

MUNI
SCI

Imunitní systém ve zdraví a nemoci



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Zánět

doc. RNDr. Milan Číž, Ph.D.



Zánět

Tělo je před poraněním/proniknutím mikroorganismu chráněno fyziologickými a fyzikálními bariérami.

- kůže – keratinocyty, pot (promývání, mastné kyseliny)
- GI trakt – nízké pH v žaludku, mastné kyseliny, žlučové kyseliny, přirozená střevní mikroflóra
- dýchací trubice – řasinky, mukózní pokryv
- nosohltan a oko – mukózní pokryv, sliny, lysozym v slzách (hydrolýza peptidoglykanů)

Pokud dojde k překonání těchto bariér → zánět, imunitní reakce.

Zánět

Definice:

Souhrn imunitních a fyziologických reakcí na porušení integrity organismu, které vedou k lokalizaci poškození, ochraně poškozeného místa a k jeho zhojení.

Vznik zánětu:

- antigenní podnět (infekční mikroorganismy)
- poranění chemickými nebo fyzikálními vlivy
- ischemie orgánů a tkání

Klasické projevy lokálního zánětu:

- rubor = zčervenání
- tumor = otok
- dolor = bolestivost
- calor = zvýšení místní teploty
- functio laesa = ztráta funkce

Zánět

Druhy zánětu:

- akutní – fyziologická obranná reakce; odezní bez následků a poraněná tkáň se kompletně zhojí
- chronický – obvykle patologický; tkáň je do určité míry nahrazována vazivem

- sterilní - bez přítomnosti mikroorganismů

Děje doprovázející zánět

- **Zvýšení permeability cév**, prostup plasmatické tekutiny do extravaskulárního prostoru a **otok**.
- U poranění jako první nastupuje **hemokoagulace** – zabránění úniku krve. Faktory uvolněné z poškozených buněk aktivují koagulaci. Hlavním principem je přeměna rozpustné bílkoviny fibrinogenu na nerozpustný fibrin.
- Aktivace **fibrinolytického systému** – zabránění šíření srážení krve mimo místa poranění. Při fibrinolýze se z inaktivního plasminogenu vytváří enzym plazmin, který štěpí fibrin na řadu menších polypeptidů, a tím snižuje kompaktnost krevní sraženiny, eventuálně krevní sraženinu částečně rozpouští.
- Aktivace **kininového systému** – aktivovaný koagulační faktor XII působí na prekalikrein, vzniká kalikrein, následně bradykinin, který zvyšuje permeabilitu kapilár.
- Zvýšená exprese **adhezivních molekul** na endoteliu – zachycování fagocytů, později lymfocytů.

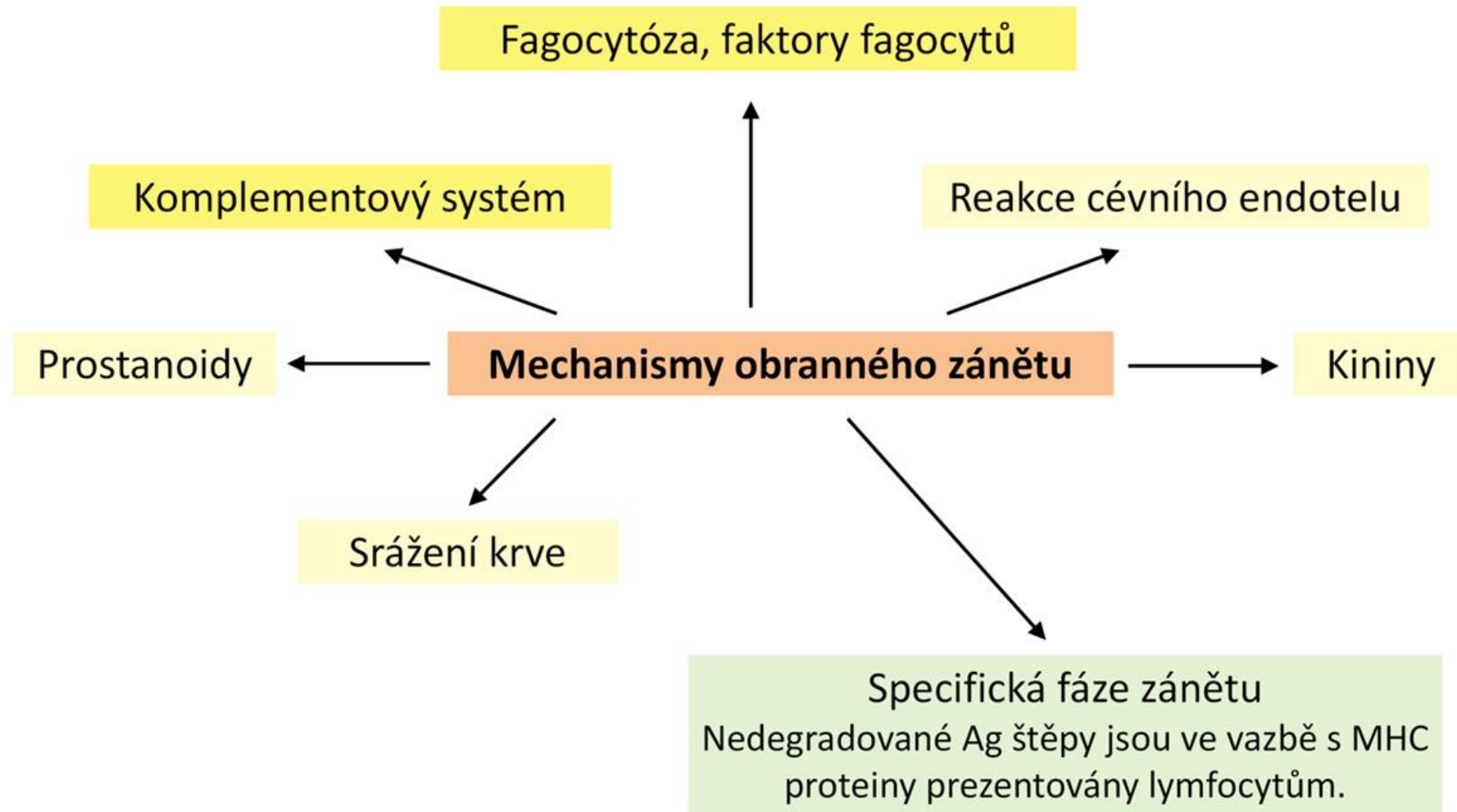
Děje doprovázející zánět

- Aktivace **komplementového systému**.
- Aktivace **fagocytů**.
- Ovlivnění místních nervových zakončení (**bolest**).
- Zvýšená syntéza **metabolitů kyseliny arachidonové** (TX, LT, PG).
- Změny regulace teploty (**horečka**). Je vyvolána stimulací hypotalamového centra prozánětlivými cytokiny. Následně je aktivován tkáňový metabolismus mobilizací osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (kůra nadledvin – steroidy, antistresový hormon kortizol). Zvýšená teplota sama zvyšuje metabolismus imunokompetentních buněk. Indukuje se exprese Hsp (Heat Shock Proteins). Ty fungují jako tzv. chaperony – váží se na nově syntetizované polypeptidové řetězce a na intracelulární denaturované proteiny a napomáhají jejich poskládání do nativních konformací.

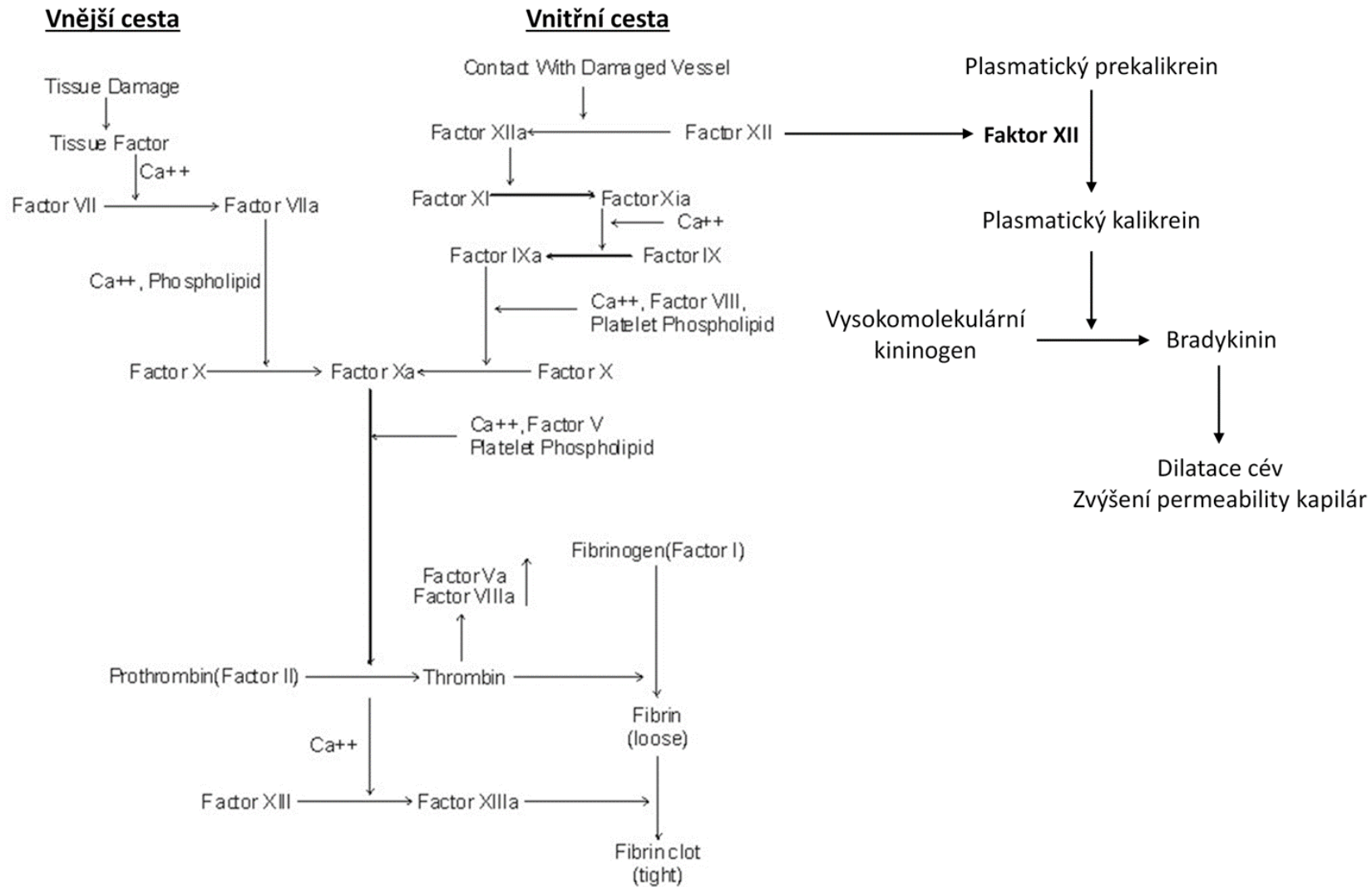
Děje doprovázející zánět

- **Játra** vychytávají stopové prvky důležité pro růst bakterií.
- **Cytokiny** produkované v místě zánětu stimulují v játrech produkci proteinů akutní fáze (C-reaktivní protein, CRP; komplementové složky C3 a C4; sérový amyloid P, SAP).

Mechanismy obranného zánětu



Koagulační kaskáda a kininový systém



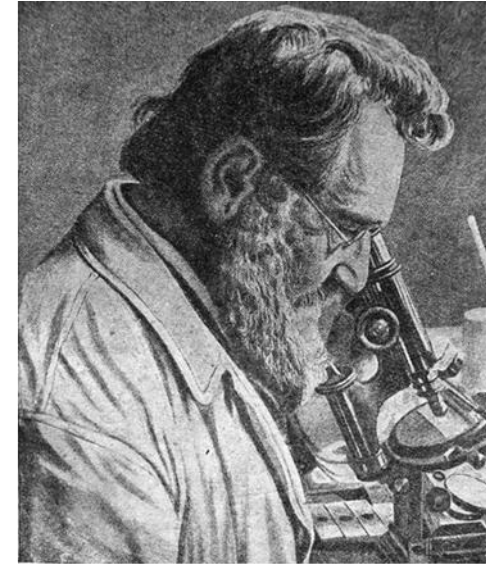
Fagocytóza

I. Mečnikov (Nobelova cena 1908)

- poprvé použit pojem fagocyt
- fagocyty larev mořské hvězdice obklopily třísku; fagocytóza a digesce bakterií makrofágy a PMNS
- původ z řeckých slov phagein – jíst, cytos – buňka

profesionální fagocyty

- neutrofily
- monocyty / makrofágy



<http://fb.ru/article/214500/kratkaya-biografiya-ili-ilicha-mechnikova-istoriya-jizni-otkryitiya-dostijeniya-i-osobnosti-deyatelnosti>

Fagocytóza

Polymorfonukleární leukocyty (PMNs) = neutrofily

- 40-65% všech leukocytů ($3-5 \times 10^3 / \mu\text{l}$ krve)
- krátce žijící, v nadbytku v krvi, chybí ve zdravé tkáni
- charakteristické jádro
- granula a CD66 membránový marker
- první obranná linie v boji proti patogenním mikroorganismům
- chemotaxe
- fagocytóza, intracelulární zabíjení
- generování RMK a RMD
- degranulace
- zánět, poškození tkání



Fagocytóza

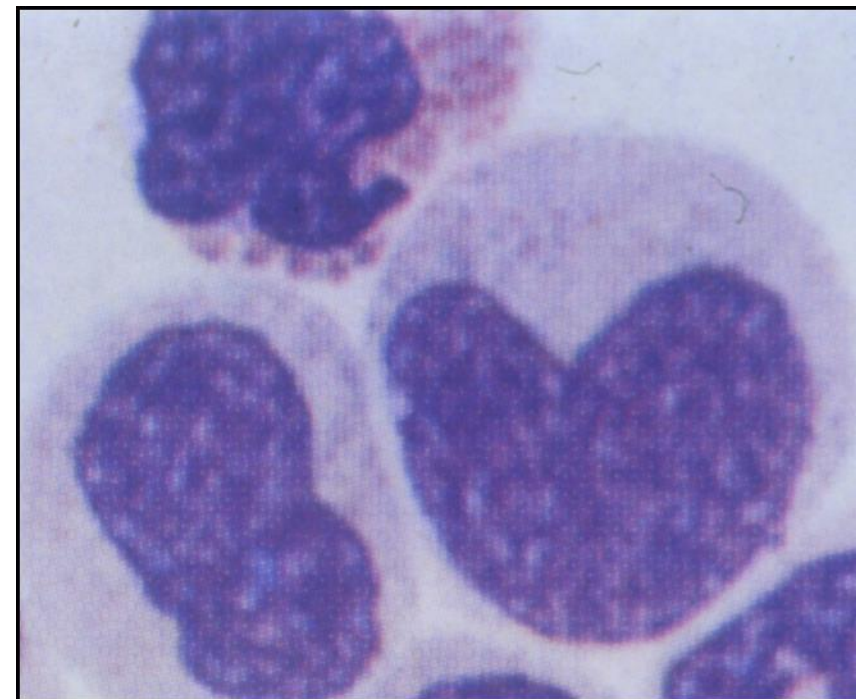
Polymorfonukleární leukocyty (PMNs) = neutrofily

- primární granula (azurofilní)
 - charakteristické pro mladé neutrofily
 - neutrální proteasy - cathepsin G, elastasa, proteinasa 3
 - lysozym, defensiny, fosfolipasa A2, myeloperoxidasa
- sekundární granula
 - specifické pro zralé neutrofily
 - lysozym, NADPH oxidasa, laktoferin, elastasa, kolagenasa
- terciární granula (gelatinasová)
 - na předním konci migrujících fagocytů
 - gelatinasa (destrukce membrán)
- sekreční váčky
 - reservoár membránových komponent

Fagocytóza

Monocyty / Makrofágy

- fagocytóza, zabíjení
- obnova tkání
- prezentace antigenu pro specifickou im. odpověď
- charakteristické jádro a CD14 membránový marker
- adherují na plast a sklo
- aktivují se působením cytokinů
- samy cytokiny produkují
- likvidují i maligní a pozměněné vlastní struktury



Fagocytóza

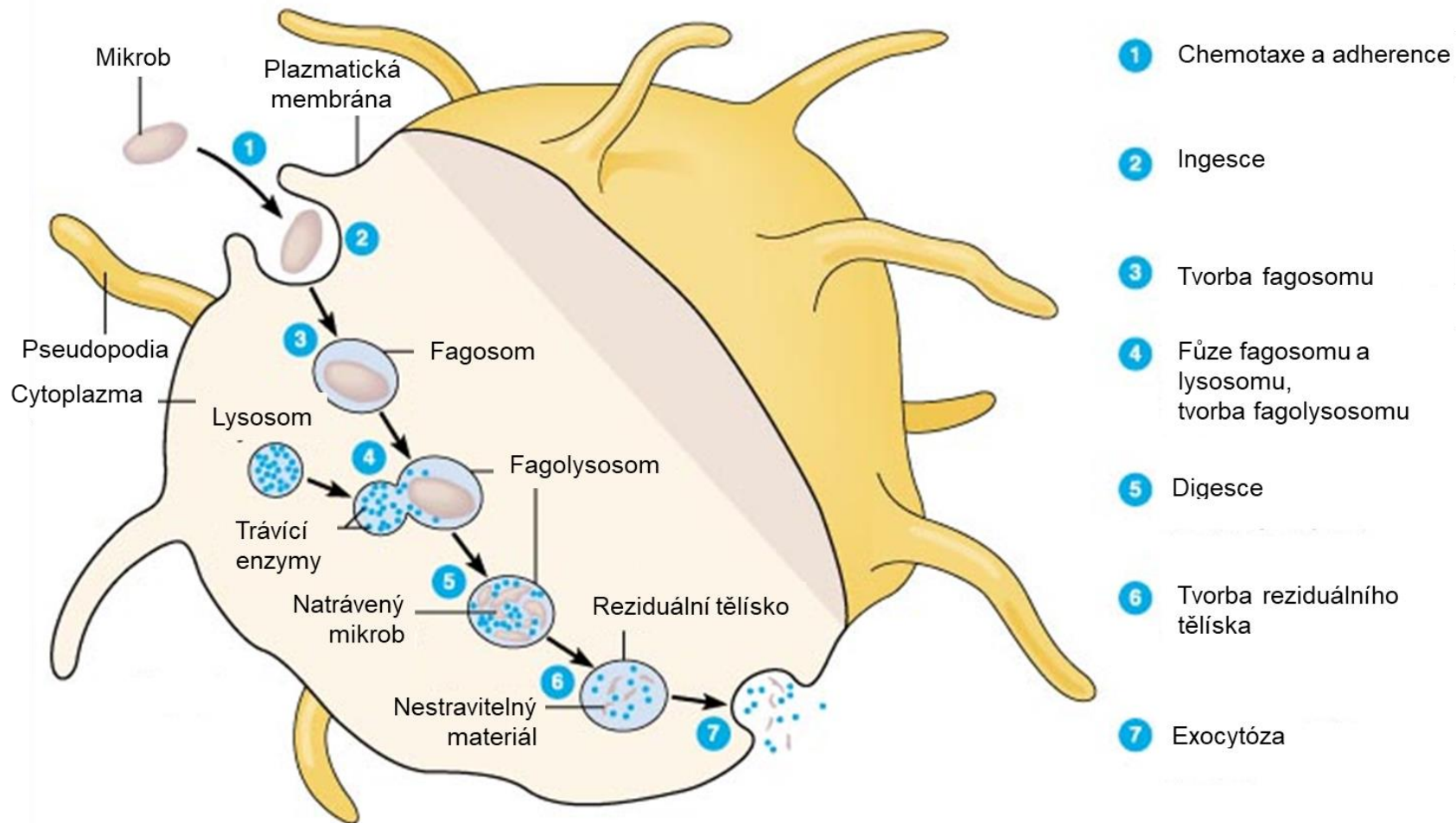
Aktivace fagocytů v zánětu

- SOS signály
 - N-fMLP
 - PGs, LTs, PAF
 - Komplement
 - Prozánětlivé cytokiny
- Odpověď fagocytů
 - chemotaxe
 - adherence
 - diapedéza
 - aktivace
 - fagocytóza a zabití

Receptory na fagocytech

- komplementové receptory
- Fc receptory
- Toll-like receptory
- chemotaktické receptory (fMLP)
- manózoové receptory rozeznávající cukerné struktury na povrchu bakterií a některých virů
- scavengerové receptory – rozeznávají acetylované LDL

Fagocytóza



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Komplementový systém

- je složen z různých plasmatických proteinů (~ 30)
- ty mezi sebou reagují
- opsonizují patogen
- indukují zánětlivou odpověď
- některé komplementové proteiny jsou proteasy, které samotné jsou aktivovány proteolytickým štěpením

Komplementový systém

Komplementová kaskáda může být aktivována jedním ze tří způsobů:

- Klasická cesta
 - iniciována vazbou C1q na
 - komplex Ab-Ag
 - povrchové komponenty bakterií (proteiny, polyanionické struktury)
 - C-reaktivní protein (protein akutní fáze, který se váže na fosfocholinová rezidua bakteriálních polysacharidů)
- Lektinová cesta
 - iniciována vazbou MBL (mannose-binding lectin = sérový protein, jehož koncentrace vzrůstá v průběhu akutní fáze imunitní odpovědi) na povrchové struktury bakterií a virů, které obsahují manózu
- Alternativní cesta
 - iniciována vazbou spontánně aktivovaného C3 na povrch patogenů

Komplementový systém

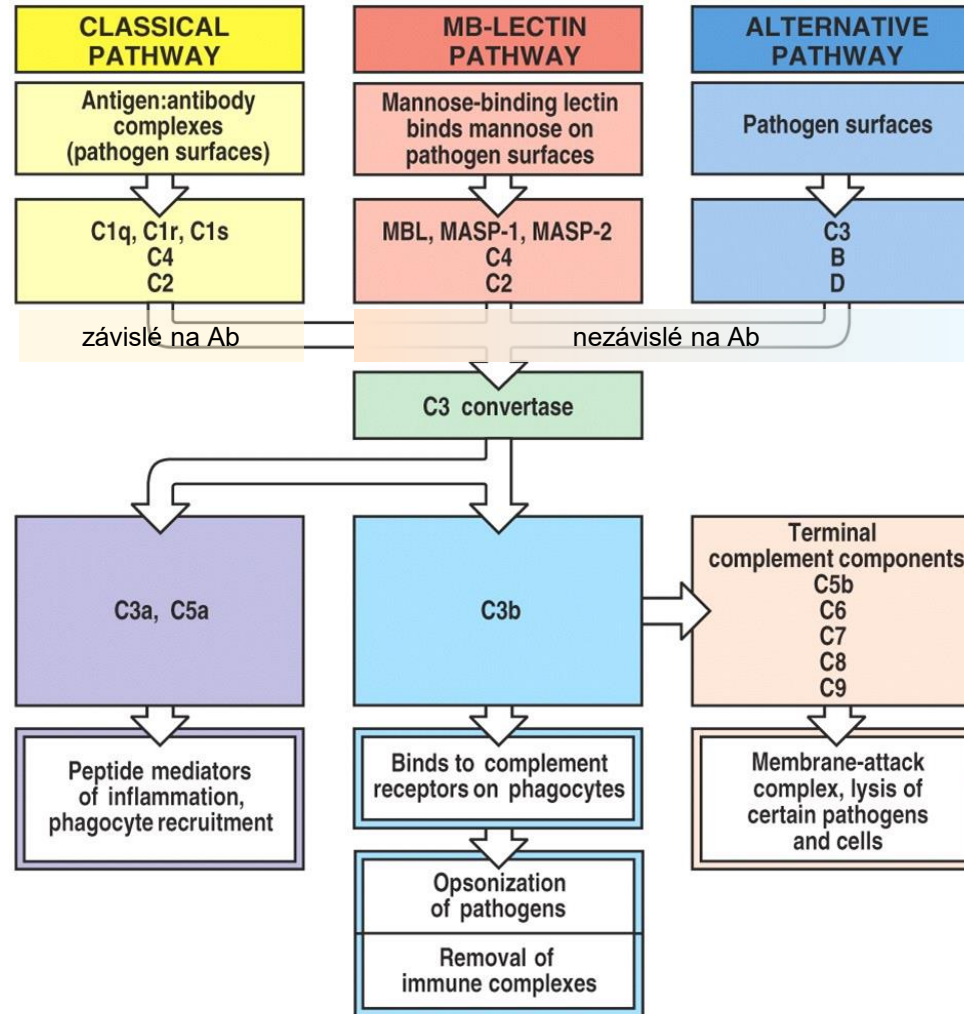


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komplementový systém

Aktivace klasické cesty

- C1q je komplex se 6 hlavičkami = vazebné místo C1q je asociováno vždy se 2 molekulami C1r a C1s
- vazba na povrch znamená v konečném důsledku aktivaci C1r, následně C1s a štěpení C4

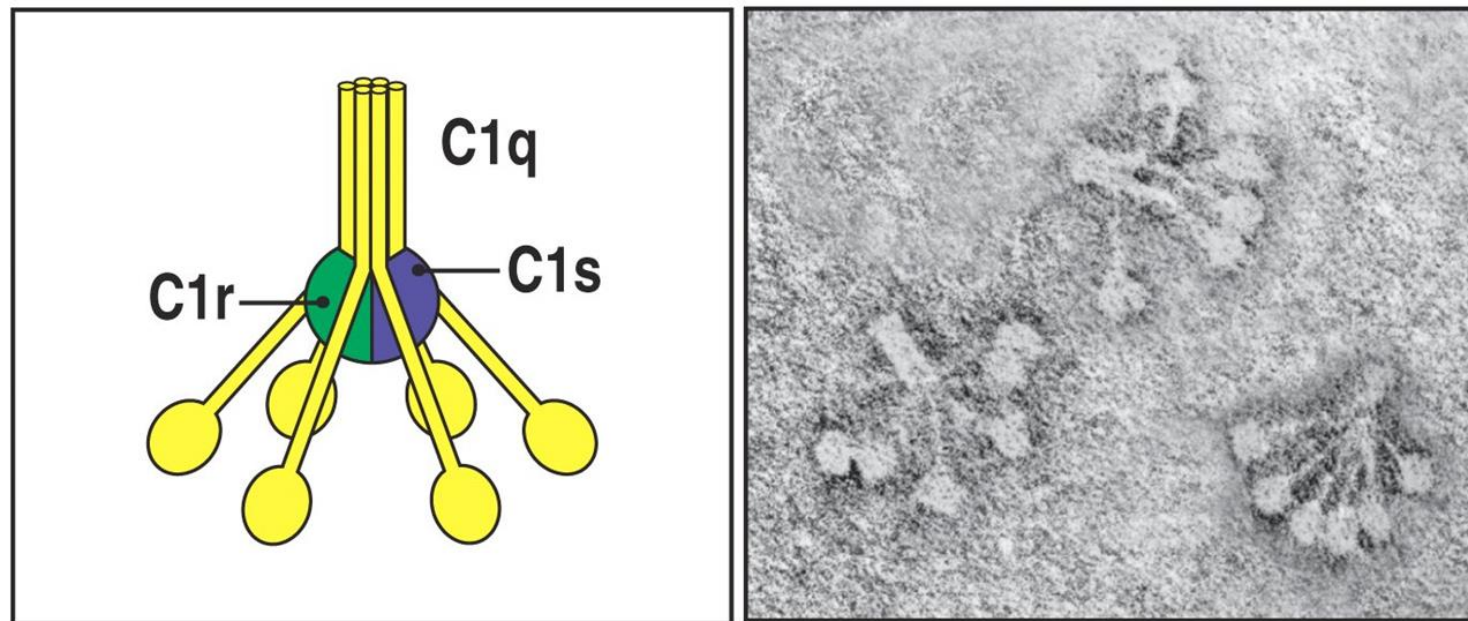


Figure 2-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komplementový systém

Aktivace lektinové cesty

- MBL (mannose binding lectin) připomíná C1 komplex
- 6 hlaviček s afinitou pro cukerné struktury povrchu patogenů je asociováno po 2 molekulách MBL-associated serine protease (MASP-1 a MASP-2)
- vazba na povrch znamená aktivaci MASP a štěpení C4

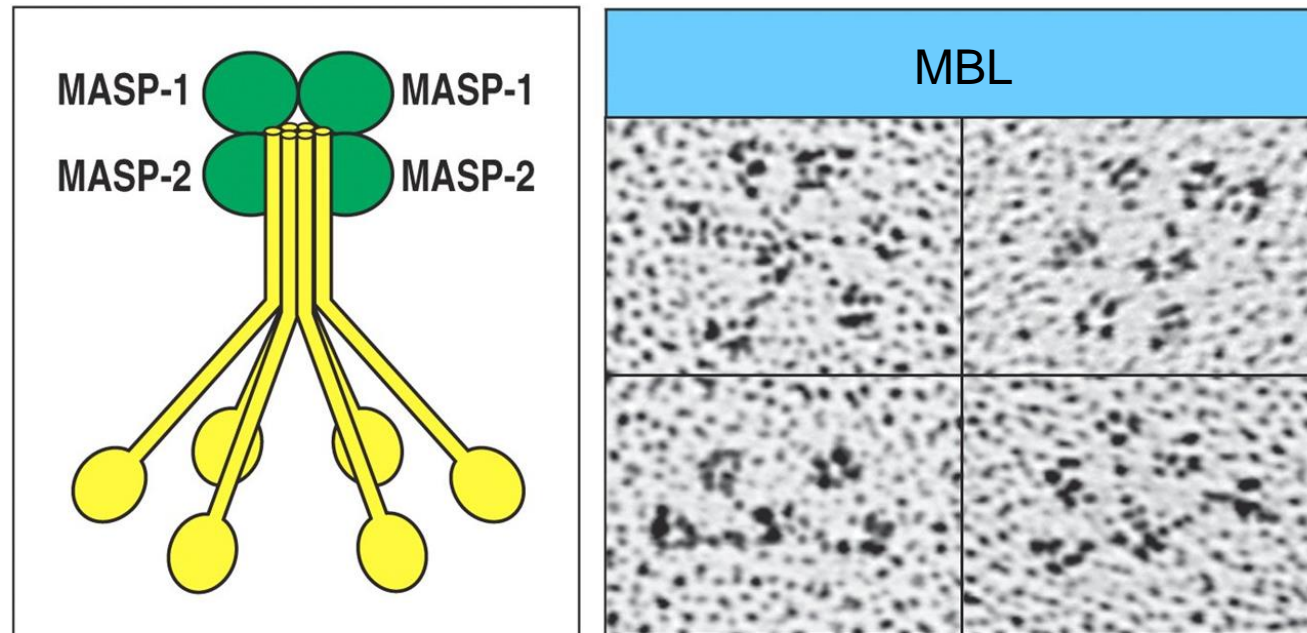


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komplementový systém

Aktivace klasické (i lektinové) cesty

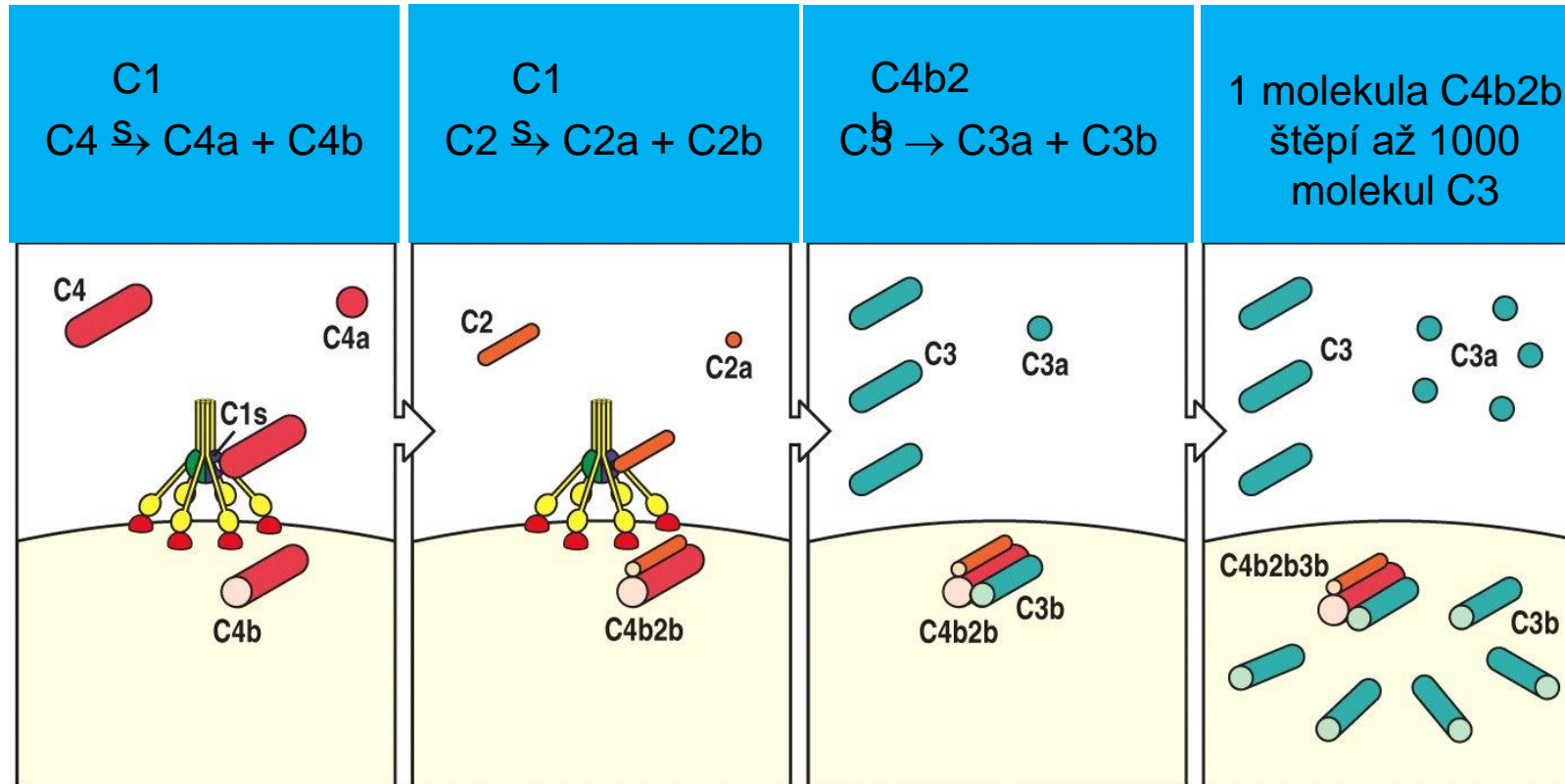


Figure 2-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komplementový systém

- C4b2b3b z klasické (resp. lektinové) cesty nebo jeho ekvivalent C3b2Bb z alternativní cesty jsou C5 konvertasy

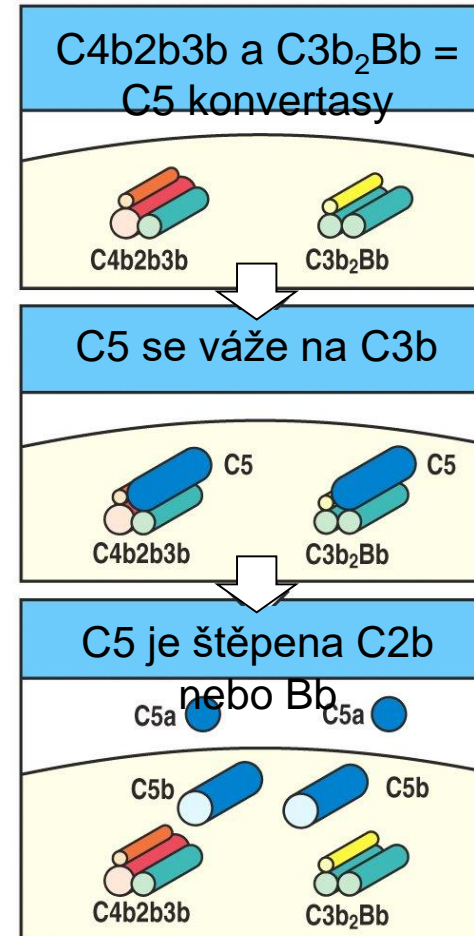


Figure 2-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komplementový systém

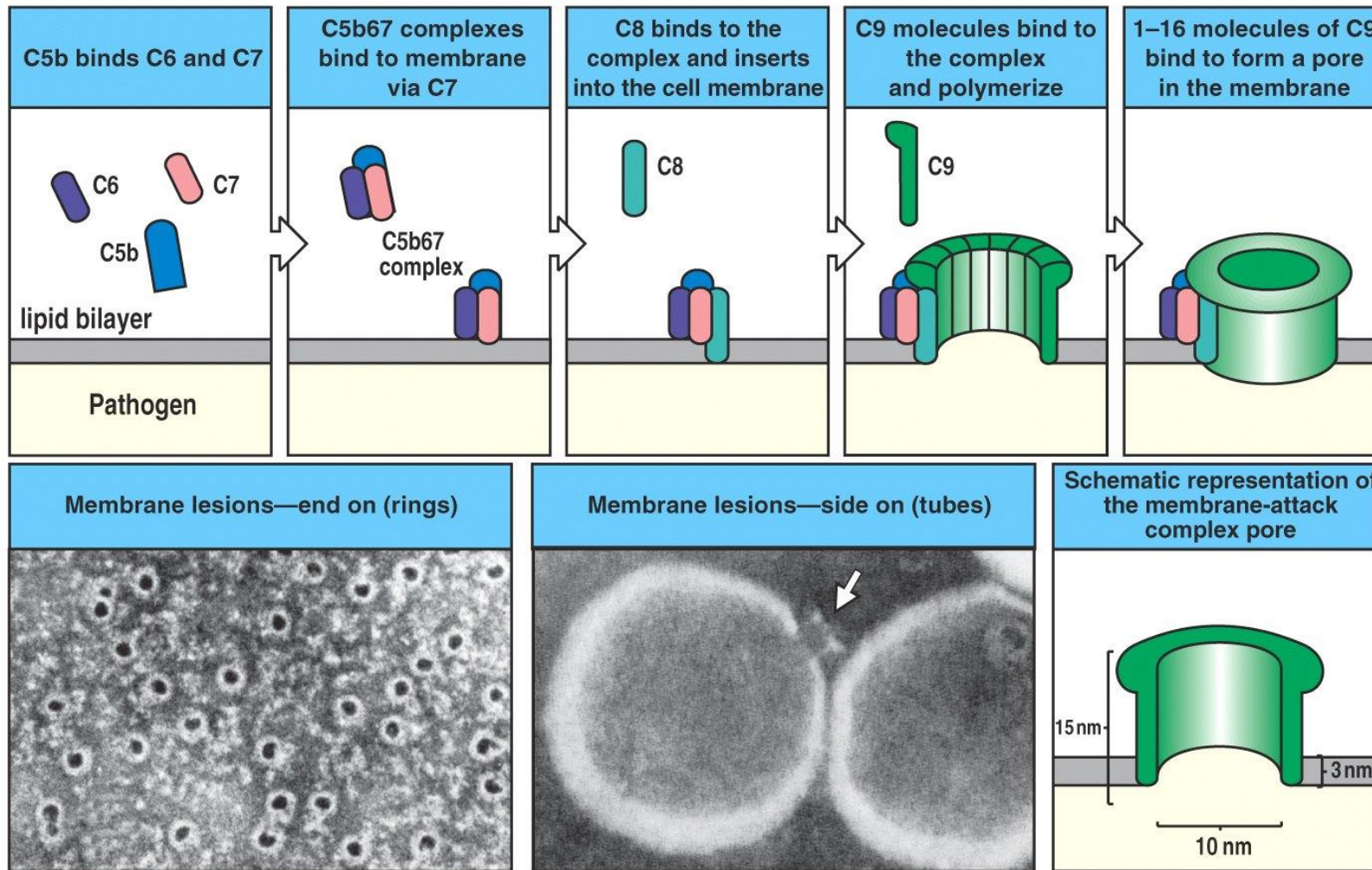
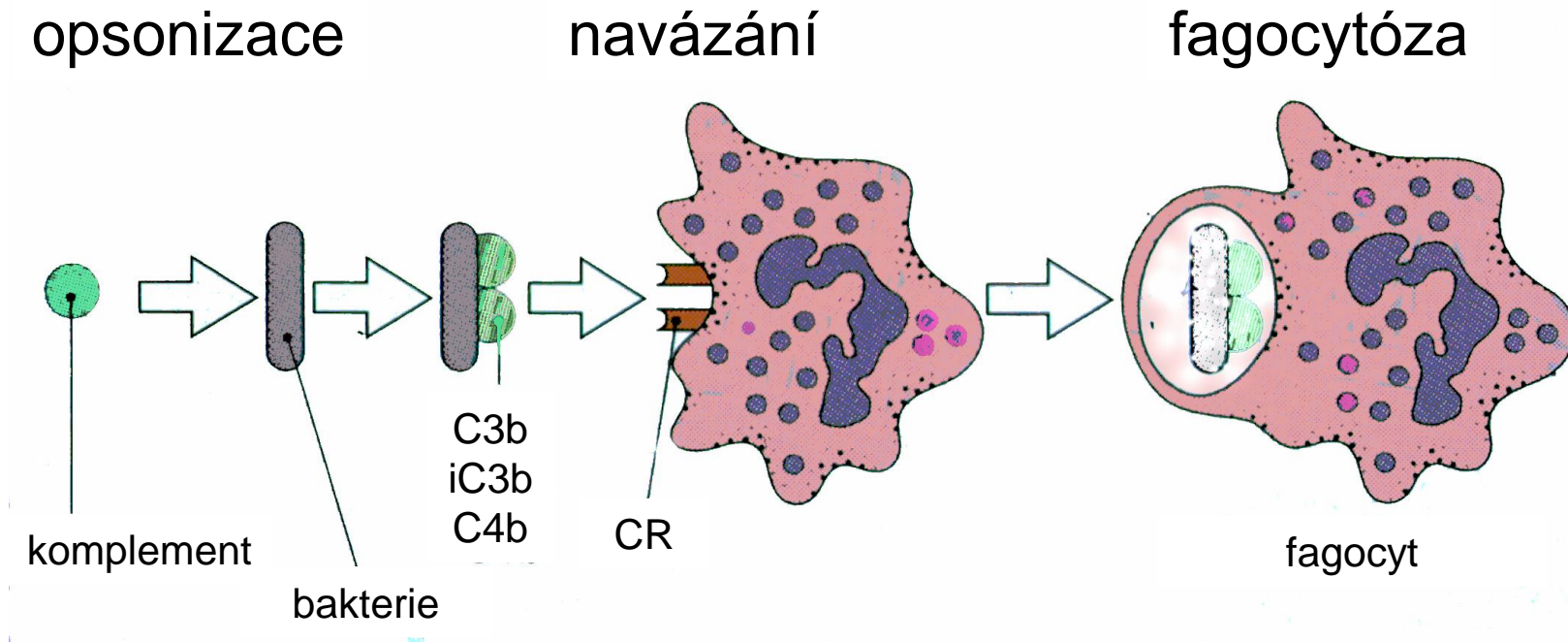


Figure 2-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komplementový systém

Opsonizace a fagocytóza



Děkuji za pozornost

MUNI SCI



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY