

ZÁNĚŤ

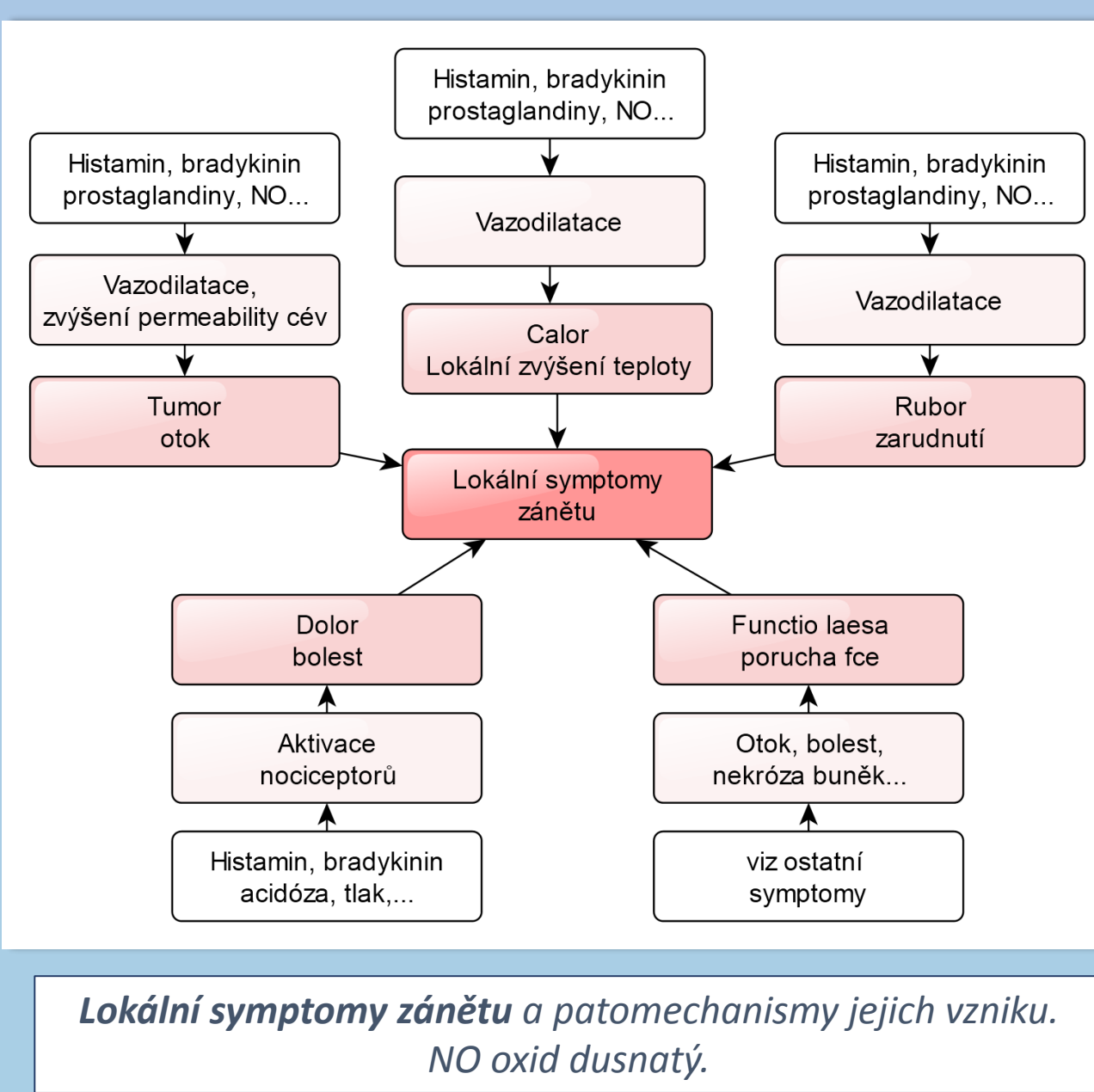
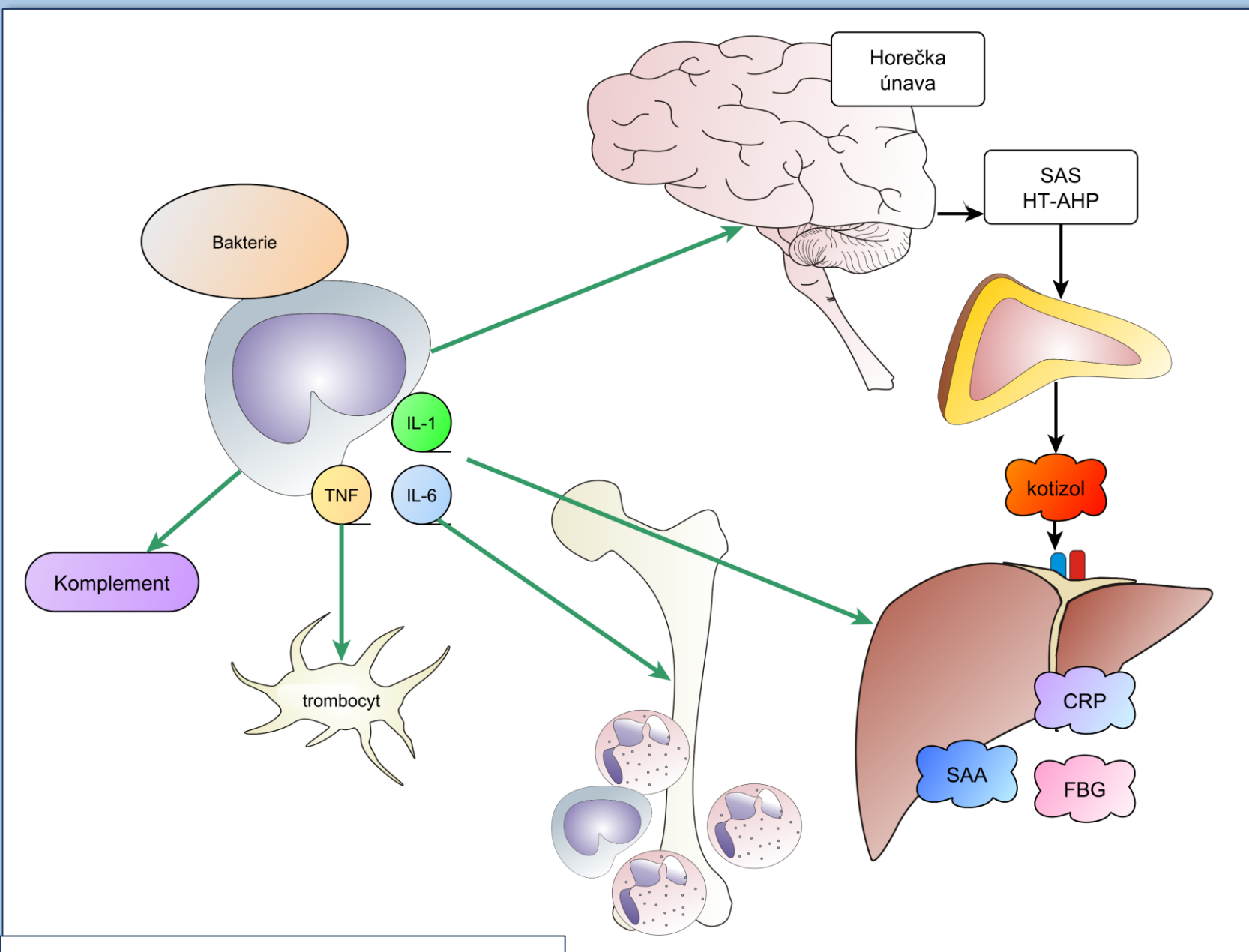
Zuzana Klímová, Tomáš Klema, Alexandr Kašpar, Jaroslava Tomenendálová
projekt IVA VFU 2018/FVL/1200/04



Zánět probíhá v několika fázích, které se vzájemně překrývají. Tabulka shrnuje hlavní systémy a procesy zapojené v jednotlivých fázích.

	Zapojené systémy	Hlavní děje
Poškození	Vnější a vnitřní noxy	Krvácení, nekroza buněk
Akutní cévní reakce	Endotel, trombocyty, komplement, kininový a koag. systém	Vazodilatace, zvýšení permeability exsudace
Akutní buněčná reakce	Neutrofilní, monocyty	Chemotaxe a diapedéza leukocytů, fagocytóza
Chronická buněčná reakce	Monocyty, lymfocyty	Prezentace antigenů, tvorba protilátek
Reparace	Fibroblasty	Tvorba kolagenu, vznik jizvy

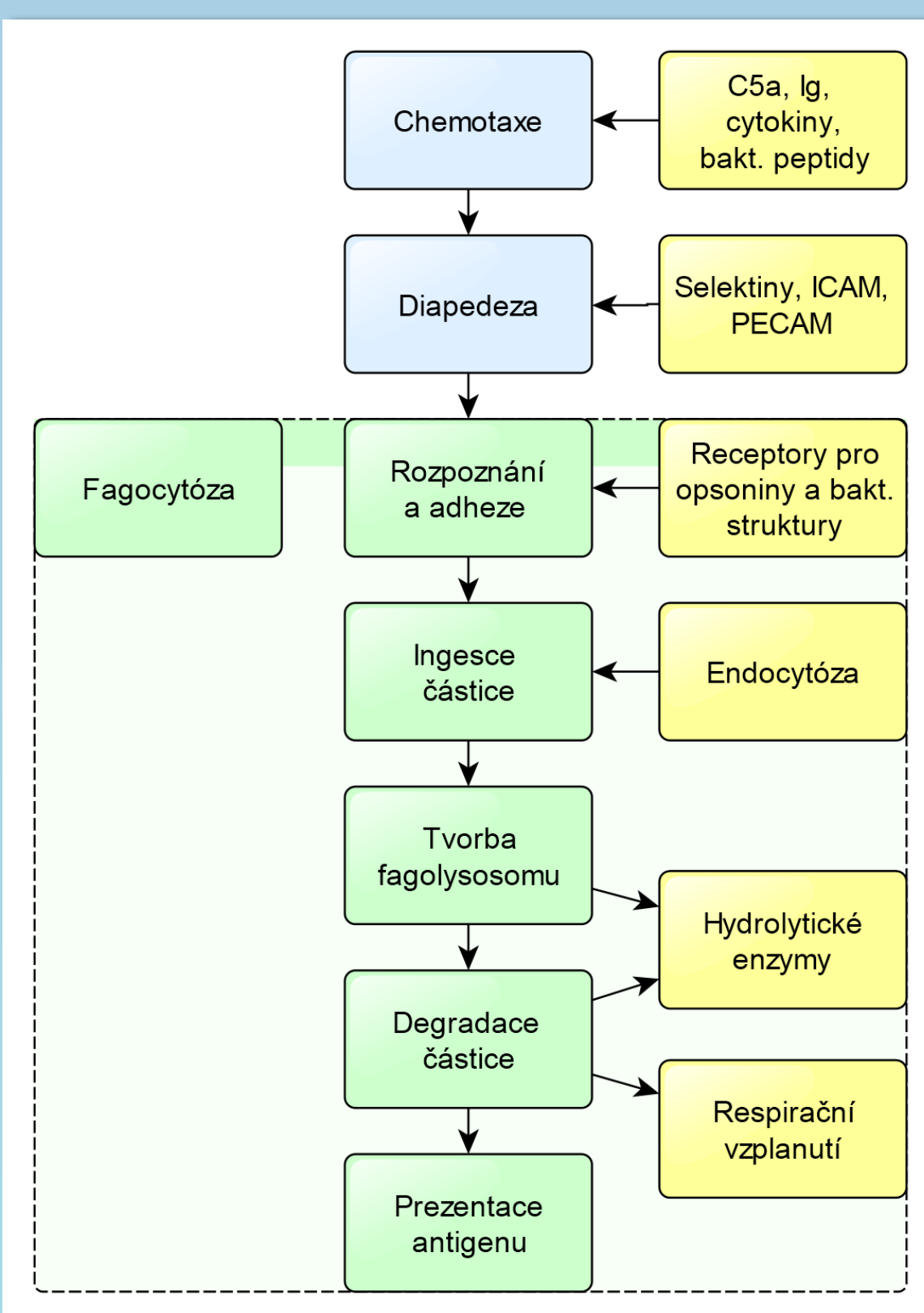
Zánět je ustálený typ obranné a reparativní odpovědi organismu na poškození nebo vniknutí cizorodých látek. Probíhá ve vaskularizovaných tkáních za zapojení imunitních mechanismů. Cílem je lokalizovat proces a zabránit jeho šíření, odstranit vyvolávající noxu a nevratně poškozené buňky, reparovat postiženou tkáň a obnovit její funkci. V procesu zánětu se 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 uplatňují i řada proti-zánětových. Při zánětu se rovněž uplatňují reaktivní formy kyslíku a dusíku (ROS, RNS) a to jak pozitivními (baktericidní účinky), tak i negativními účinky (poškození tkání).



Lokální symptomy zánětu a patomechanismy jejich vzniku. NO oxid dusnatý.

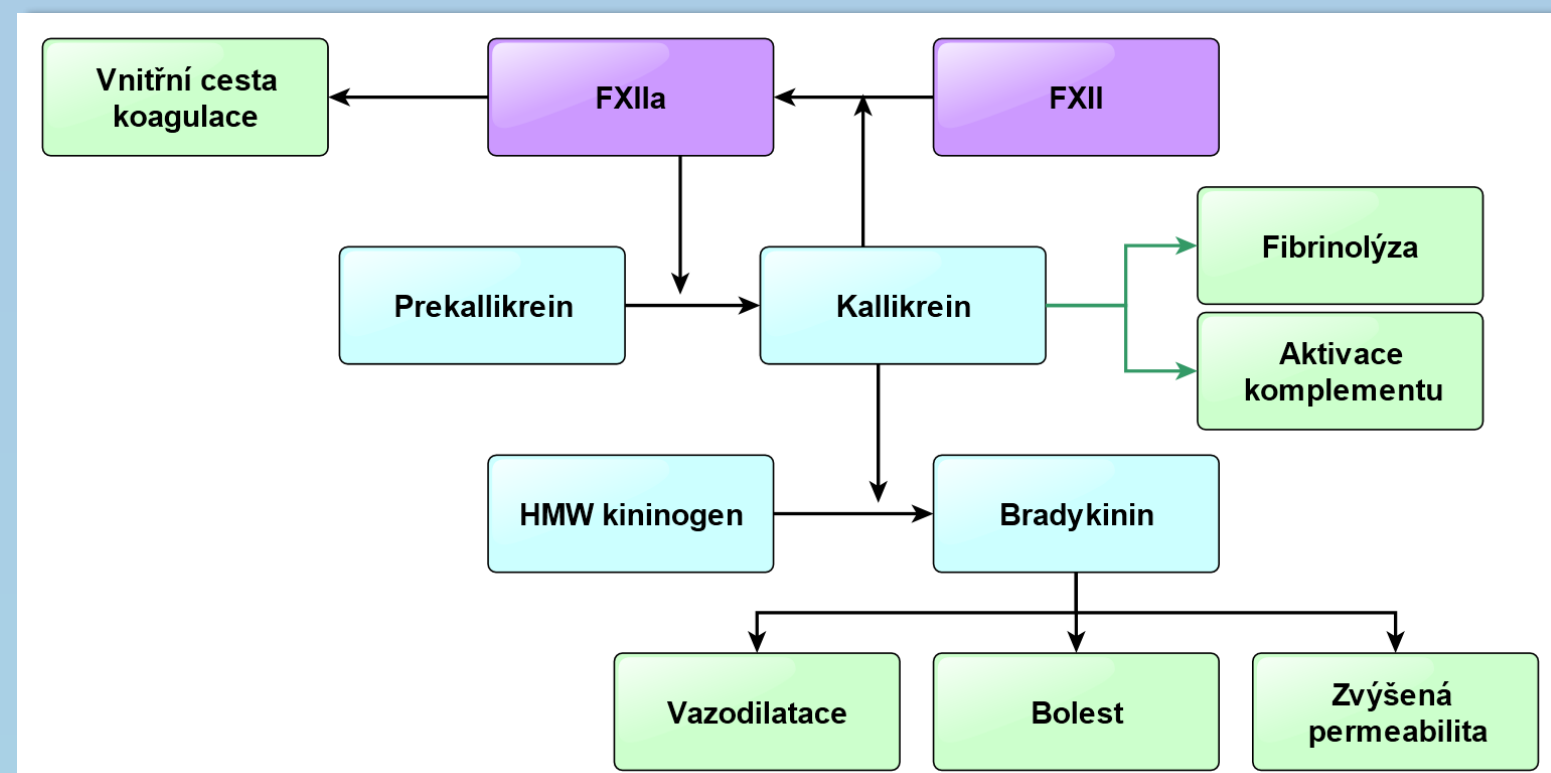
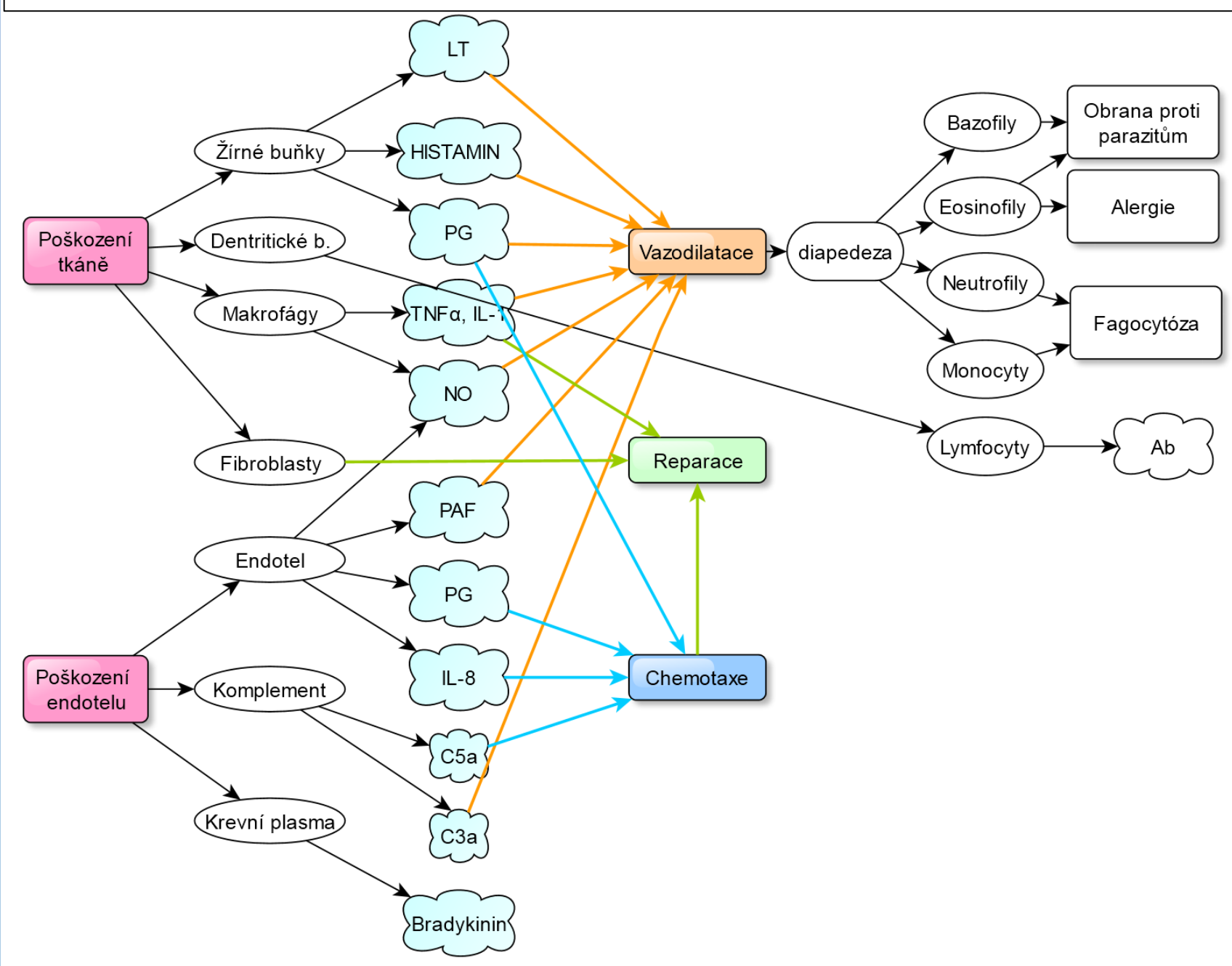
Celkové projevy zánětu jsou zprostředkovány působením prozánětových cytokinů produkovaných aktivovanými monocyty (IL interleukiny, TNF tumor necrosis factor) na vzdálené tkáni a orgány. SAS sympoadrenální osa, HT-AHP osa hypothalamus adenohipofýza, SAA sérový amyloid A, CRP C-reaktivní protein, FBG fibrinogen.

Jedním z nejdůležitějších procesů probíhajících při zánětu je fagocytóza. Fagocyty jsou především monocyty/makrofágy a neutrofilní granulocyty, v omezené míře i eosinofilní a bazofilní granulocyty. Proces fagocytózy vč. chemotaxe leukocytů a zapojených faktorů je znázorněn na obrázku

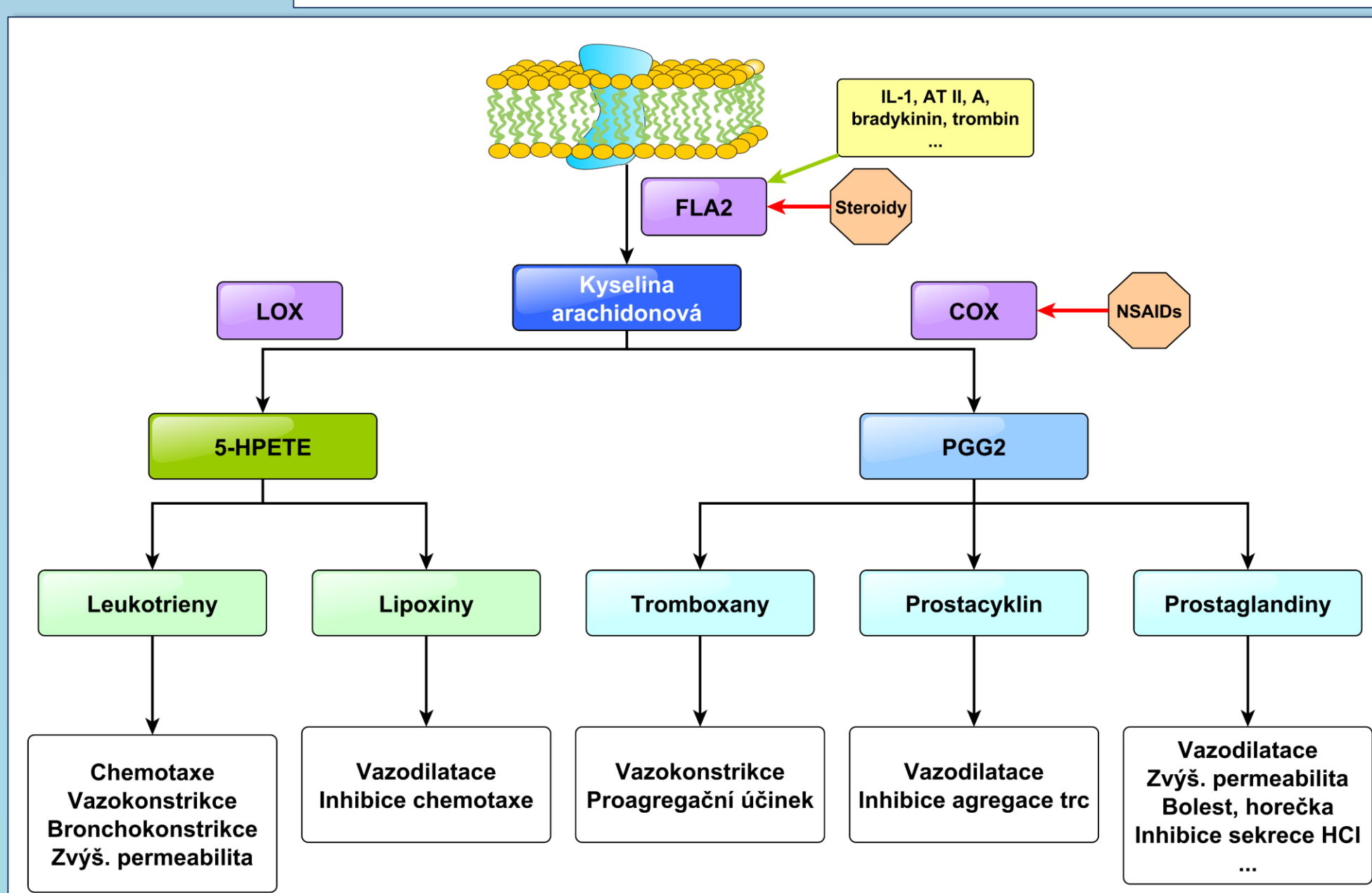


Buňka	Funkce při zánětu
Endotel	Produkce NO, exprese adhezivních molekul umožňujících diapedezu leukocytů, produkce cytokinů.
Trombocyty	Tvorba primární hemostatické zátky, syntéza mediátorů zánětu (serotonin, PAF, TXA2...)
Neutrofilní granulocyty	Fagocytóza, destrukce patogenů (hydrolytické enzymy, ROS), produkce cytokinů a zánětových mediátorů
Eosinofilní granulocyty	Reakce proti mnohobuněčným parazitům, hypersenzitivní reakce, omezená fagocytóza. Produkce cytokinů, LT, PAF.
Bazofilní granulocyty a žírné buňky.	Žírné b. ve tkáních – uplatnění při časně zánětové reakci, sekrece histaminu, LT, PG, cytokinů. Cirkulující bazofily – parazitární infekce.
Monocyty, makrofágy	Fagocytóza, prezentace antigenů lymfocytům, hlavní producenti prozánětových cytokinů (zejména IL-1, IL-6 a TNF-α).
NK buňky	Cytotoxicita zprostředkovaná protilátkou (ADCC), virové infekce, protinádorová imunita
T lymfocyty	Specifická imunita založená na reakci proti specifickému antigenu – v pozdějších fázích zánětu. Th – řídicí fce, cytokiny Tc – cytotoxická fce (protivirová, protinádorová imunita)
B lymfocyty	Specifická imunita založená na reakci proti specifickému antigenu – v pozdějších fázích zánětu.
Fibroblasty	Produkce protilátek, produkce vaziva (kolagen, proteoglykany, fibronektin...), reparace tkání.

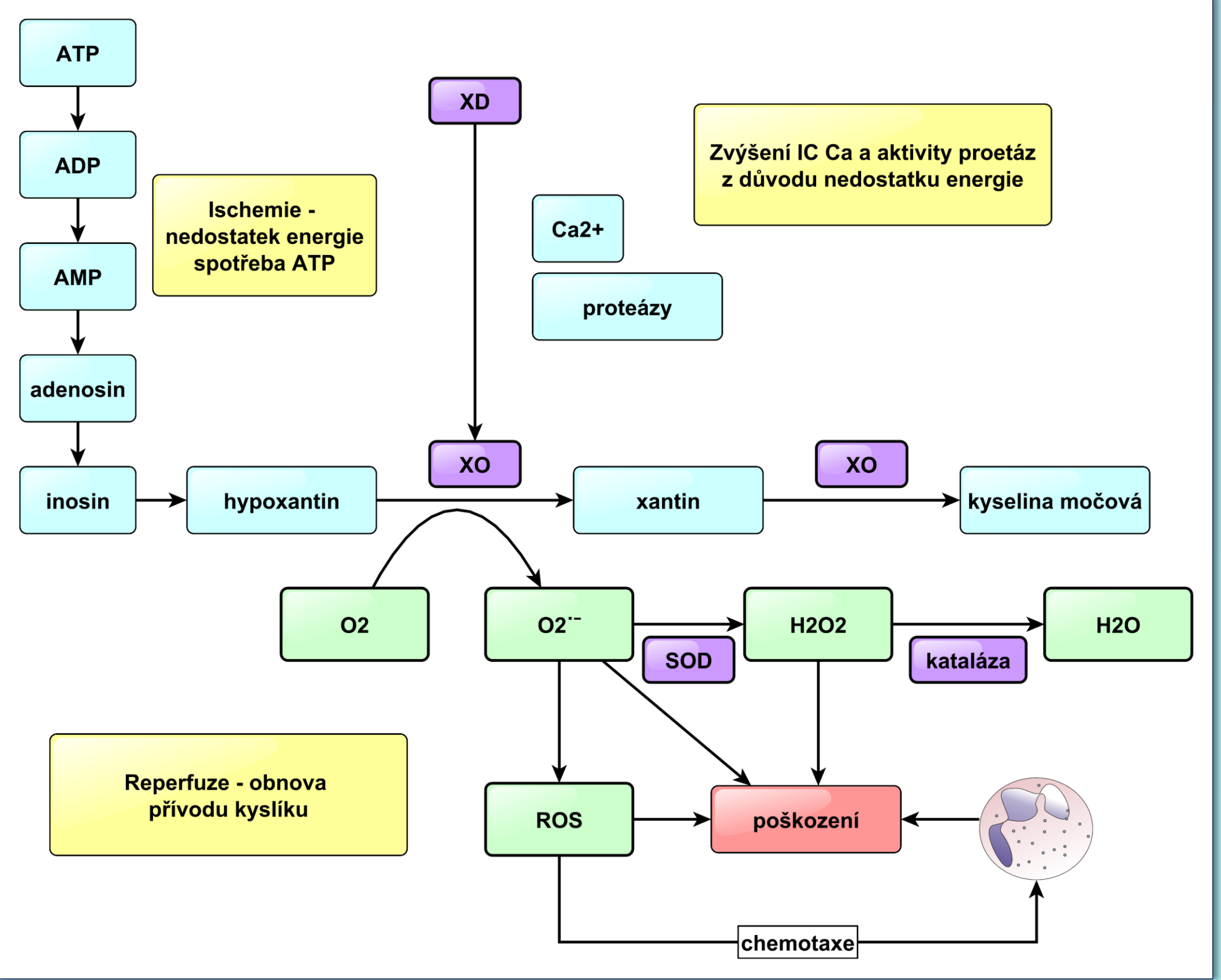
Schématické znázornění buněčných a humorálních mechanismů uplatňujících se při zánětu. LT leukotrieny, PG prostaglandiny, TNF – tumor necrosis factor, IL interleukin, NO oxid dusnatý, PAF platelet activating factor, C5a, C3a složky komplementu, Ab protilátky



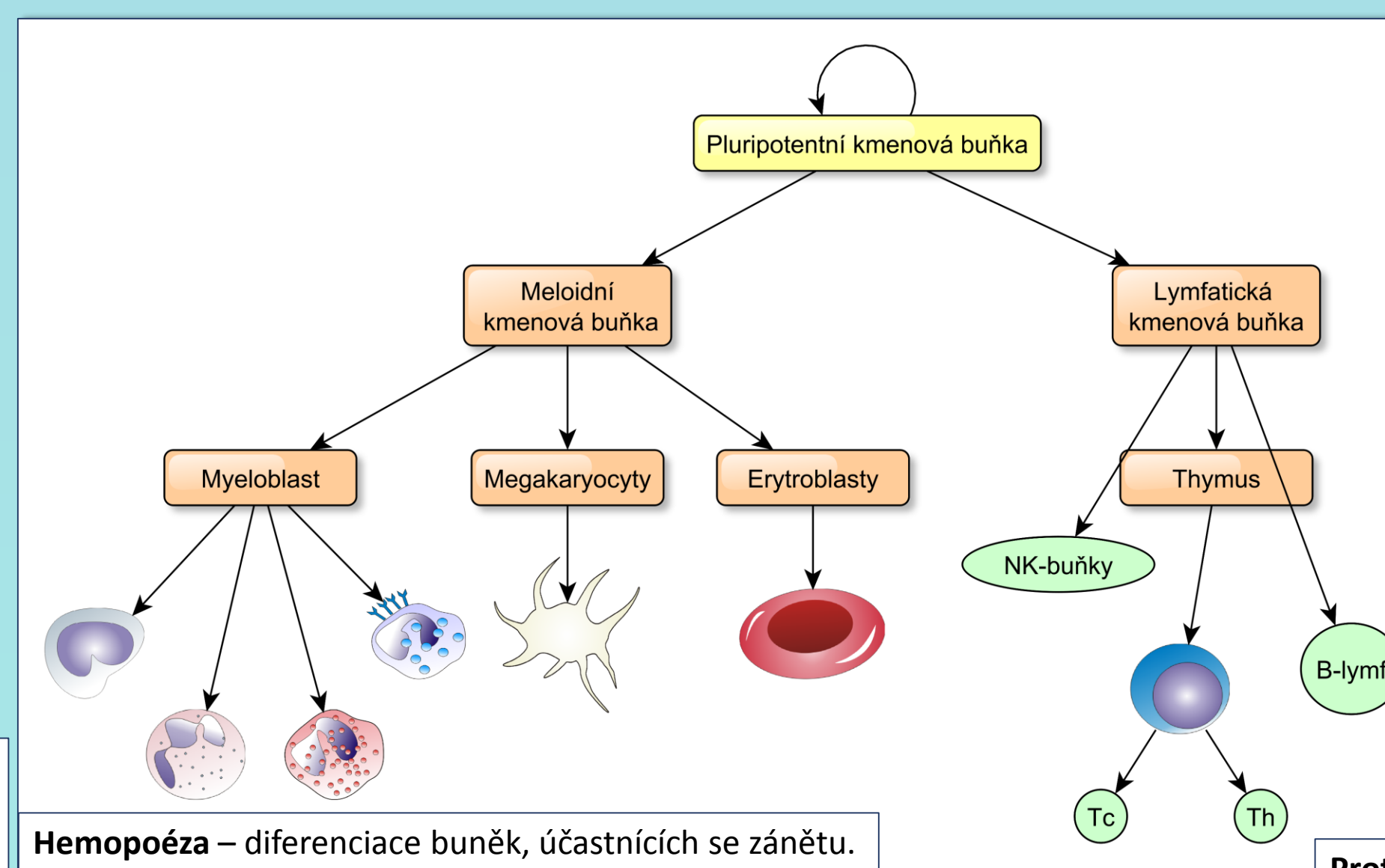
Propojení koagulace (fialové) a kalikrein-kininového systému (modře). Zelené efekty. HMW kininogen – vysokomolekulární k. (high molecular weight k.)



Metabolismus kyseliny arachidonové. Fialové enzymy: FLA2 - fosfolipáza A2, COX - cyklooxygenáza, LOX - lipoxygenáza, 5-HPETE - kyselina hydroperoxy-eikosatetraenová, PGG2 - prostaglandin G2. Zelená šipka - stimulace (AT II - angiotenzin II, IL-1 interleukin 1, A - adrenalin), červená šipka - inhibice (NSAIDs - nesteroidní antiflogistika).

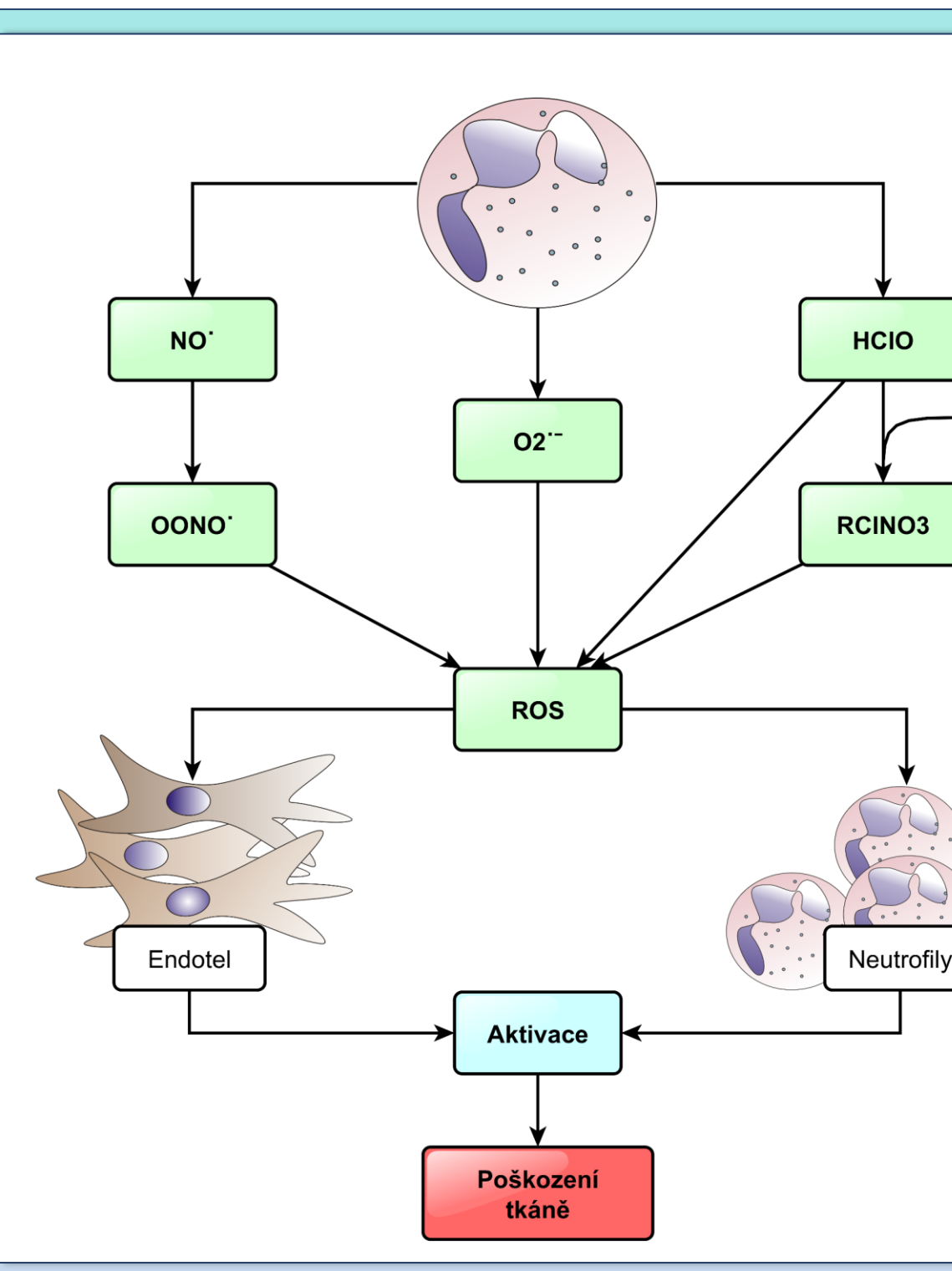
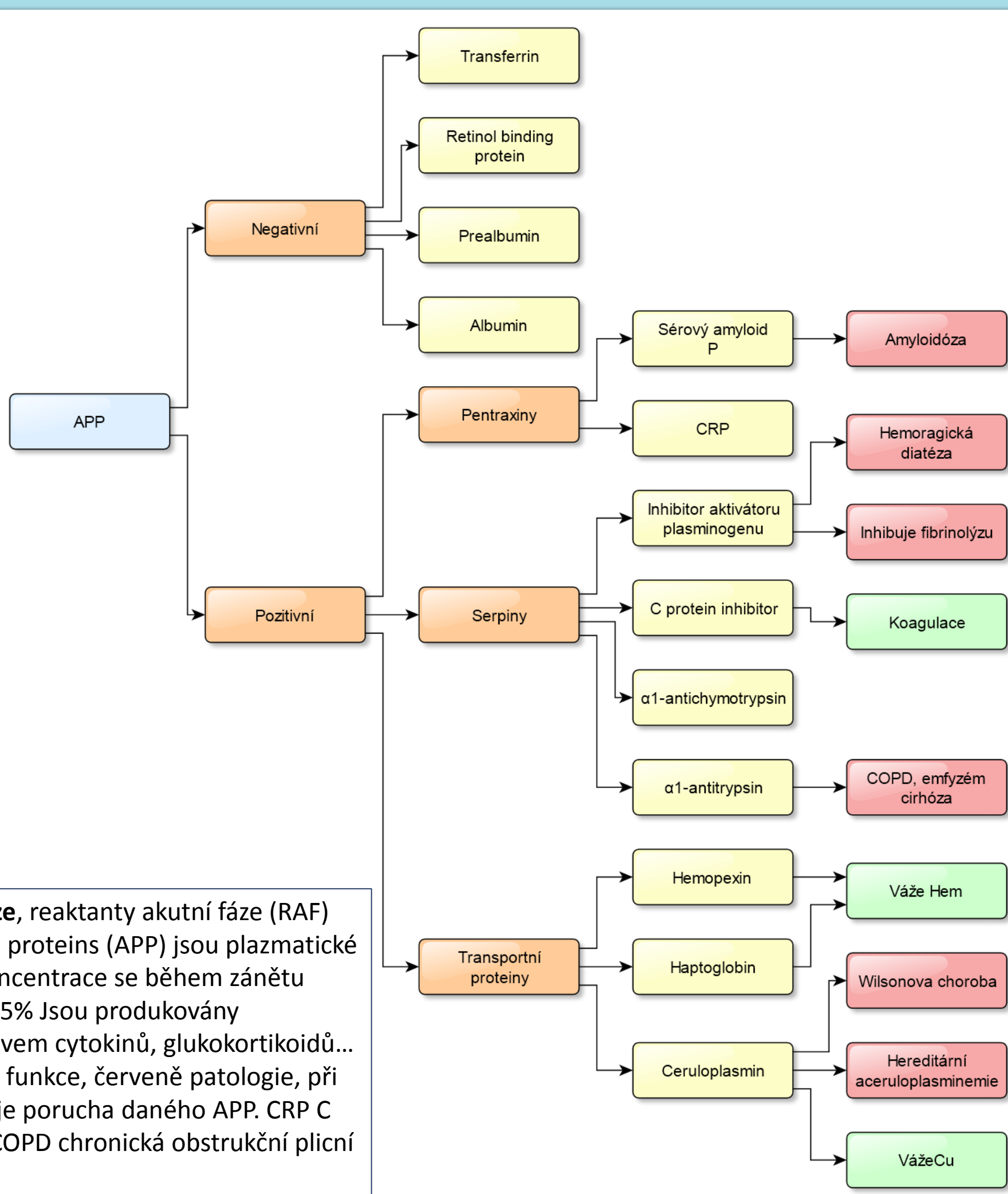


Důležitým zdrojem ROS je i proces ischemie – reperfuze. Ischemie a následná hypoxie vede k rychlému vyčerpání energie. Tkáň přechází na méně efektivní anaerobní glykolýzu (současně je produkován laktát a následná acidóza prohlubuje hypoxické poškození tkáně). ATP je degradován až na hypoxantin, který se hromadí v buňce. Následná degradace hypoxantinu až na kyselinu močovou pomocí xantin oxidázy je doprovázena produkcí superoxidu. Reperfuze vede k obnovení dodávky energie a kyslíku a umožní odvod toxických metabolitů (např. laktátu...). Pokud přichází reperfuze pozdě, je jejím následkem tvorba ROS ve tkáni postižené hypoxií. XD – xantindehydrogenáza, XO – xantinoxidáza, SOD – superoxididismutáza



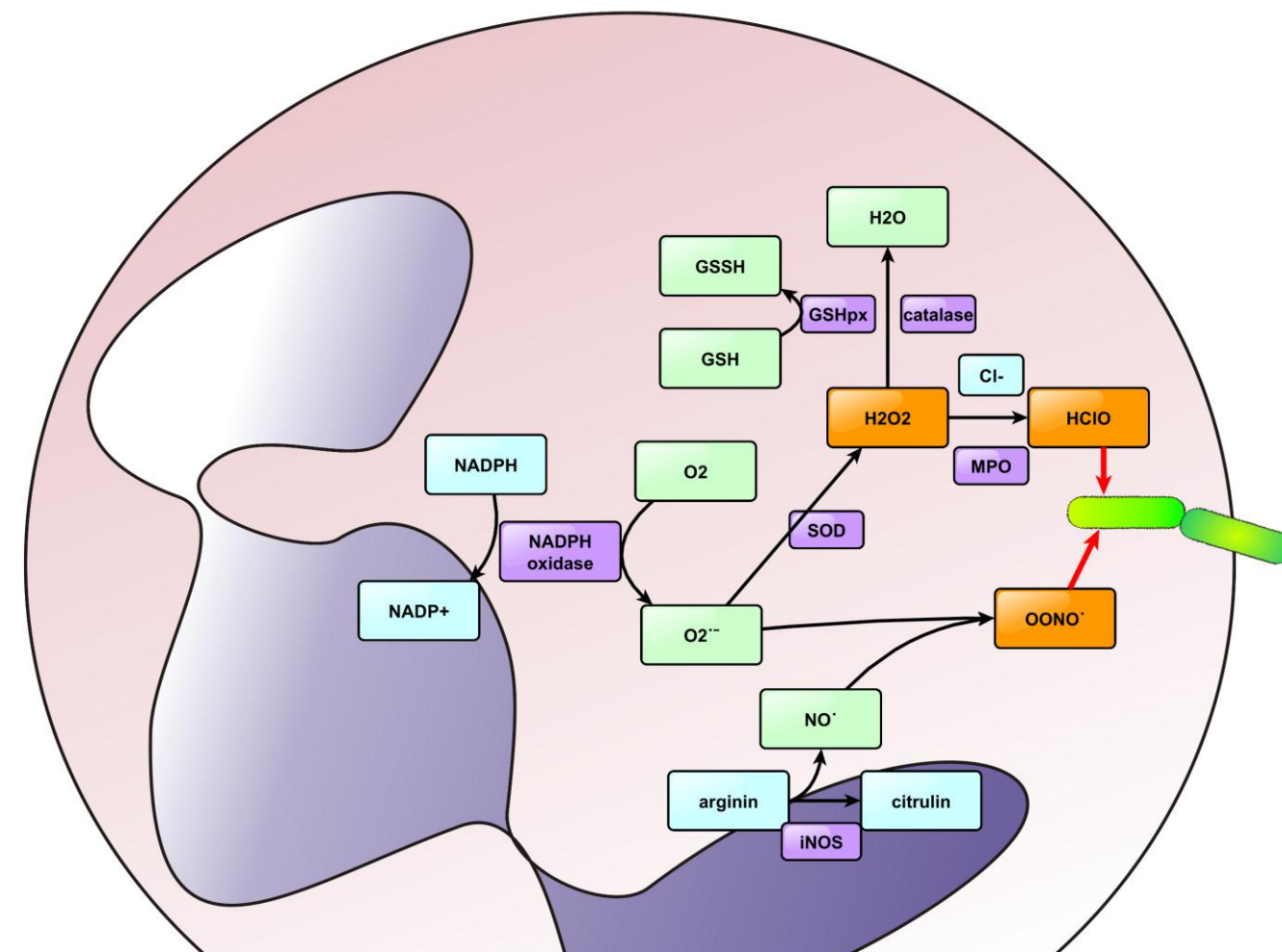
Hemopoéza – diferenciací buněk, účastníci se zánětu.

Proteiny akutní fáze, reaktanty akutní fáze (RAF) neboli acute phase proteins (APP) jsou plazmatické proteiny, jejichž koncentrace se během zánětu mění nejméně o 25%. Jsou produkovány hepatocyty, pod vlivem cytokinů, glukokortikoidů... Zelené fyziologické funkce, červené patologie, při kterých se uplatňuje porucha daného APP. CRP C reaktivní protein, COPD chronická obstrukční plicní nemoc, Cu měď.



Při zánětu dochází k významné produkci ROS. ROS a RNS jsou produkovány fagocyty (zejména neutrofilny) v rámci oxidativního (respiračního) vzplanutí. Působí baktericidně, vazodilatačně (NO), chemotakticky na další zánětové buňky. Při dysregulaci dochází k poškození i vlastních tkání. ROS hrají roli i v patogenezi septického šoku (nadměrná aktivace leukocytů, trombocytů, vazodilatace...)

Respirační vzplanutí – produkce baktericidních RNS fagocyty. Fialové enzymy: NADPH oxidáza (syntéza superoxidu), SOD - superoxididismutáza (katalyzuje přeměnu superoxidu na peroxid vodíku), MPO - myeloperoxidáza (katalyzuje tvorbu silně baktericidní kyseliny chlorové z peroxidu vodíku), iNOS - indukibilní NO syntáza. Antioxidační působení: GSHPx - glutationperoxidáza a kataláza (catalase). Oranžově jsou znázorněny produkty s baktericidním účinkem.



Při dysregulaci zánětu vzniká bludný kruh, kdy poškození tkáně ROS produkovány za účelem likvidace bakterií indukují další produkci zánětových faktorů a aktivaci dalších zánětových buněk, což vyústí v další poškození tkáně... (patologická pozitivní zpětná vazba). COX – cyklooxygenáza, LOX – lipoxygenáza, PG – prostaglandiny, TX – tromboxany, LT – leukotrieny

