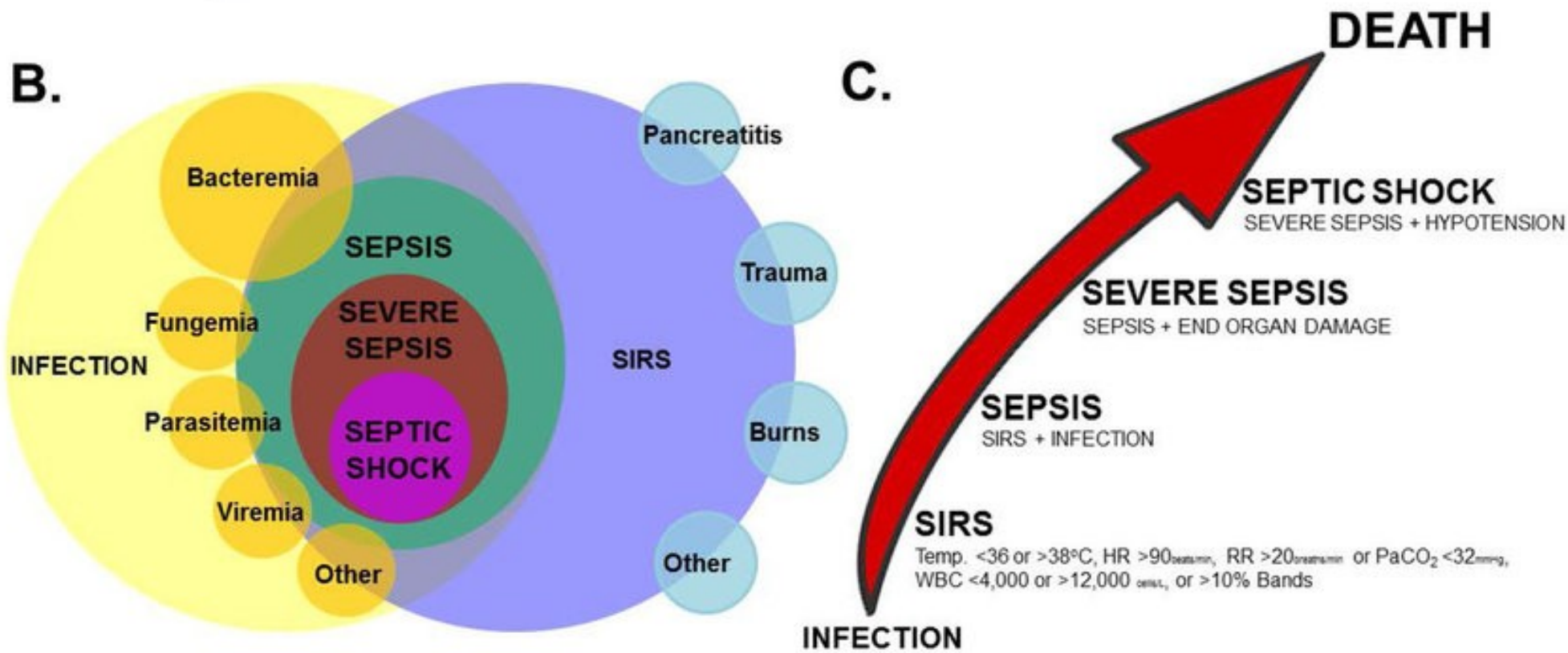
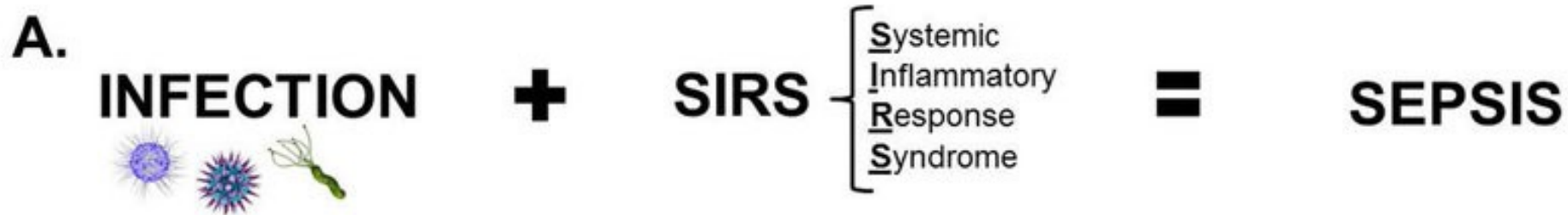
Patogeneze Covid-19 – klíčové události



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



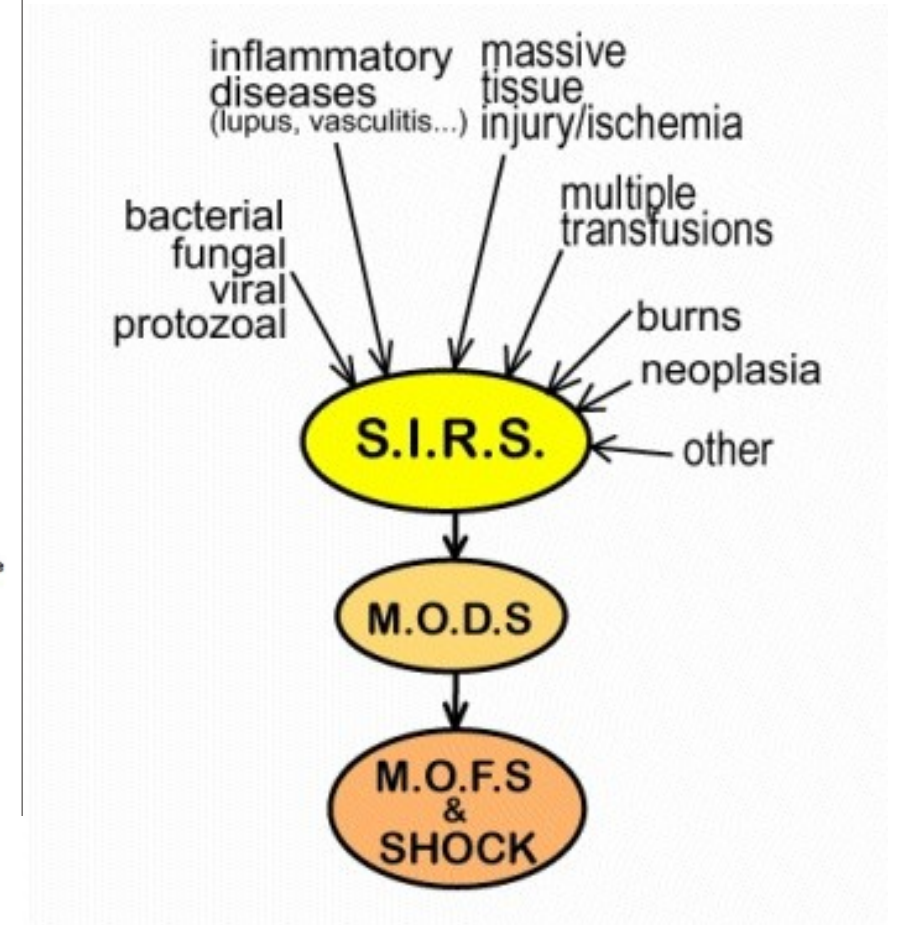
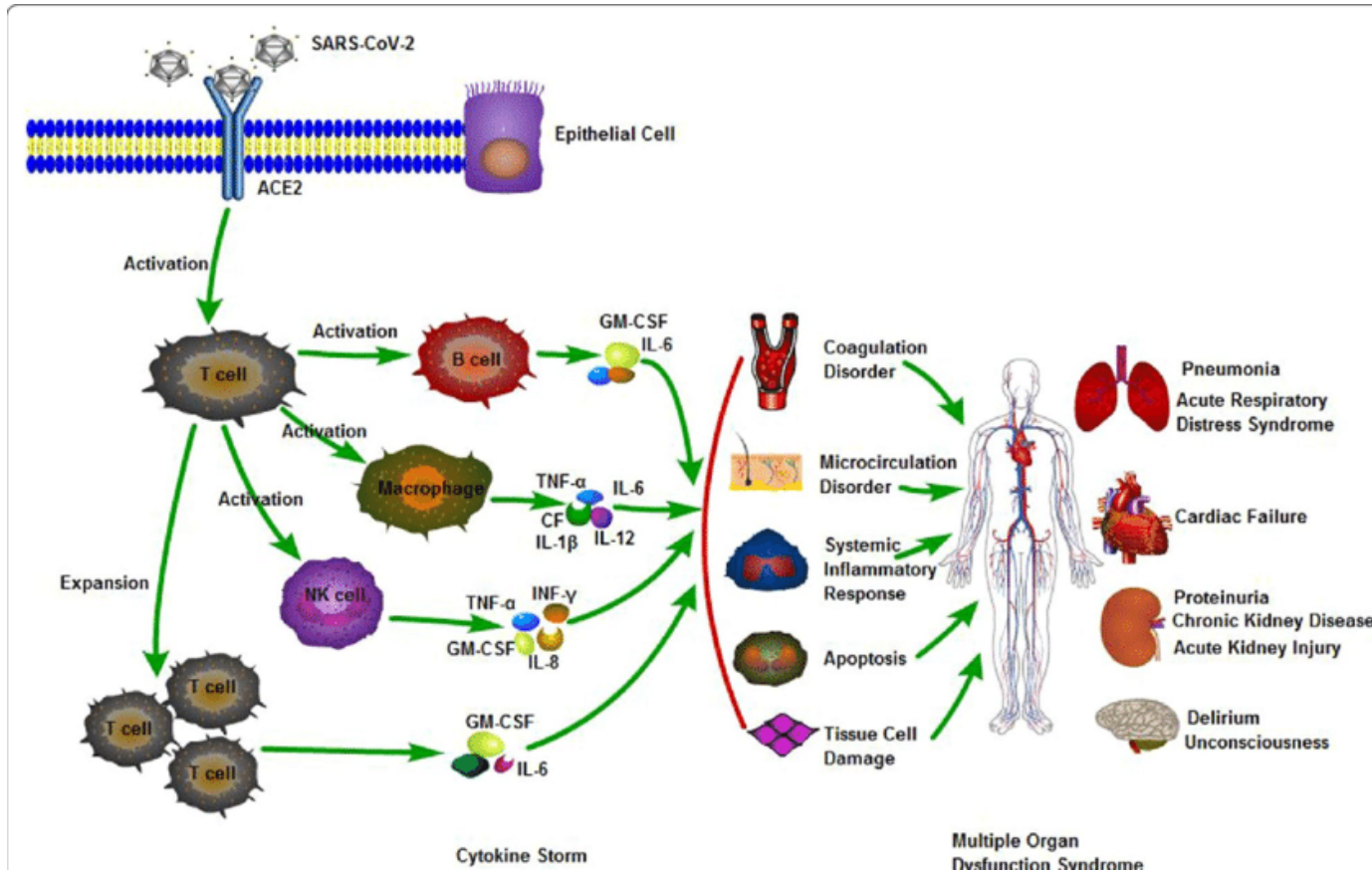
Septický SIRS

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

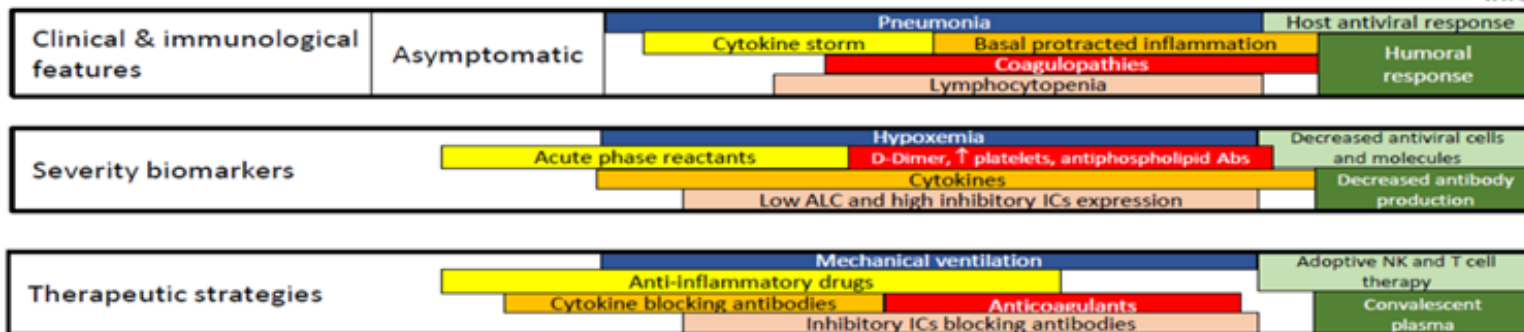
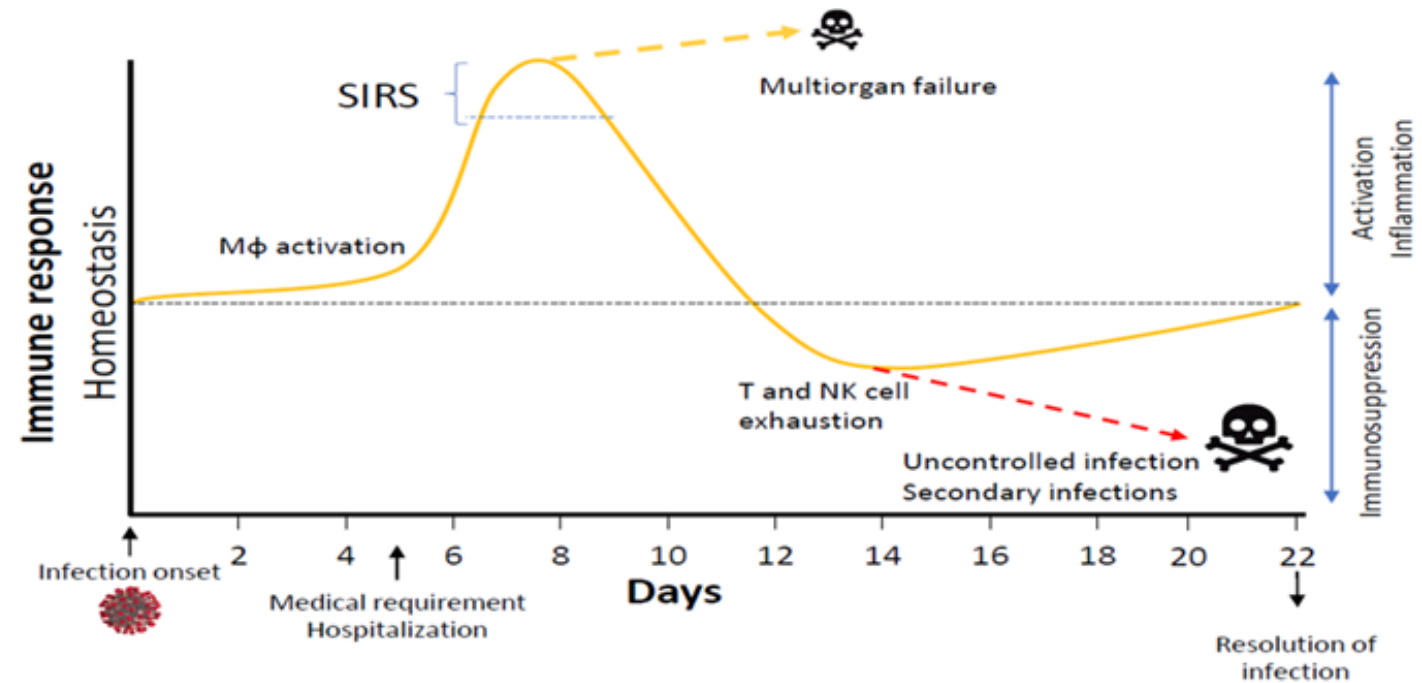
Primární SIRS

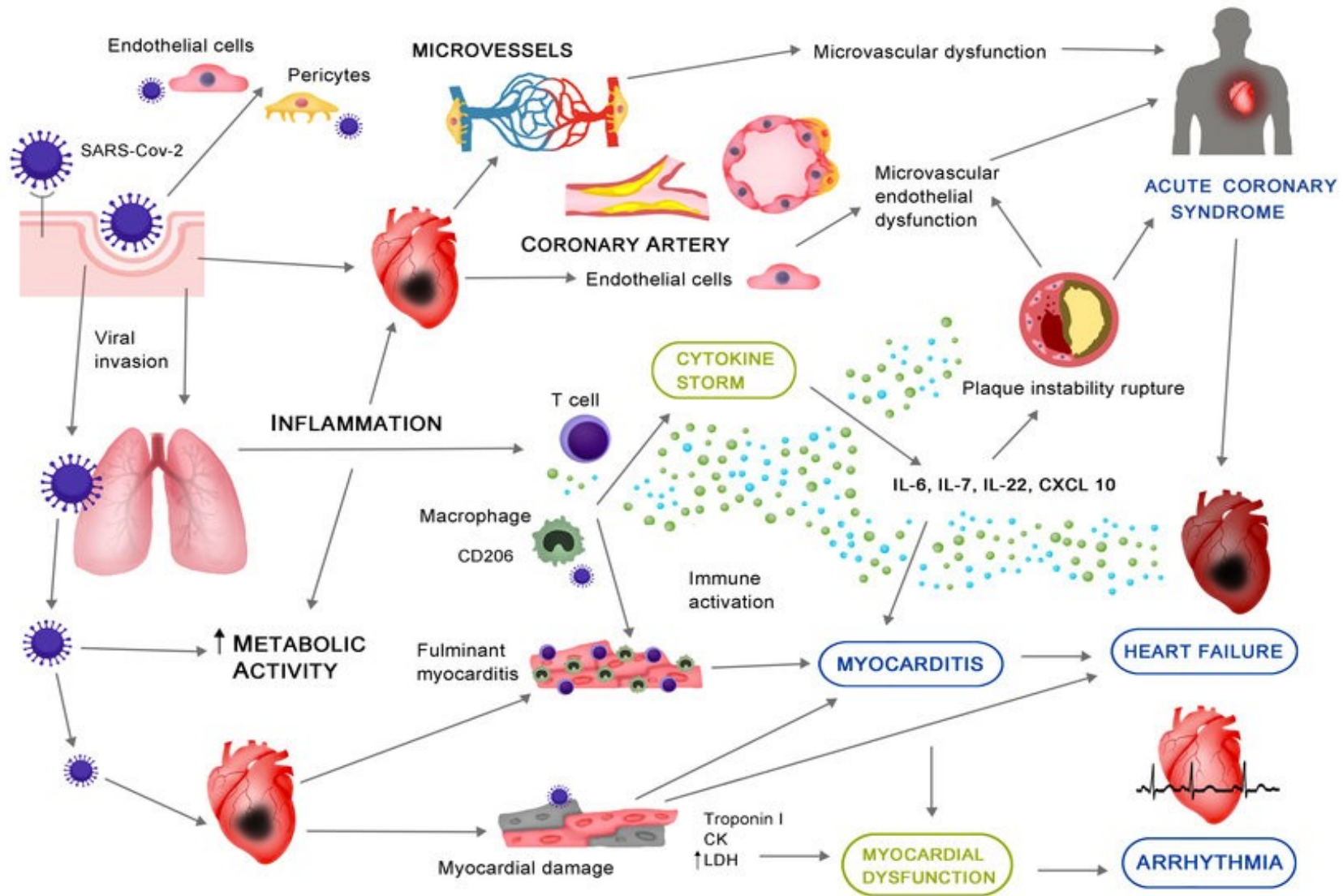
Sekundární SIRS

MODS



SIRS, MODS and Covid-19





Typy imunitní odpovědi

□ **Vrozená (neadaptivní) imunita**

první linie imunitní odpovědi

spoléhá na mechanismy, které existují před infekcí

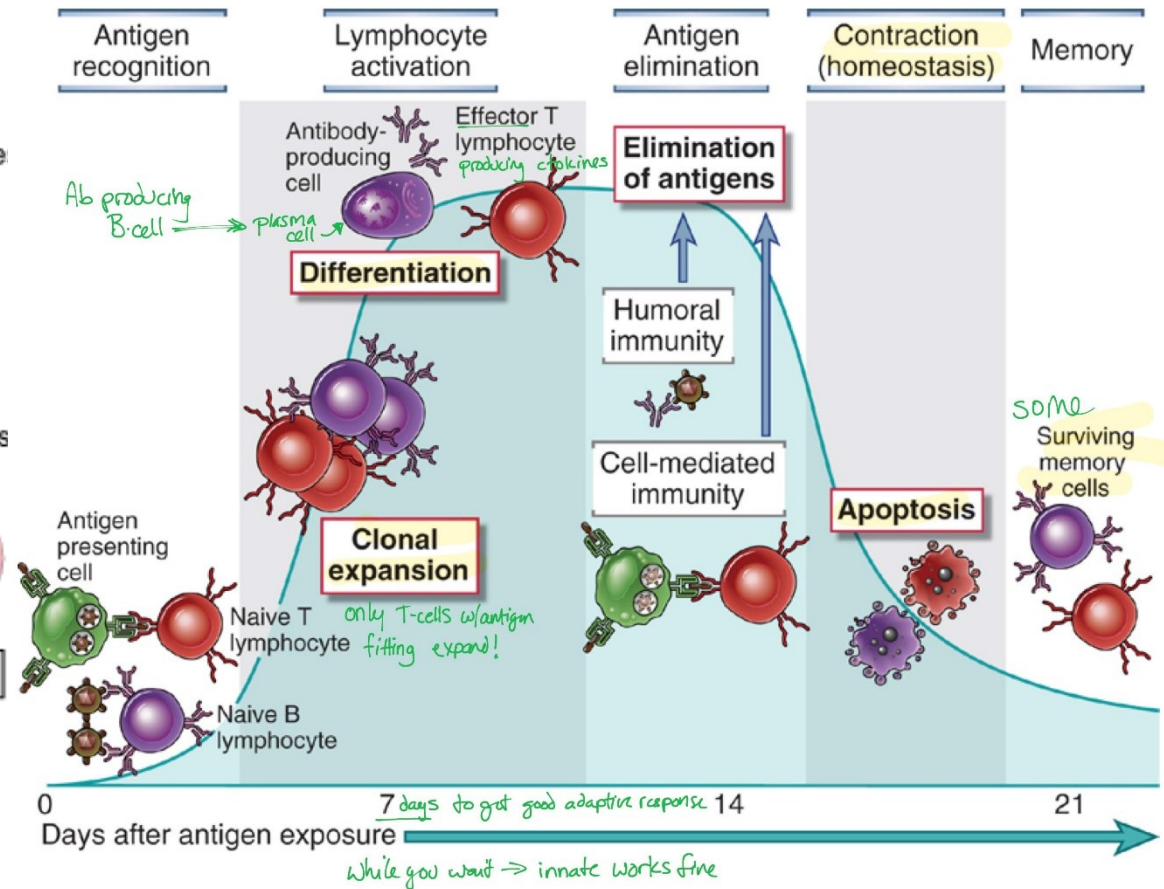
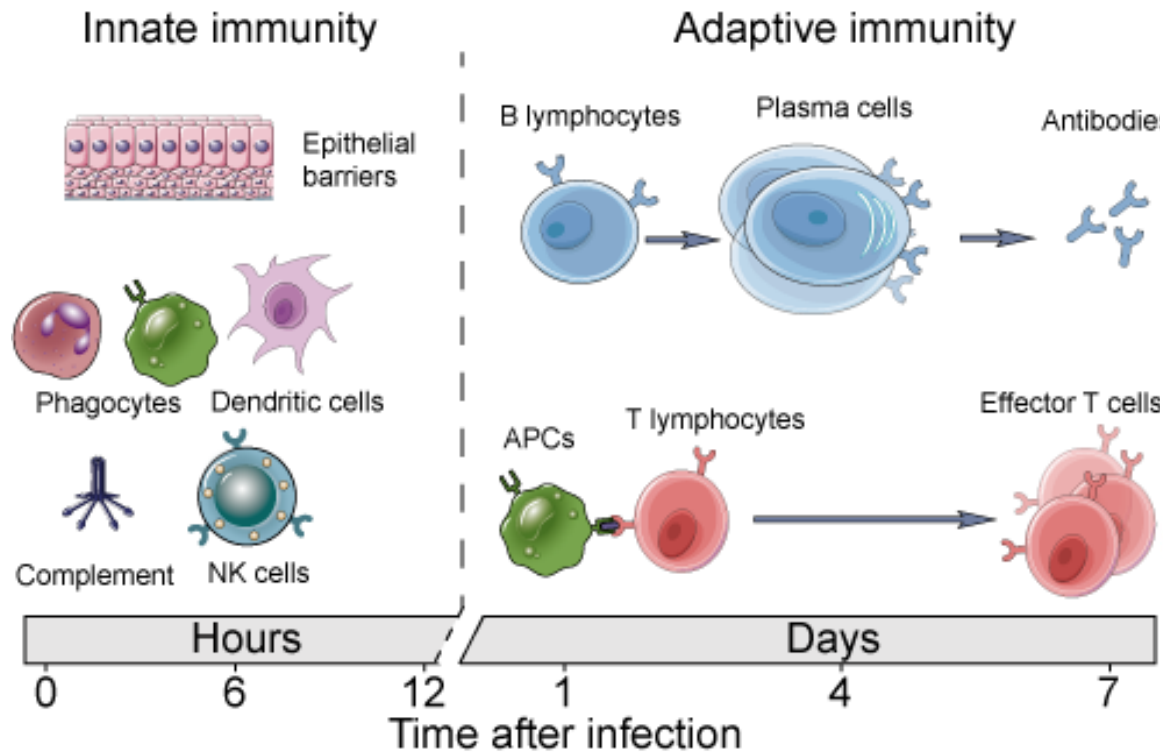
□ **Získaná (adaptivní) imunita**

Druhá linie odpovědi (pokud selže vrozená imunita)

spoléhá na mechanismy zahrnující buněčnou paměť

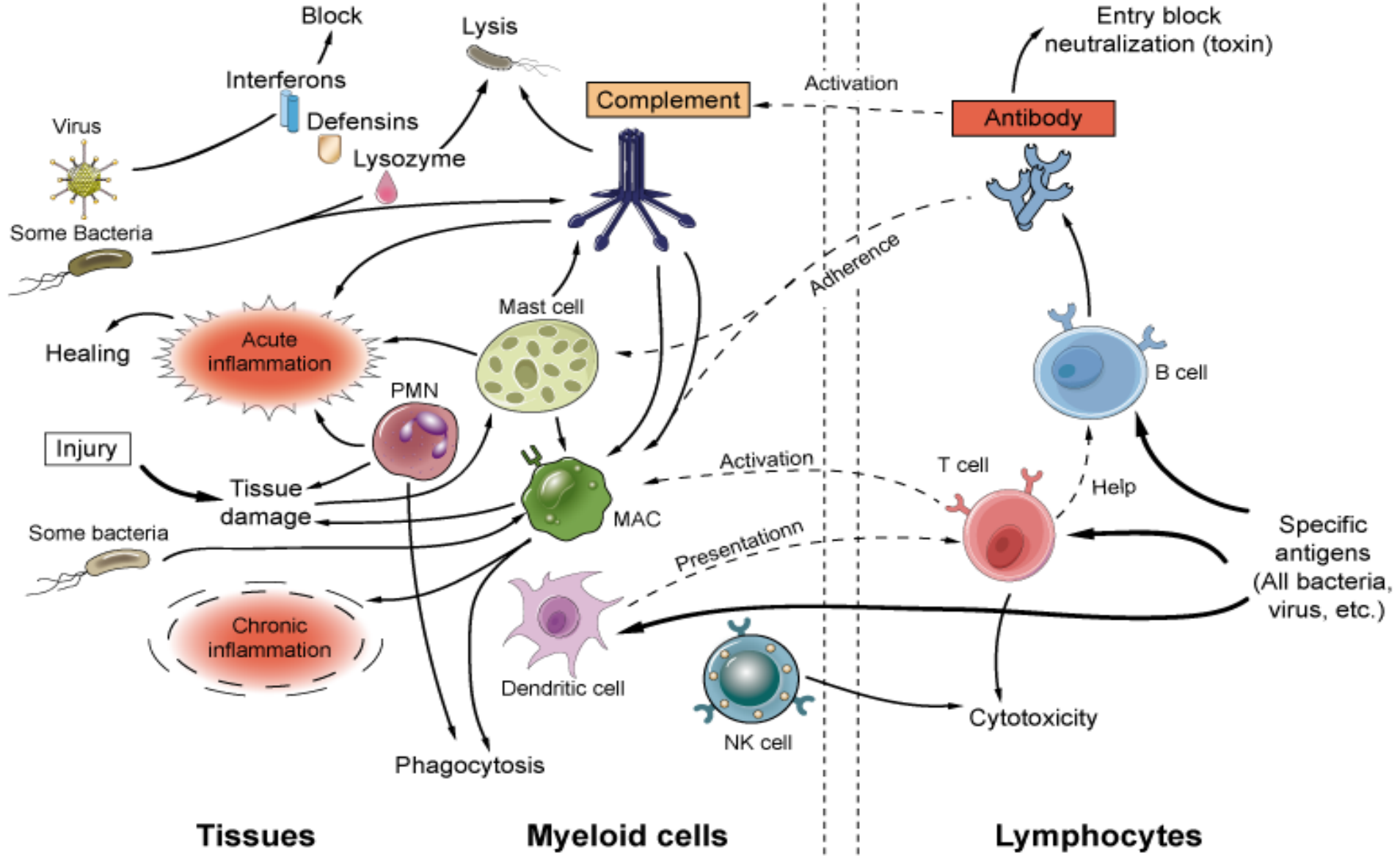
klíčové T- a B- lymfocyty

Časový průběh



Innate immunity

Adaptive immunity

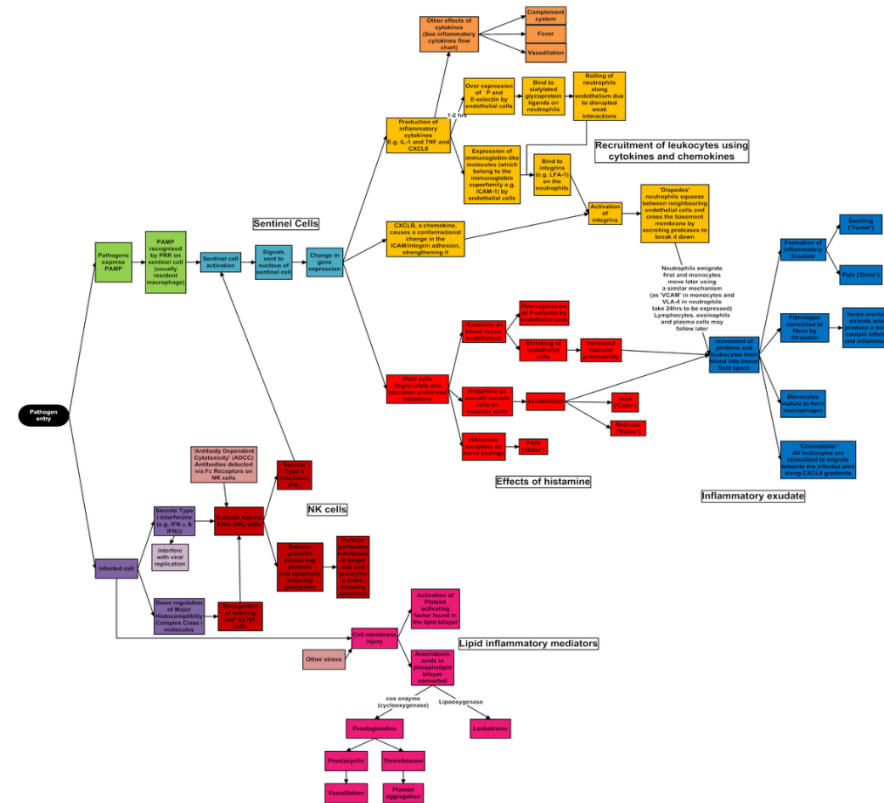


Vrozená imunita

- 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



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

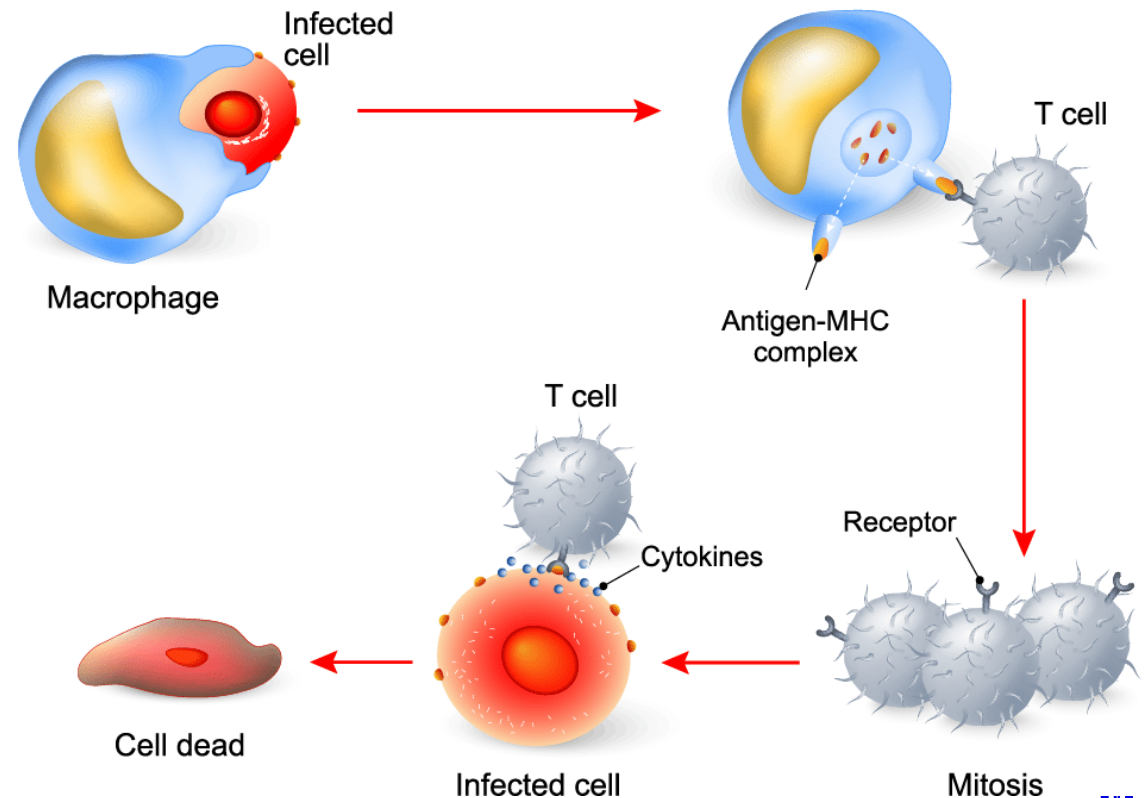
Humorální imunitní odpověď (HIR)

B-lymfocyty

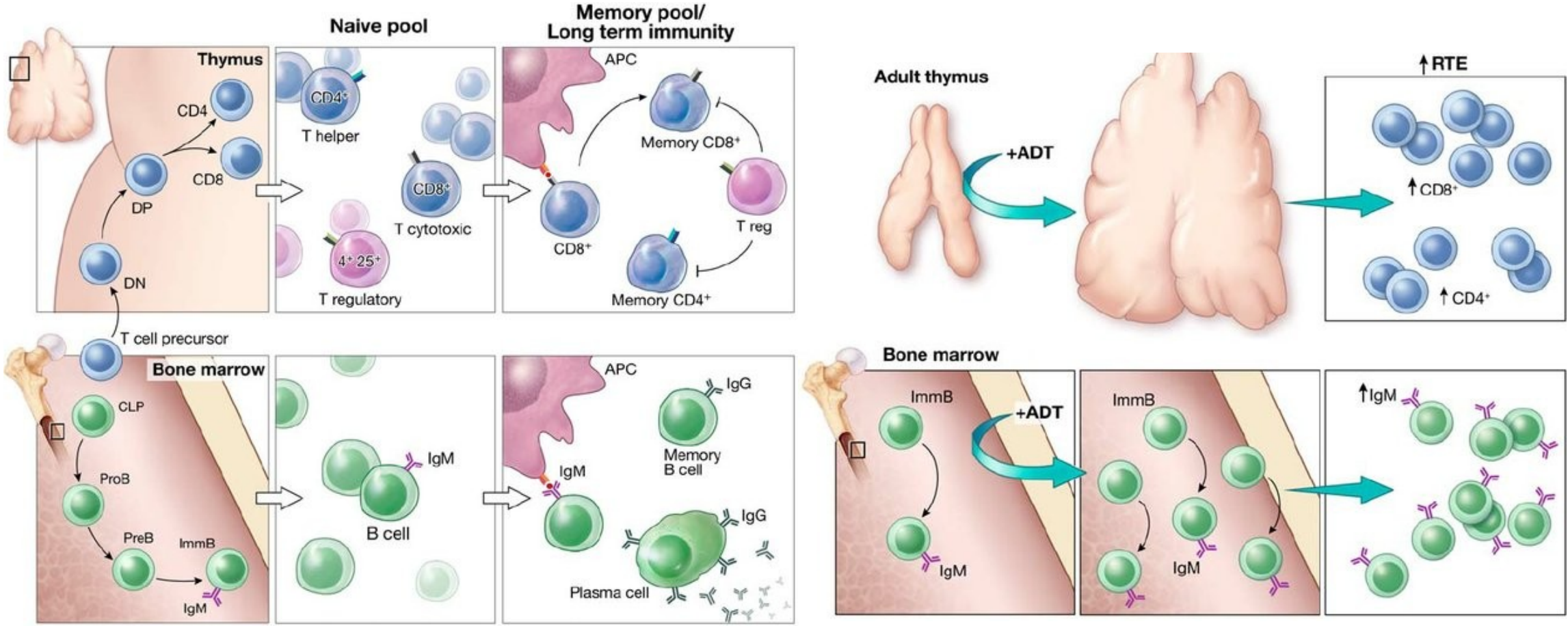
zprostředkovaná protilátkami

Eliminace intracelulárních mikrobů či jejich toxinů

IMMUNE RESPONSE



Adaptivní imunita - mechanismy



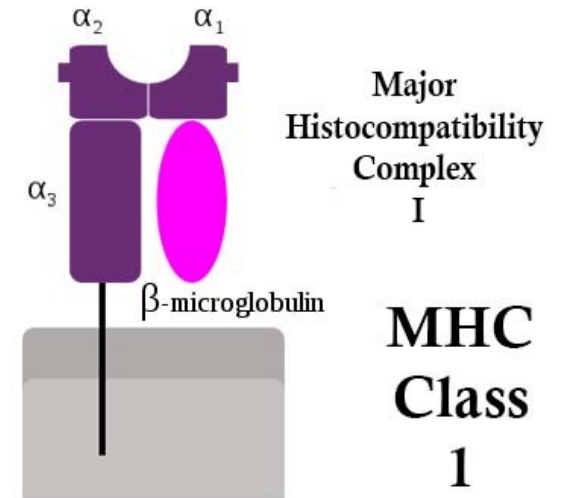
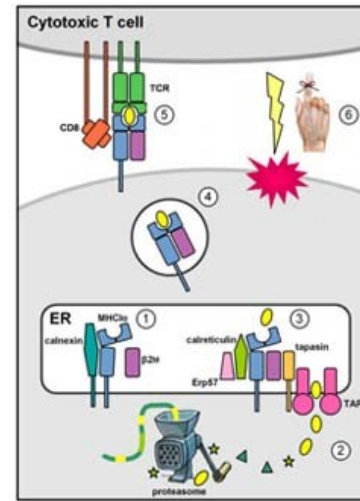
MHC

- **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 nanесeny 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 kyselými enzymy štěpí vychytný 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.

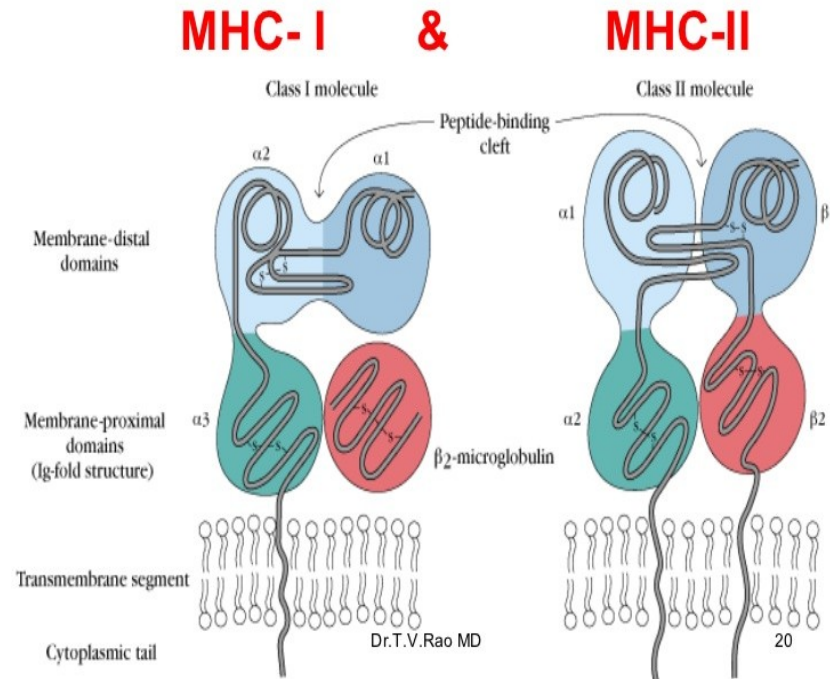
Funkce MHC II

- Proteiny MHC třídy I jsou kódovány geny HLA-A, HLA-B a HLA-C kódujícími molekuly 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 $\beta 2$.

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.

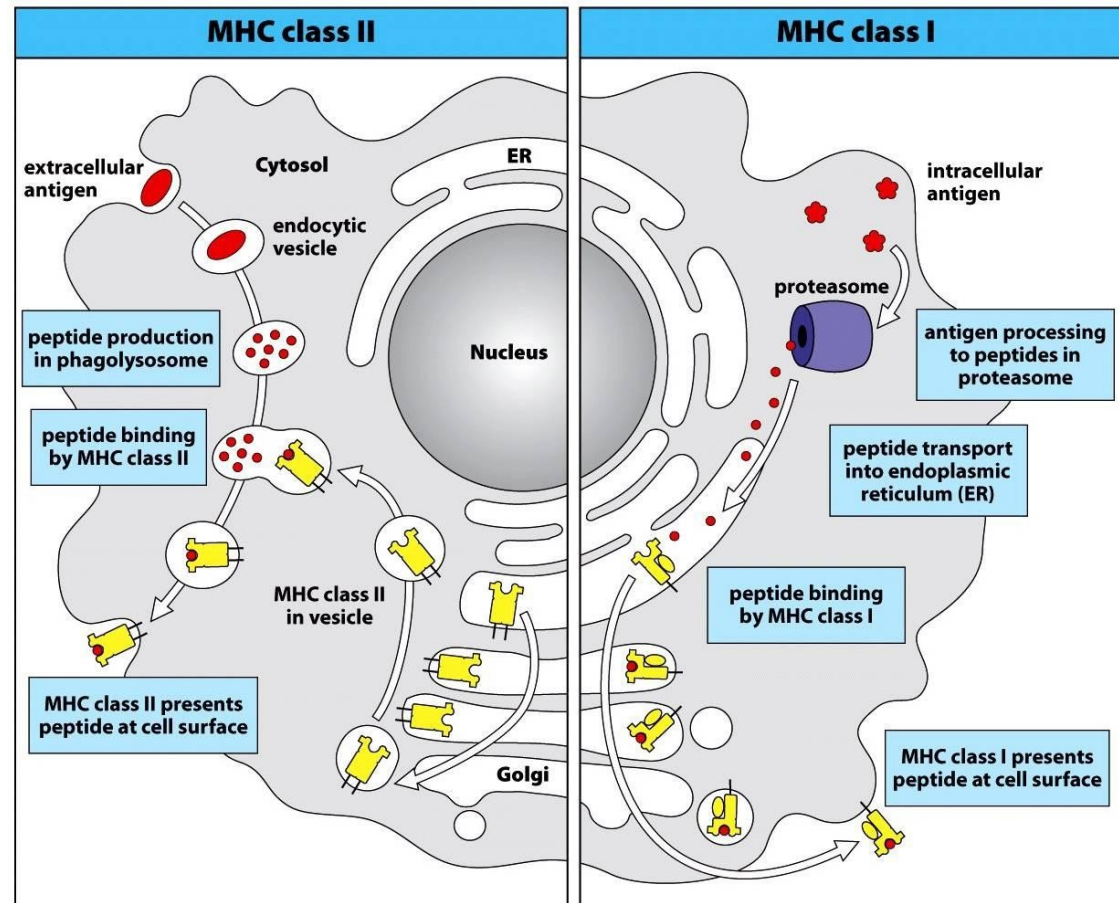
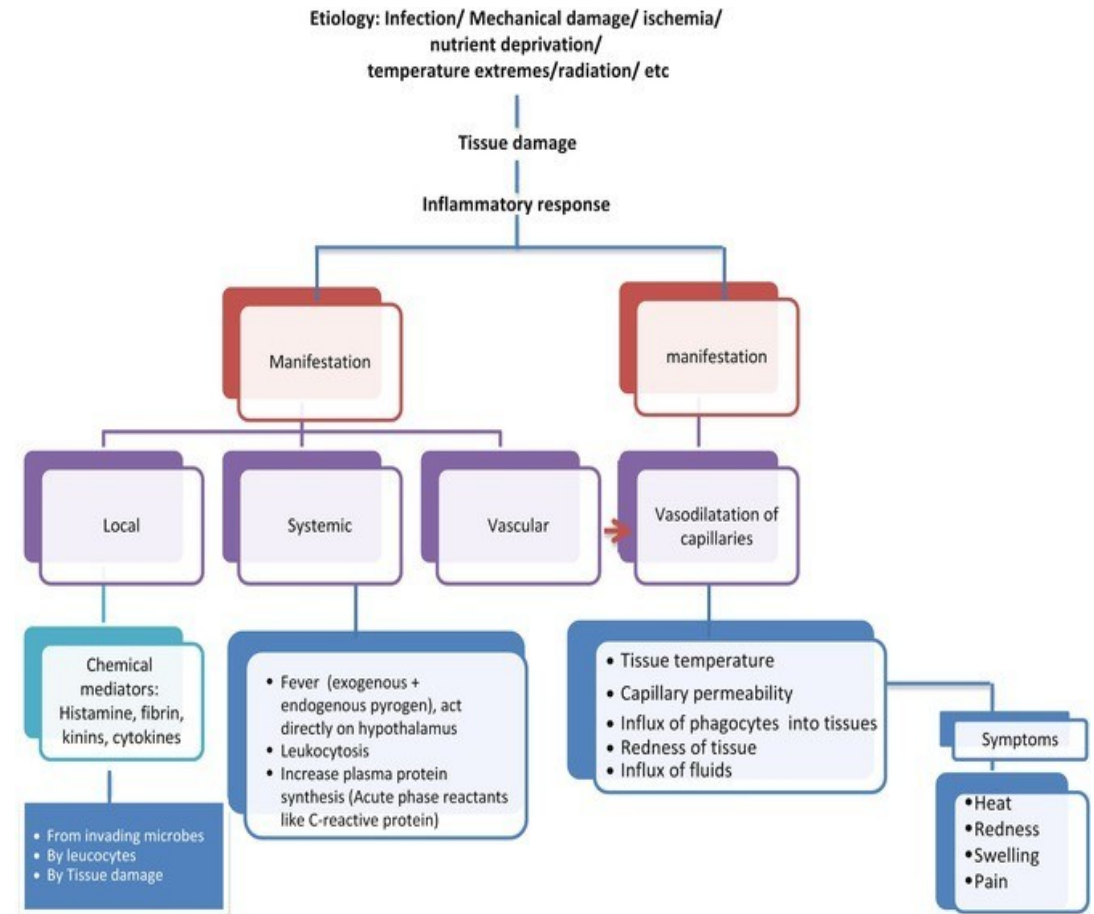
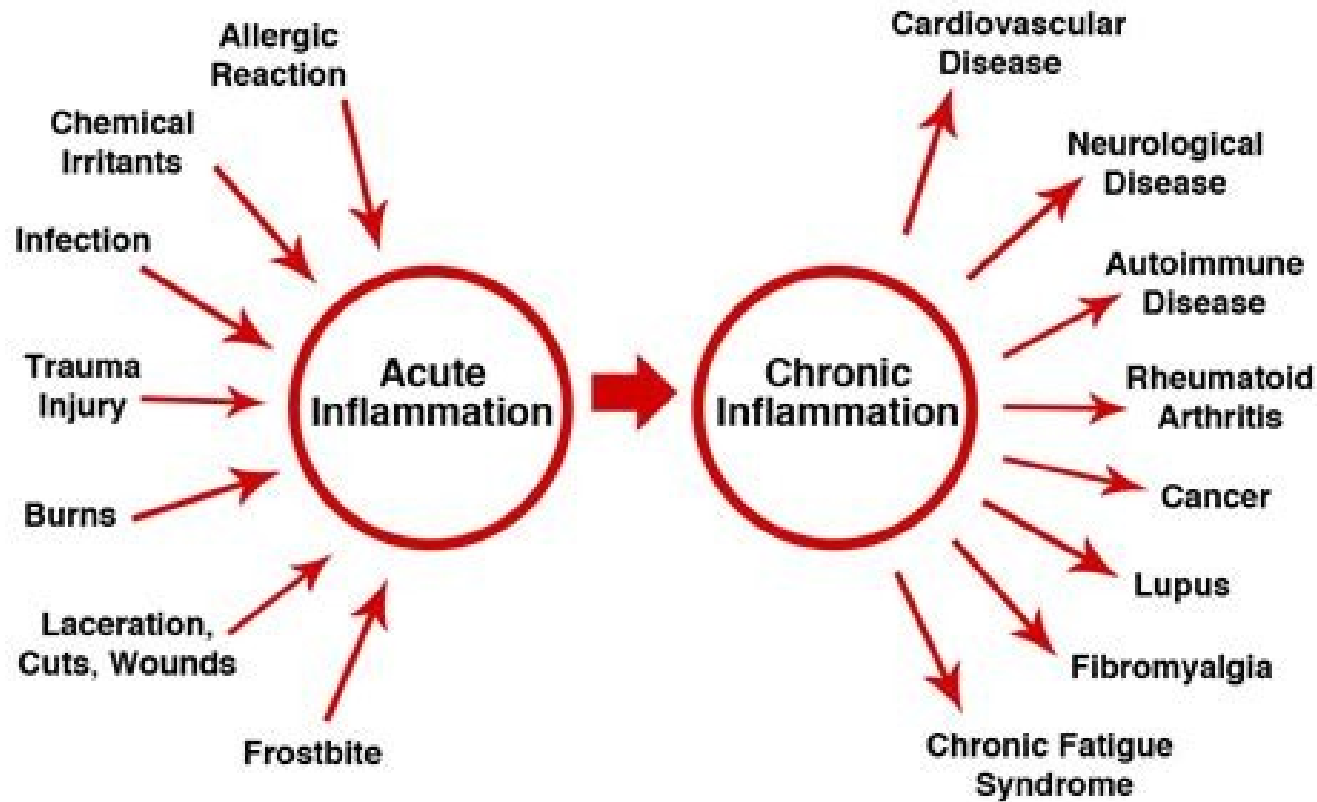


Figure 5.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Zánět

Acute Vs. Chronic Inflammation



Chronický zánět

□ příčiny:

- perzistující infekce / prolongovaná expozice iritantům (intracelulární agens - TBC)
- opakované akutní záněty (otitis, rhinitis, sinusitis)
- primárně chronický zánět – nízké virulentní agens, sterilní zánět (silikóza)
- autoimunitní záněty (revmatoidní artritida, glomerulonefritida, scleroderma multiplex)

Chronický zánět

- chronické zánětlivé buňky (kulatobuněčný infiltrát)
 - lymfocyty (T a B), plazmatické buňky
 - eozinofily – paraziti, alergie
 - monocyty / makrofágy
- B-lymfocyty → plazmatické buňky (Ig)
- NK buňky
- „speciální“ monocyty / makrofágy
 - siderofágy, zrněčkové buňky, mukofágy
 - produkce PDGF, ... → fibróza
- atrofický x hypertrofický (polypoidní) charakter

Morfologická klasifikace zánětu

- 1. alterativní
- 2. exsudativní
 - 2a. serózní
 - 2b. fibrinózní
 - 2c. hnisavý
 - 2d. gangrenózní
 - 2e. nehnisavý
- 3. proliferativní (fibroproduktivní)
 - výraznější vazivová komponenta (kolagen)
 - primární (vzácné) x sekundární (cholecystitis)
 - fibromatózy (?) x reparace zánětu / numerické atrofie

Morfologická klasifikace zánětu

- 2a. serózní
 - excesivní akumulace tekutiny, málo proteinů
 - serózní blány – iniciální fáze zánětu, výpotek (event. serofibrinózní)
 - kůže - kožní puchýř (viry)
 - sliznice - katarální – hlen na erytematózní sliznici – larynx + folikulární katar
 - intersticiium – urticaria kůže

Morfologická klasifikace zánětu

2b. fibrinózní

vyšší permeabilita - exsudace fibrinogenu -> fibrin

serózní blány - perikarditis (cor villosum, cor hirsutum - "hairy" heart), pleuritis

kůže a sliznice - tvorba pseudomembrán

fibrin, nekrotická kůže/sliznice, etiologické agens, leukocyty

krupózní - lobární pneumonie – *Str. pneumoniae*

difterický - difteria - *Corynebacterium*, bacilární dysenterie – *Shigella spp.*, postATB

kolitida - *Cl. difficile*

přískvarový (escharotický) – nekrotizující tracheitis (chřipka)

intersticiium – revmatická horečka

fibrinolýza → rezoluce

organizace → fibróza → jizva, srůsty

obliterující bronchiolitis, karnifikace plic

ulcerace → granulační tkáň → jizvení → reepitelizace

- 2c. hnisavý (purulentní)
 - akumulace neutrofilů - hnis
 - pyogenní bakterie – *Staphylococci, Streptococci*
- kůže – pustulózní záněty (impetigo)
- sliznice – hnisavá nasofaryngitis, amygdalitis
- serózní blány - akumulace hnisu - empyém
 - žlučník, hrudní dutina, ...
- intersticiální
 - flegmóna – difúzní (streptokoky), apendix, žlučník
 - absces - ohraničený
 - akutní – ohraničení okolní tkání
 - chronický – ohraničení pyogenní membránou, pseudox.
 - pseudoabsces – hnis v lumen dutého orgánu (epitel)
 - vznik hnisavé píštěle

- komplikace hnisavého zánětu
- bakteremie
 - ! bezpříznaková !
 - vznik sekundární zánětlivého ložiska (endokarditis, meningitis)
- sepse = masivní bakteremie
 - septická horečka, aktivace sleziny, septický šok
- tromboflebitis
 - sekundární zánět žilní stěny s následnou trombózou - embolie
 - pyemie - hematogenní abscesy (infikovaný infarkt)
- lymfangiitis, lymfadenitis

- 2d. gangrenózní

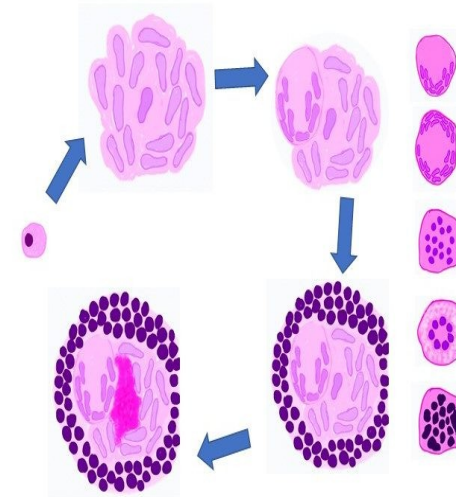
- povrchová zánětlivá nekróza – vřed (kůže, žaludek)
- apendicitis, cholecystitis – riziko perforace – peritonitis
- nekrotizující fasciitis

- 2e. nehnisavý

- kulatobuněčný infiltrát
- povrchové – chronická gastritis
- intersticiální – myokarditis, intersticiální pneumonie, hepatitis, sialoadenitis u průšnic

Granulomatózní zánět

- distinktivní typ chronického zánětu
- typ IV opožděná buněčná reakce
- granulomy - agregáty aktivovaných makrofágů → epiteloidní buňky → obrovské mnohojaderné buňky (Langhansova typu x typu z cizích těles) = specifická granulační tkáň
- + lymfocytární lem
- NE eliminace agens ale opouzdření / ohraničení
- intracelulární agens (TBC) x inertní cizí materiál



Granulomatózní záněť

- 1. Bakterie
 - TBC**
 - lepra
 - syfilis (3. stádium - gumma)
- 2. Paraziti + mykózy
- 3. Anorganické kovy či prach
 - silikóza
 - berylióza
- 4. Cizí materiál
 - krystaly cholesterolu, šicí materiál (Schlofferův „tumor“), prsní implantáty, vaskulární grafty
- 5. Idiopatické záněty
 - sarkoidóza, Wegenerova granulomatóza, M. Crohn**

Tuberkulóza

1. TBC uzel – proliferativní

- Ma: šedobílý, tuhý, 1-2 mm (miliium) → centrální měkká žlutá kaseózní nekróza → kalcifikace
- Mi: centrální kaseózní nekróza (amorfní homogenní + karyorektický poprašek) + makrofágy → epiteloidní buňky → obrovské mnohojaderné buňky Langhansova typu + lymfocytární lem
- kolikvace (neutrofily) – akutní kaverna

2. TBC exsudát

- serofibrinózní, makrofágy

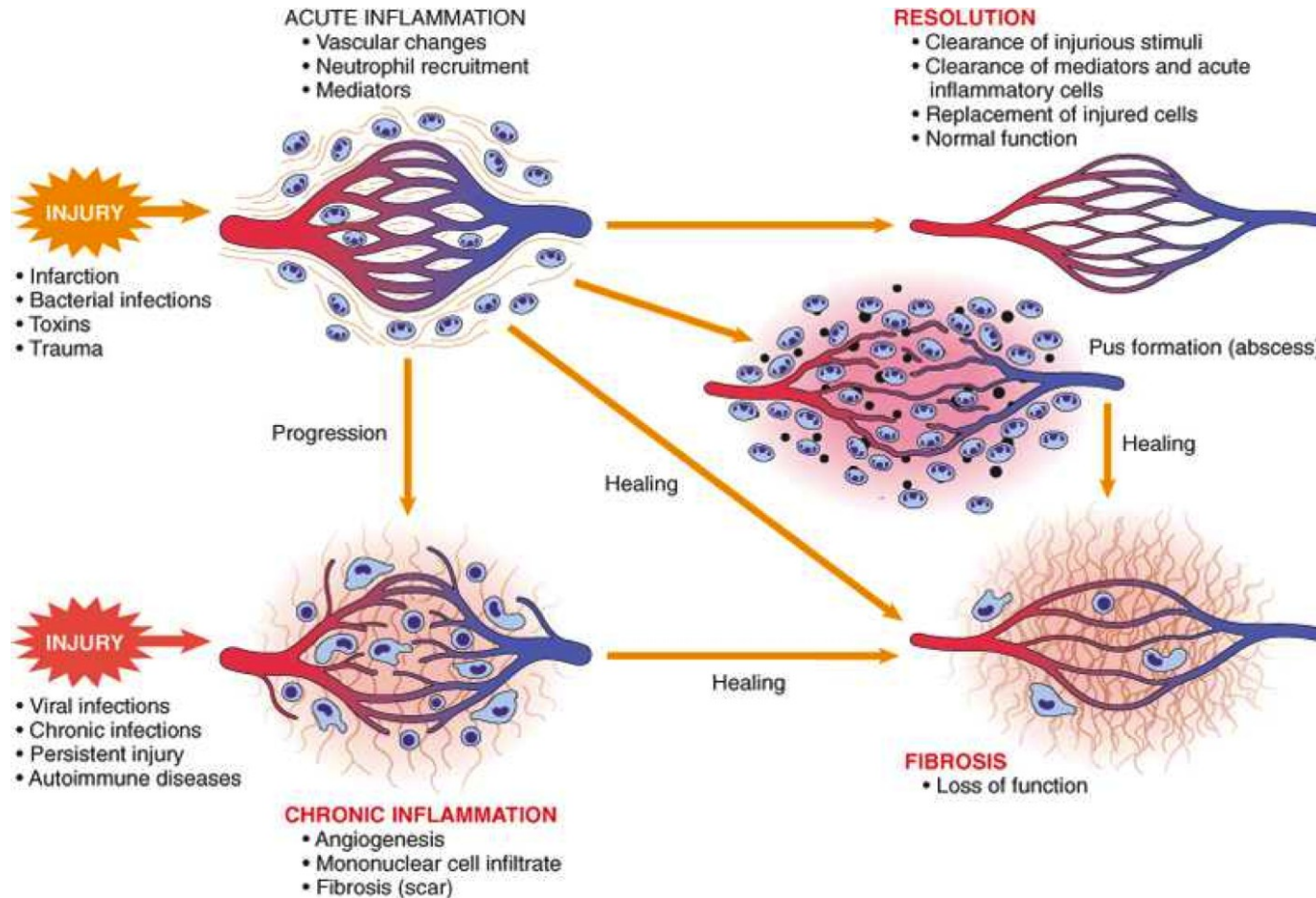
Lepra

- ***M. leprae***, Asie, Afrika
- v dermálních makrofázích a Schwannových bb.
- kapénky + dlouhý kontakt
- rinitis, destrukce víček, „facies leontina“
- 1. lepromatózní – infekční
 - kožní léze – pěníté makrofágy (Virchowovy bb.) + viscera
- 2. tuberkuloidní – sterilní
 - v periferních nervech – tuberkuloidní granulomy - anesthesie
- smrt – sekundární infekce + amyloidóza

Syfilis

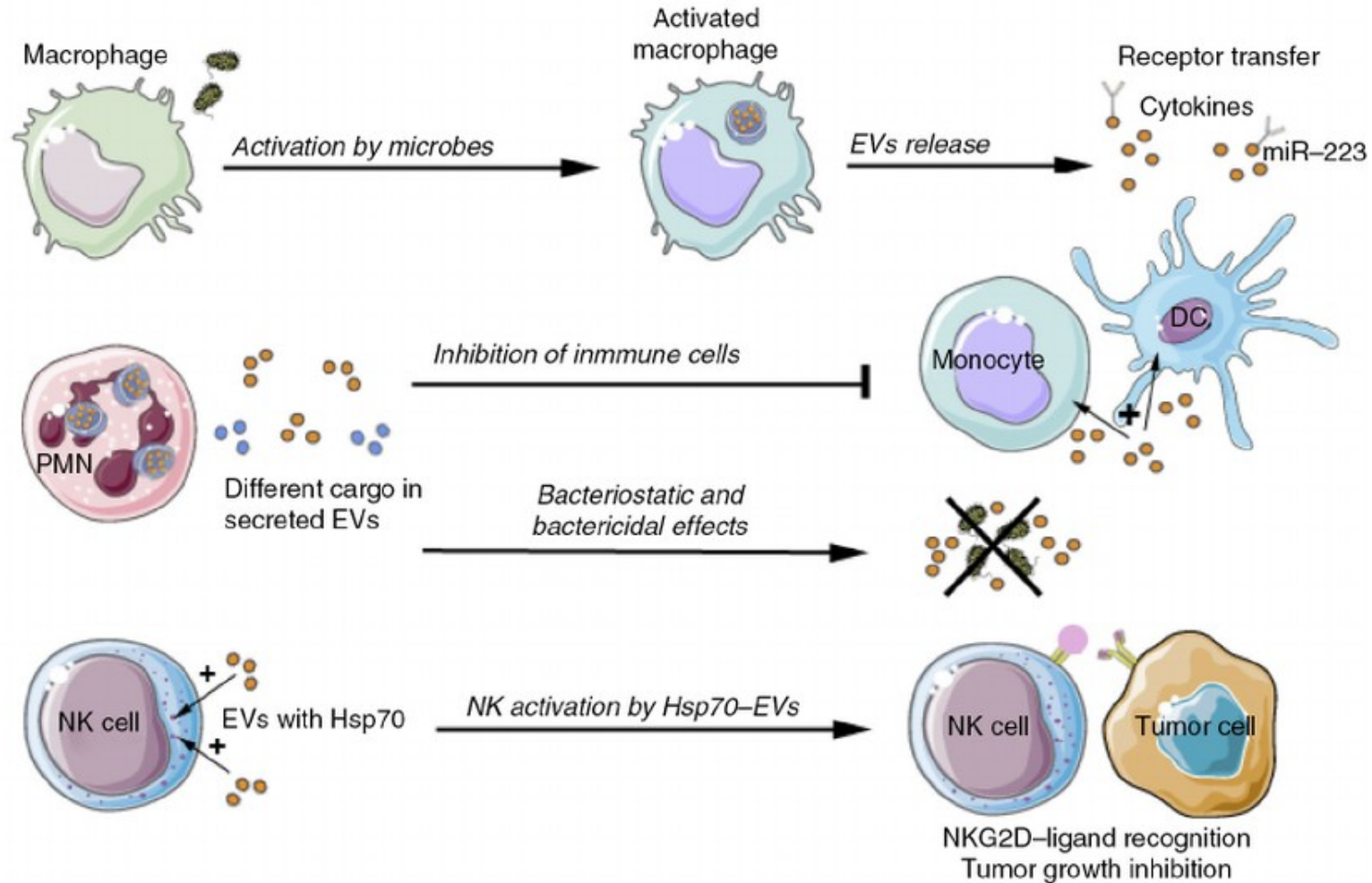
- ***Treponema pallidum*** (spirocheta)
- STD + transplacentální infekce fétu
- získaná (3 stádia) x kongenitální
- mikroskopie:
 - 1. proliferativní endarteritis (endoteliální hypertrofie → intimální fibróza → lokální ischemie) + zánět (plazmatické bb.)
 - 2. gumma – centrální koagulační nekróza + specifická granulační tkáň + jizvení

Morfologický vývoj chronického zánětu

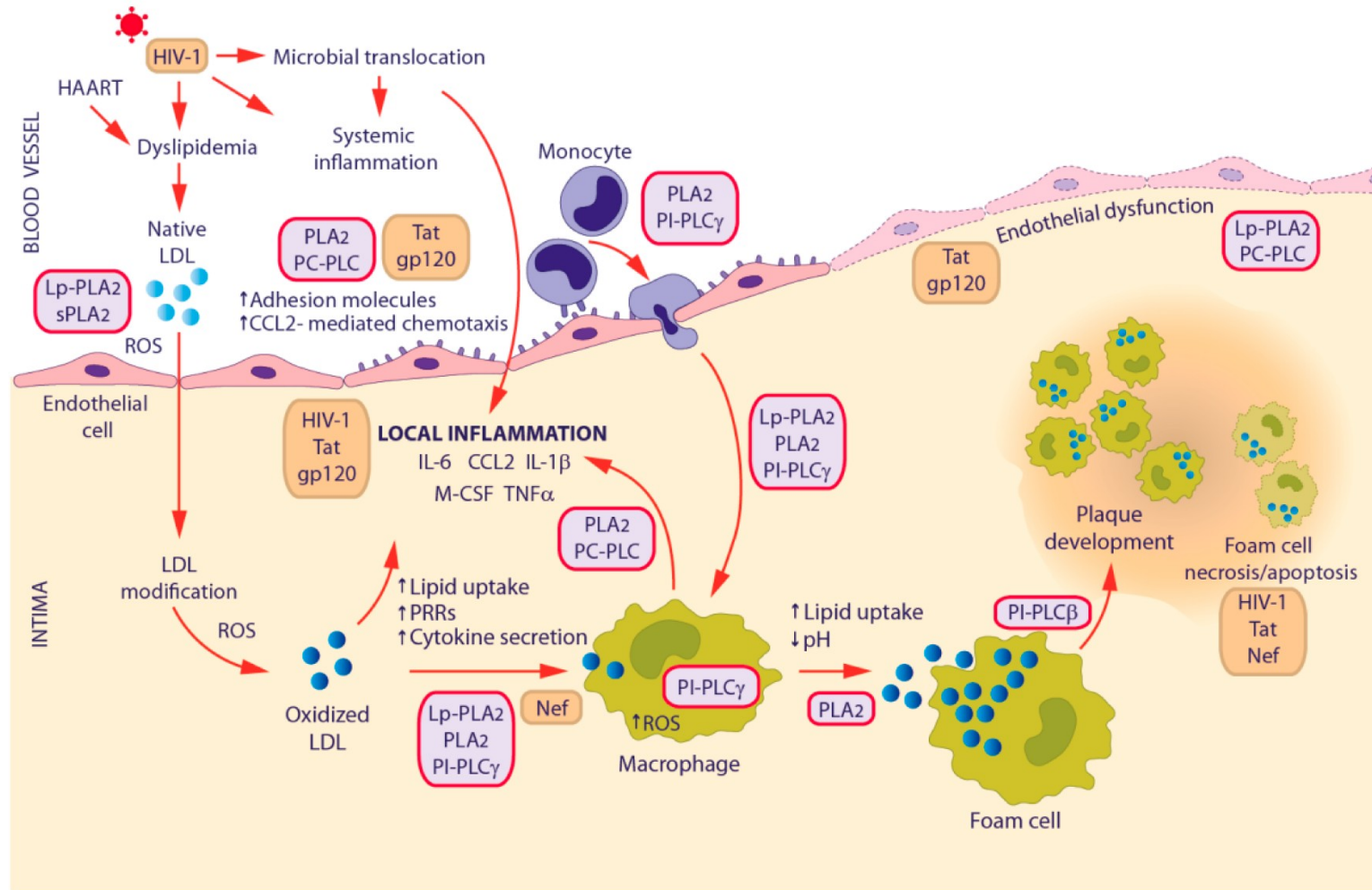


© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

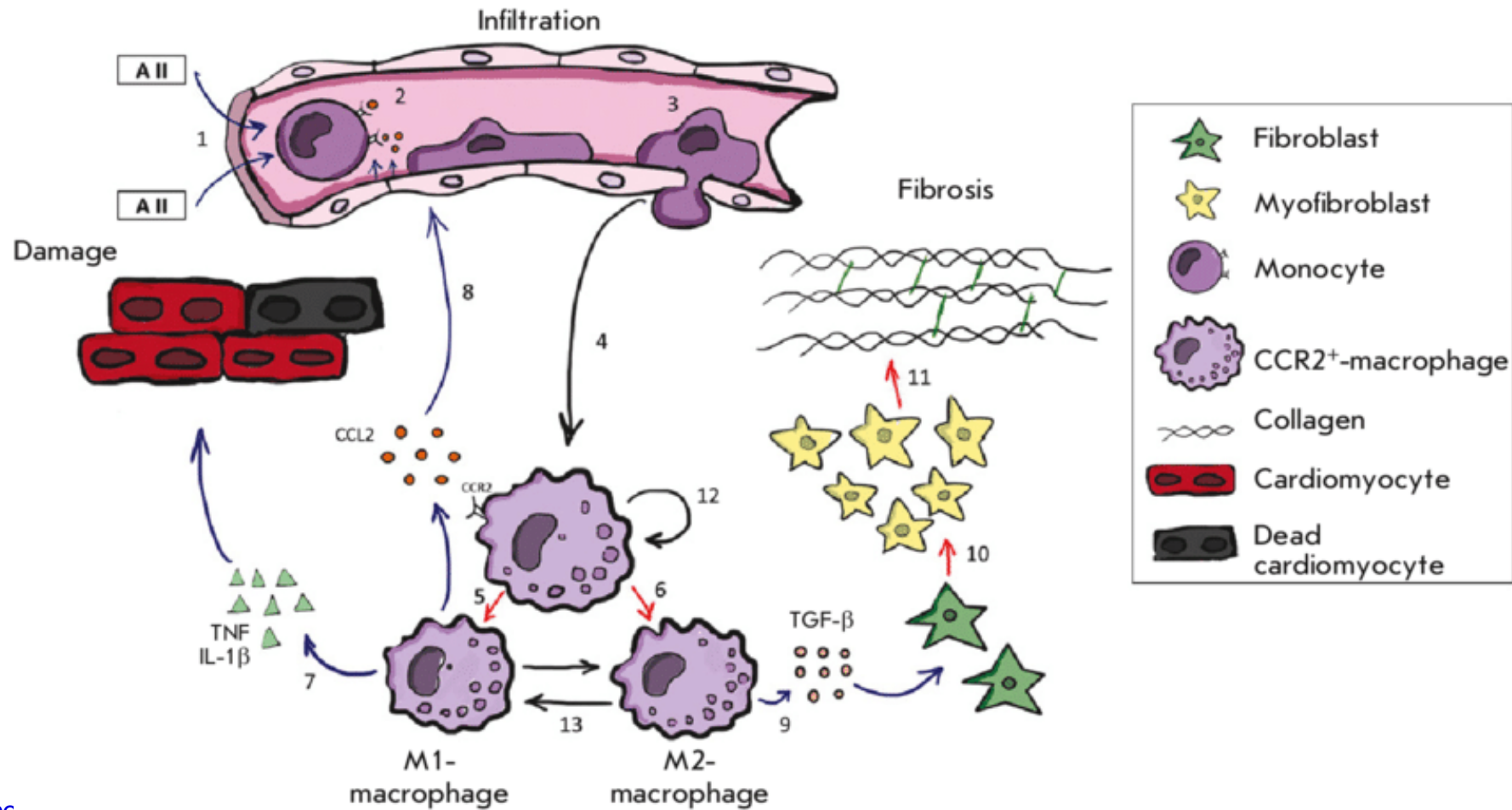
Role makrofágů v rámci chronického zánětu



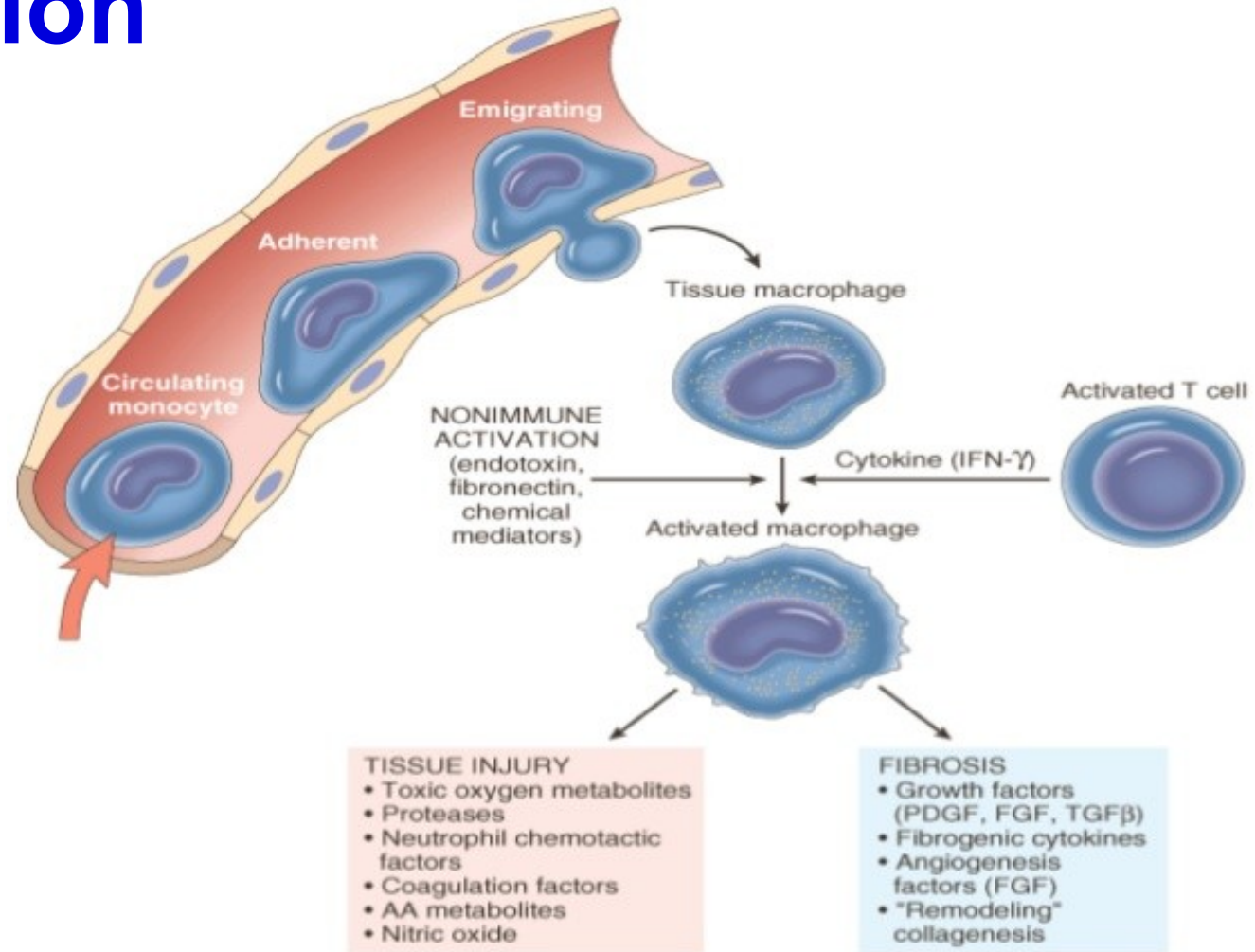
Role makrofágů v chronickém zánětu I



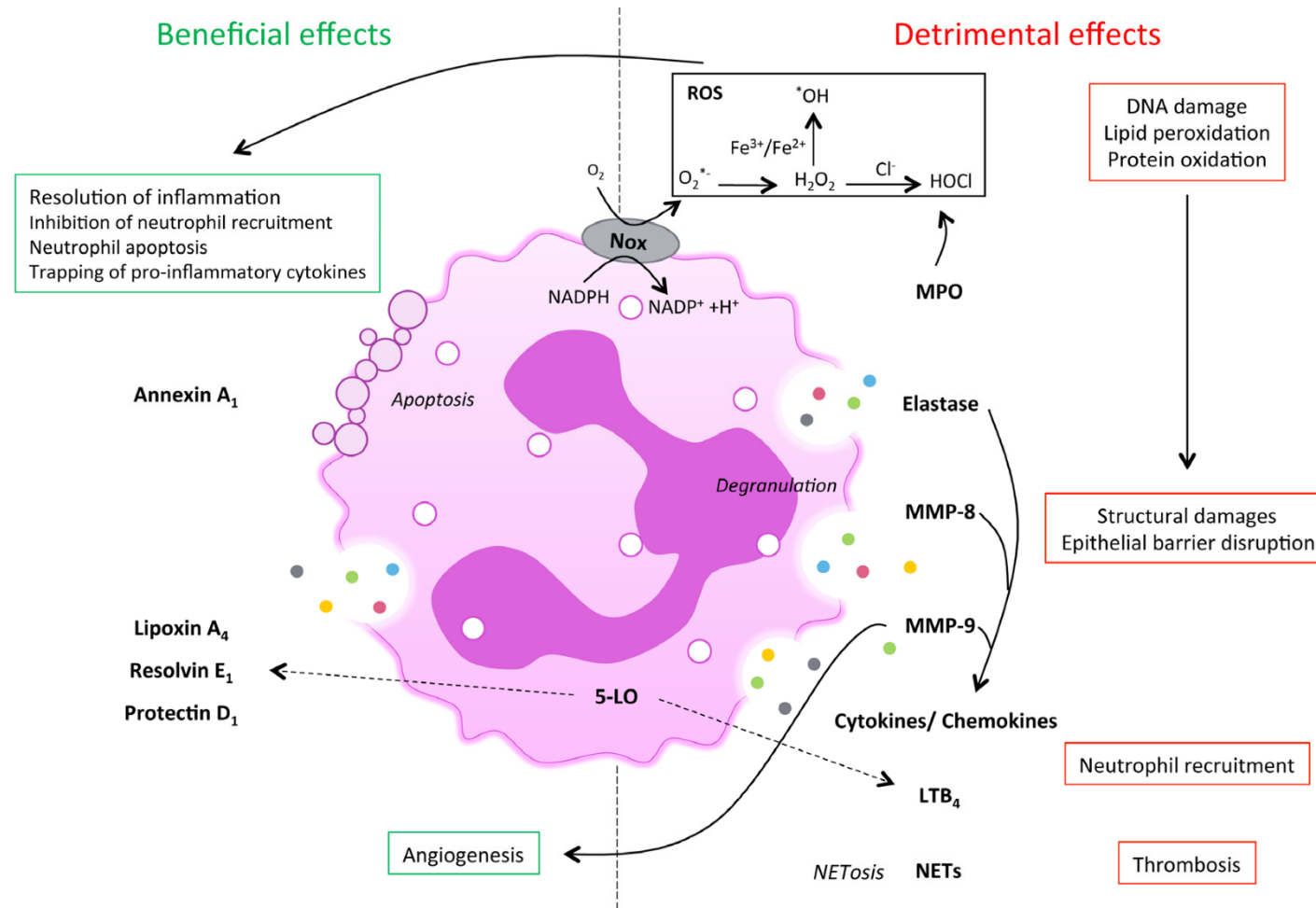
Role makrofágů v chronickém zánětu II



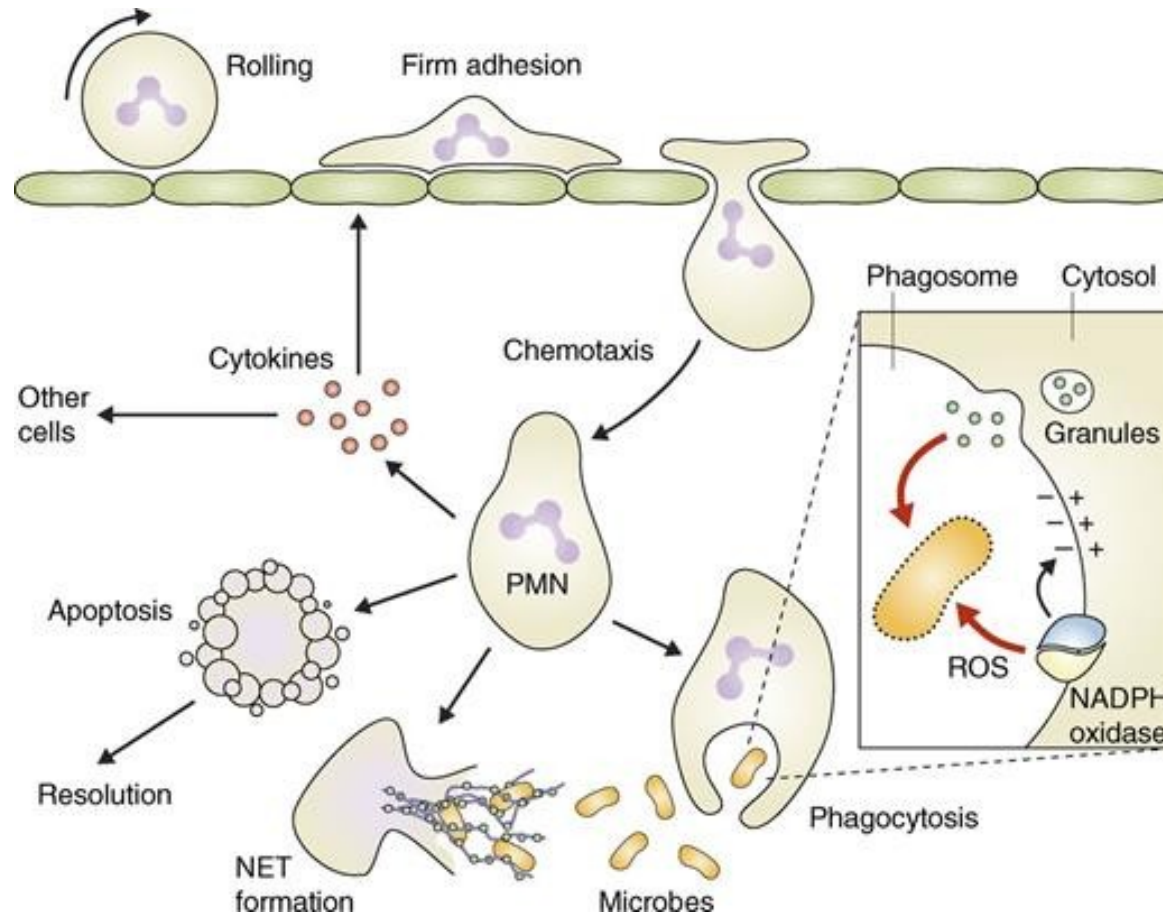
The role of macrophages in chronic inflammation



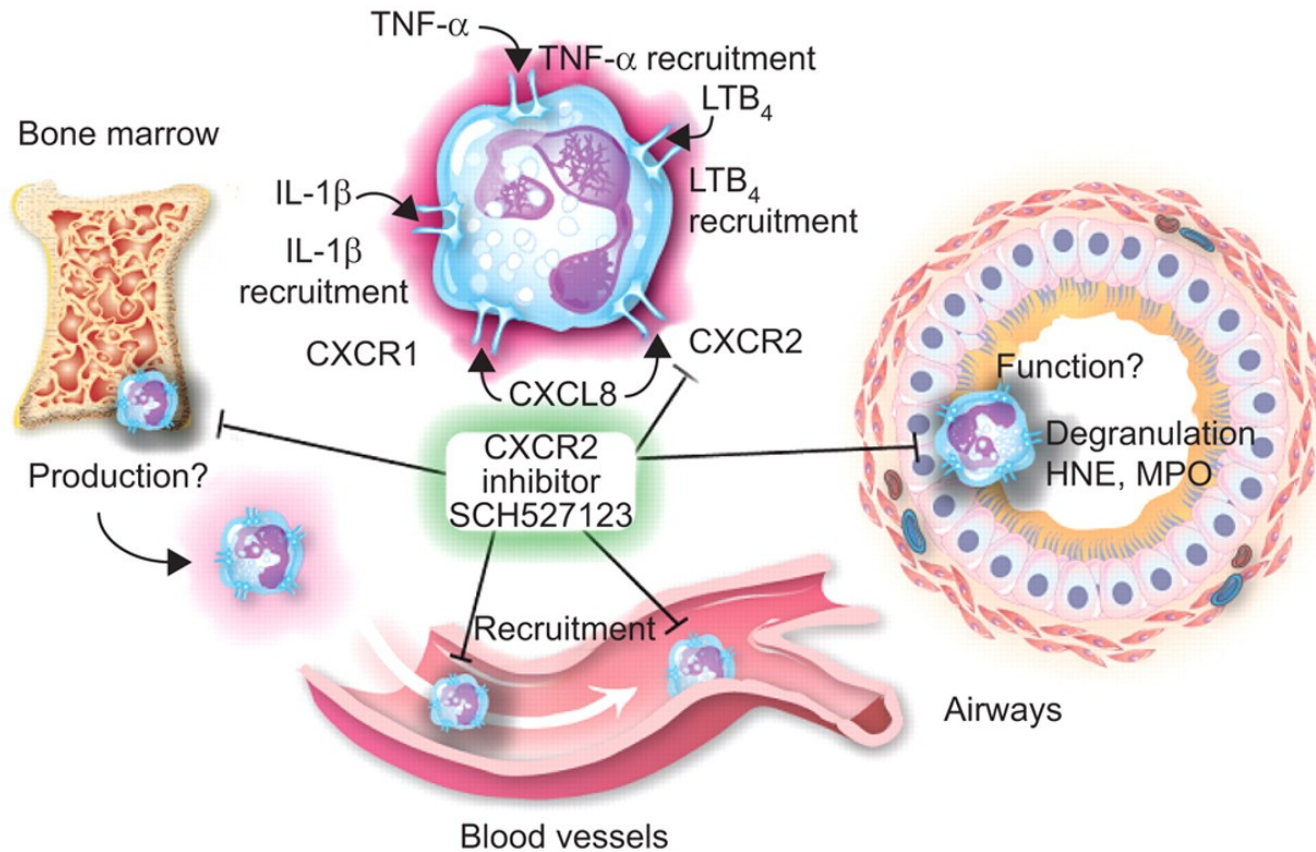
Role neutrofilů v chronickém zánětu I



Role neutrofilů v chronické zánětu II



Neutrofilly a chronický zánět



Patogeneze onemocnění Covid-19

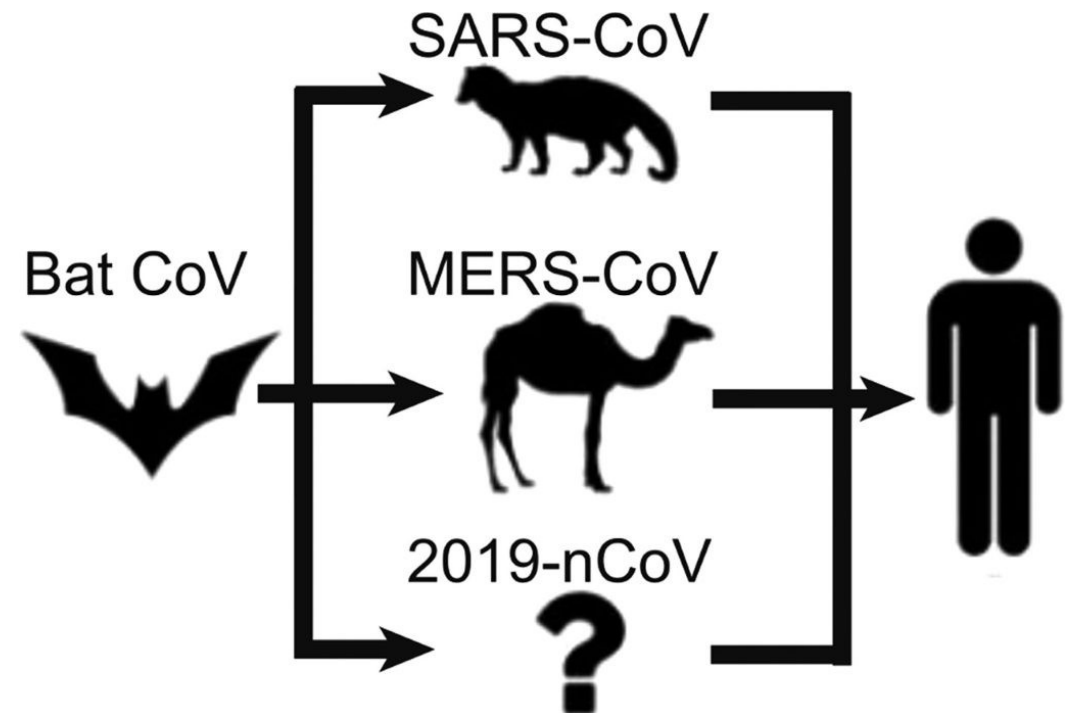
- Koronaviry patří do čeledi **Coronaviridae** v řádu **Nidovirales**
- Název koronavirus - korona představuje hroty podobné koruně na vnějším povrchu viru; proto byl pojmenován jako koronavirus
- Koronaviry jsou obalené viry, minimální velikosti (průměr 65–125 nm) a obsahují jednovláknovou RNA jako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

Dec. 31, 2019



China alerts World Health Organization (WHO) to several cases of pneumonia with no known cause in Wuhan. The disease goes on to be named COVID-19.

Jan. 7



WHO officials announce they have identified a new virus named SARS-CoV-2 that causes COVID-19. It belongs to the coronavirus family, which includes viruses that cause SARS, MERS and the common cold.

Jan. 11



China announces the first death linked to COVID-19.

Jan. 13



WHO reports the first case outside of China in Thailand.

Feb. 26



National Institutes of Health (NIH) begin the first clinical trial in the U.S. for a potential COVID-19 treatment, remdesivir, an antiviral drug originally developed to treat Ebola.

Feb. 29



The FDA took steps to expand novel coronavirus testing to hospital clinical microbiology laboratories.

Mar. 11



WHO declares COVID-19 a pandemic, with more than 100,000 cases and 4,000 deaths in 114 countries.

Apr. 2



Confirmed cases of COVID-19 top 1 million worldwide.

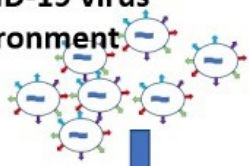
Apr. 10



Global deaths due to COVID-19 top 100,000.

Patogeneze onemocnění Covid-19

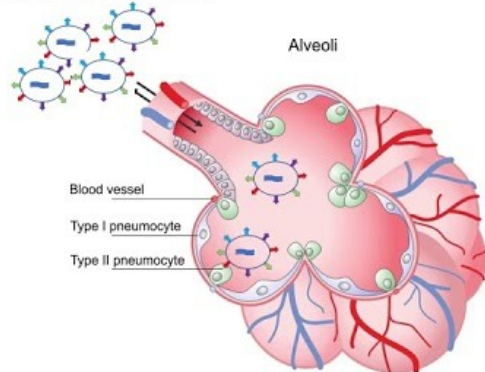
1. COVID-19 virus
In environment



2. Virus entry to lung



3. Virus entry to alveoli



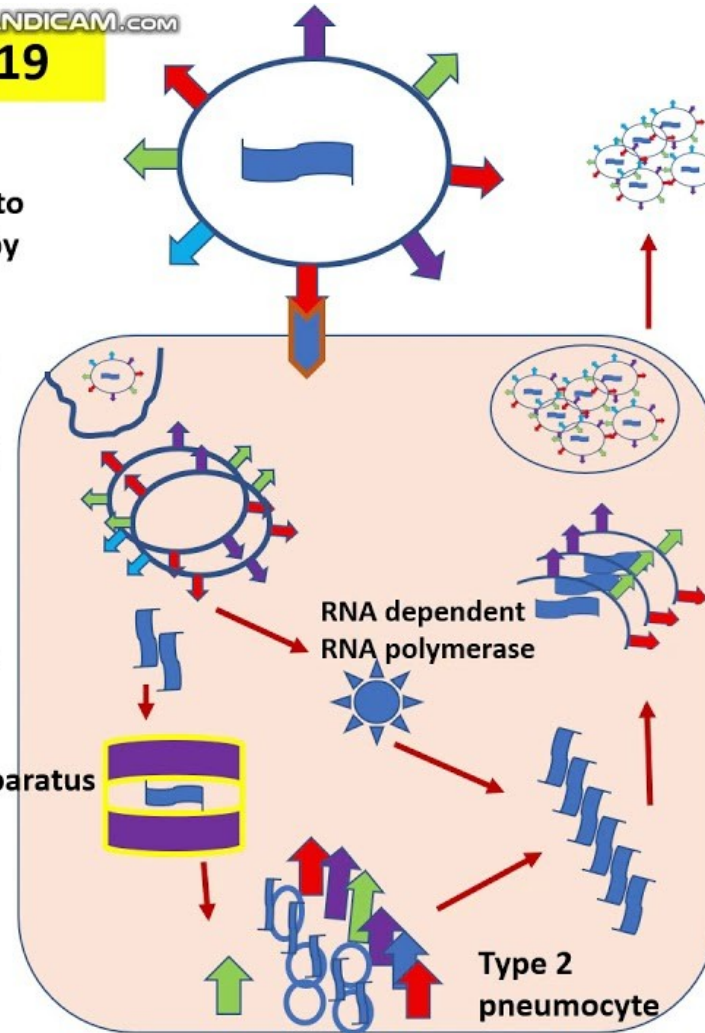
Life cycle of COVID-19

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



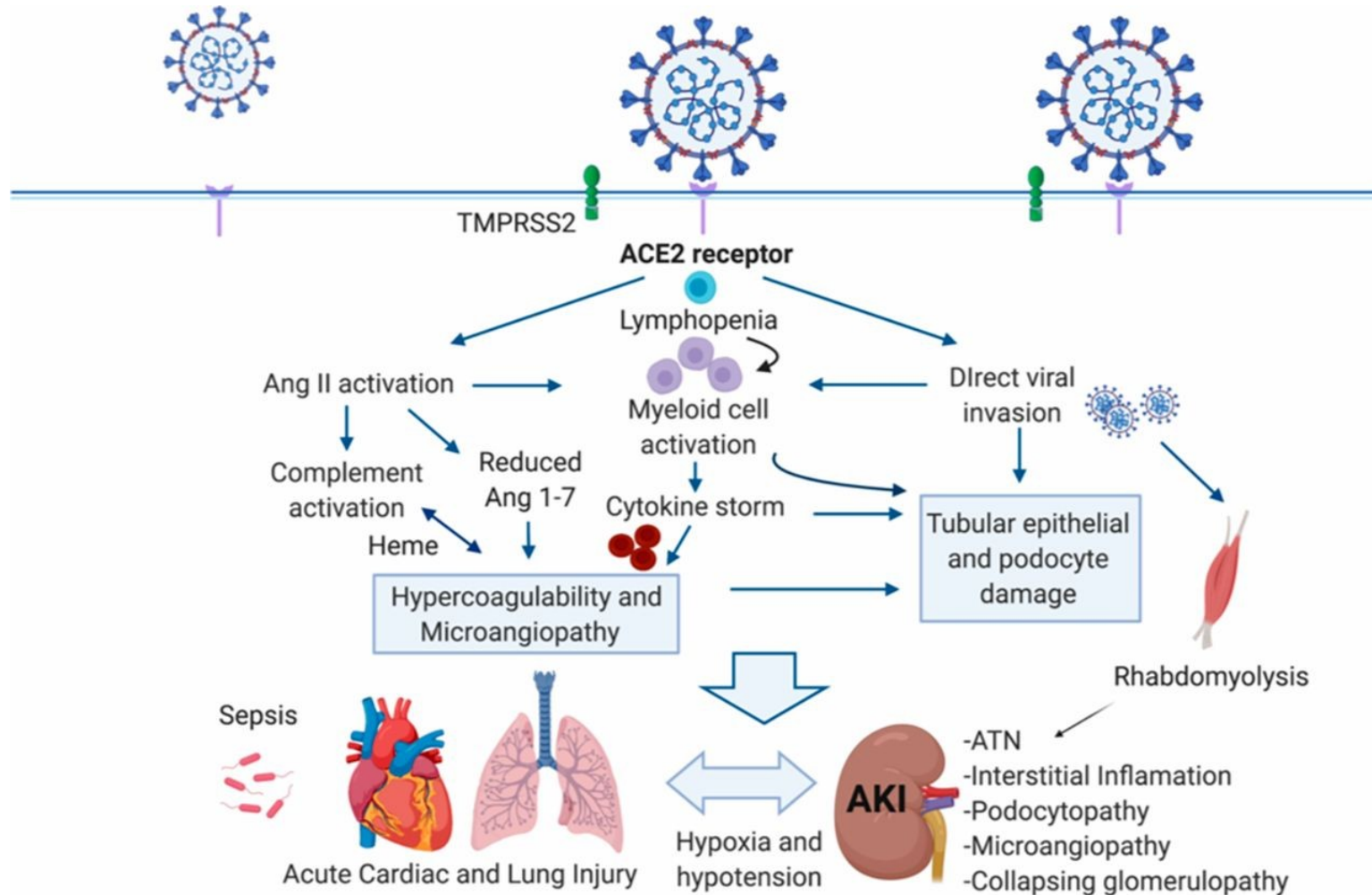
10 New virus released by host cell by exocytosis

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

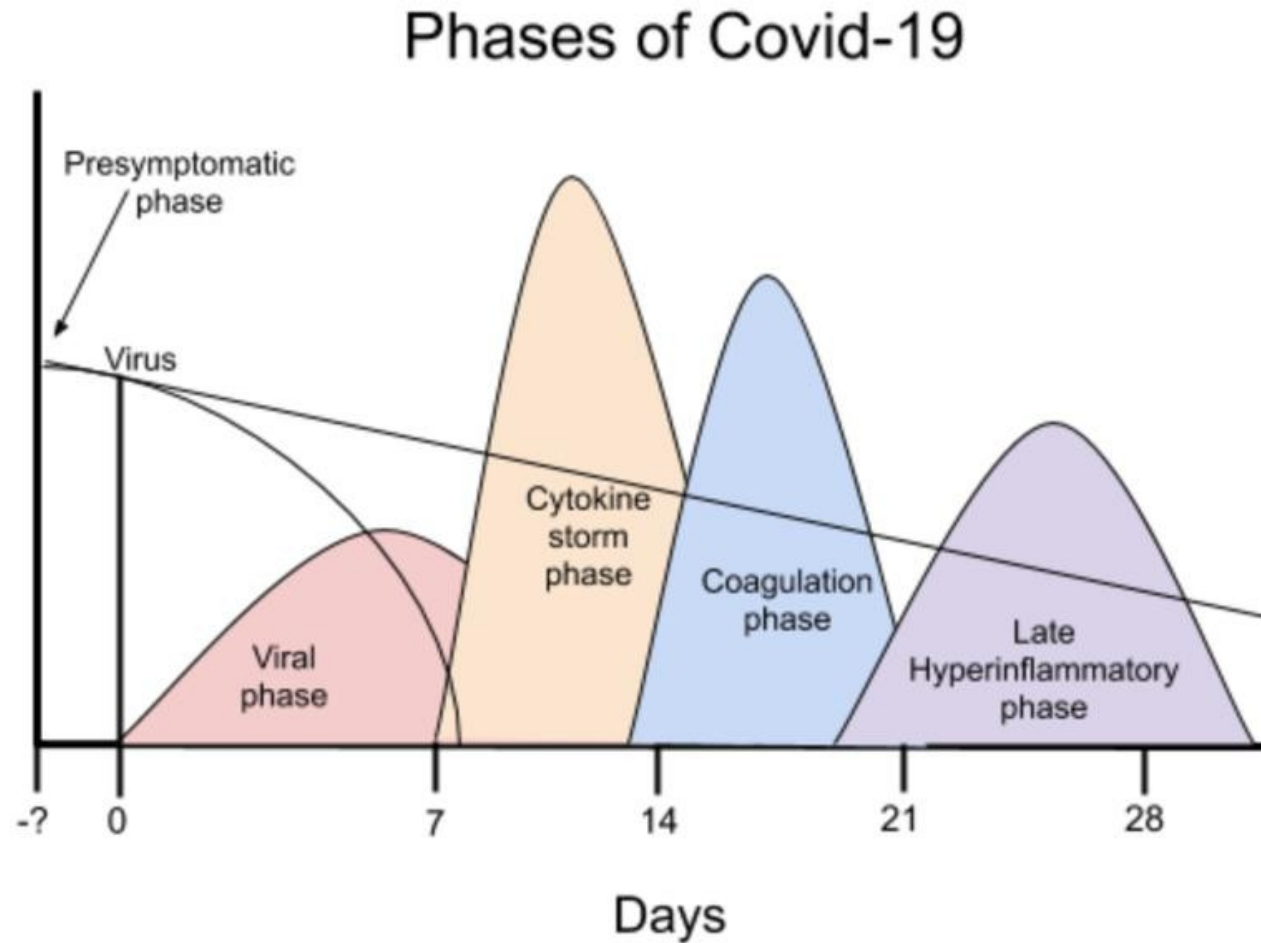
Patogeneze onemocnění Covid-19



Patogeneze onemocnění Covid-19

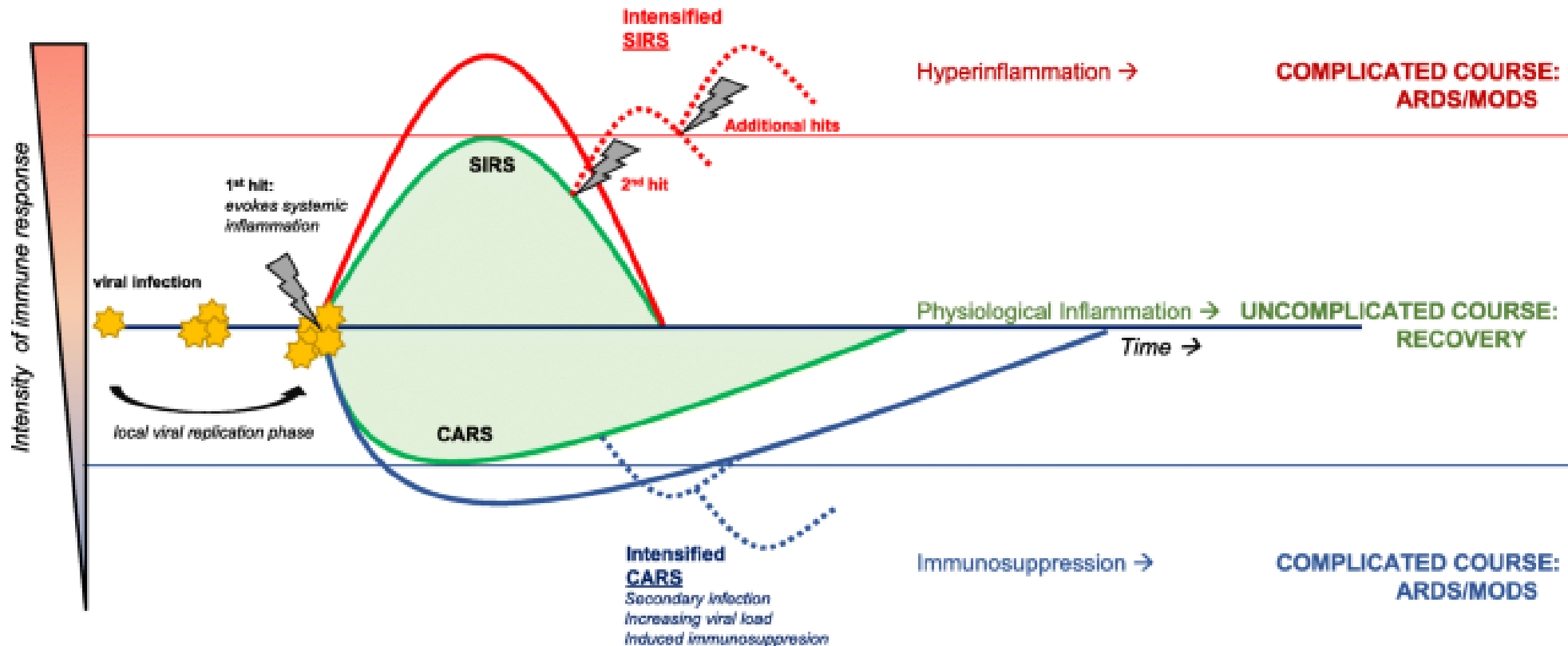
- Koronavirus je jedním z hlavních patogenů, které se primárně zaměřují na lidský dýchací systém. Předchozí ohniska koronavirů (CoV) zahrnují závažný akutní respirační syndrom (SARS) -CoV a respirační syndrom na Středním východě (MERS) -CoV, které byly dříve charakterizovány jako látky, které představují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

Fáze Covid-19

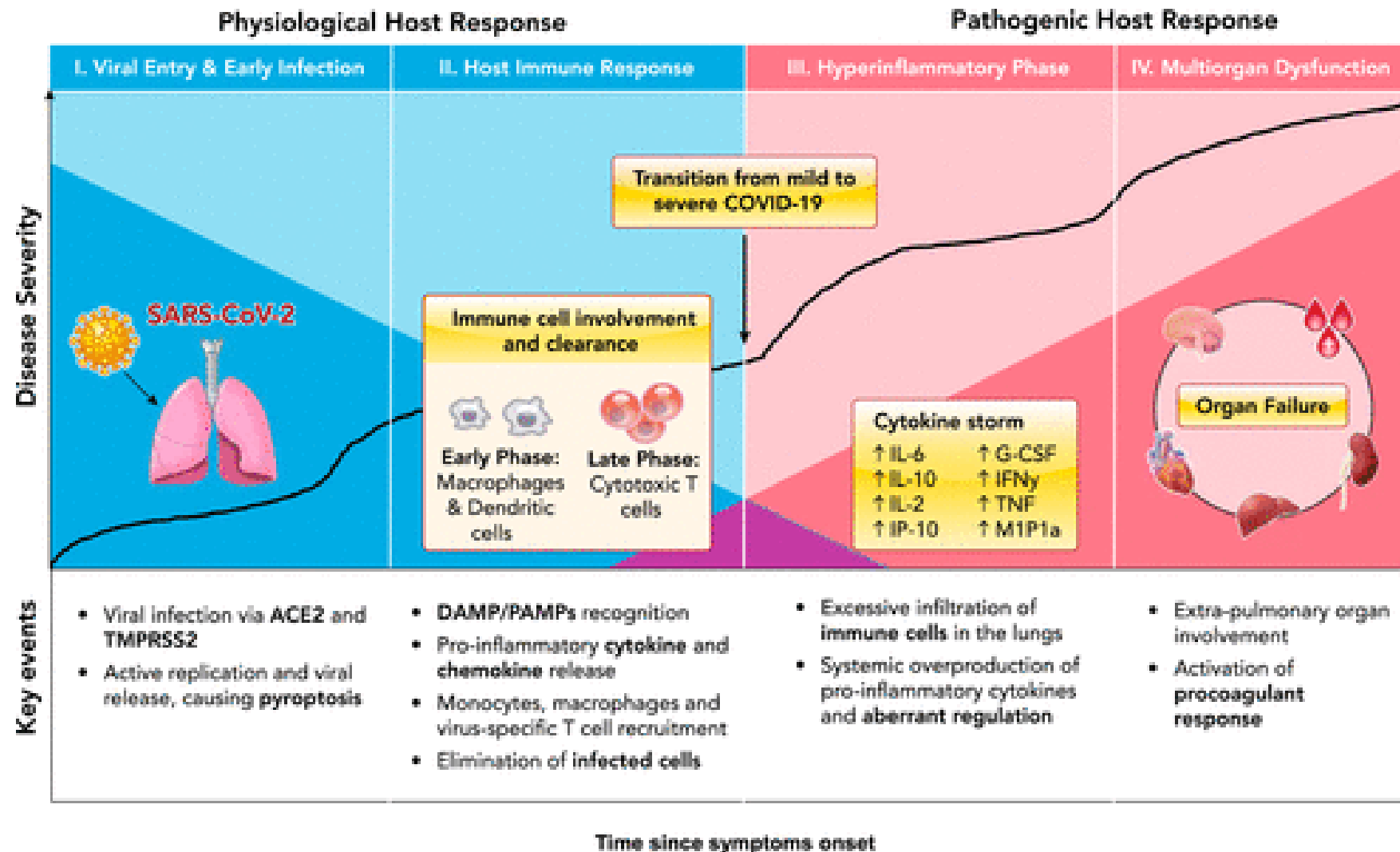


SIRS a Covid-19

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



Patogeneze Covid-19 – klíčové události



Děkuji za pozornost

