

Obecné projevy nemocí

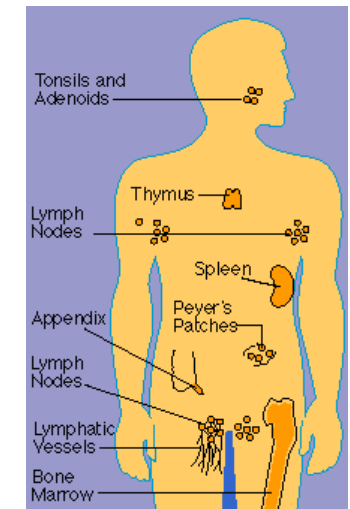
– zánět, horečka, bolest



1

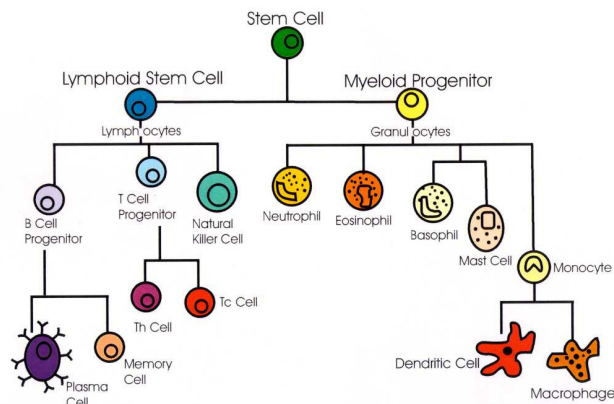
Imunitní systém

- schopen rozpoznat "vlastní" od "cizího"
 - pojmy antigen × alergen × superantigen
- základní funkce
 - obranyschopnost
 - spolu se stresovou reakcí je odpovědí organismu na ohrožení
 - homeostáza
 - průběžné odstraňování starých a poškozených buněk s cílem udržet strukturální a funkční integritu
 - imunitní dohled nad replikací a reprodukcí
 - likvidace mutovaných buněk
- orgány a tkáň imunitního systému
 - kostní dřeň a periferní krev
 - tymus
 - slezina
 - lymfatické uzliny
 - lymfatická tkáň mimouzlinová
 - mandle (tonzily), ve střevě, appendix...



2

Buňky imunitního systému



3

Složky imunitního systému

- podle způsobu rozpoznání antigenu:
 - nespecifické (vrozená)
 - specifické (získaná)
- podle zúčastněného systému:
 - humorální
 - buněčné
- další kooperující systémy:
 - koagulační
 - fibrinolytický
 - cévní endotel
 - proteiny akutní fáze

	NESPECIFICKÉ	SPECIFICKÉ
fylogeneticky	starší	mladší
rychlost reakce	minuty	hodiny – dny
imunologická paměť	není	ano
angažované buňky	fagocyty, NK buňky	lymfocyty T a B
humorální faktory	komplement	protilátky
další pomocné systémy	koagulační kaskáda, fibrinolýza, endotel, destičky, proteiny akutní fáze (játra)	

	HUMORÁLNÍ	BUNĚČNÁ
výkonné mechanismy	komplement, protilátky	fagocyty, NK buňky, lymfocyty a jejich produkty (cytokiny, lymfokiny, ...)
obrana proti	extrac. bakteriím, toxinům, některým virům	virům, plísním, nádorům, intracel. bakteriím

4

Reakce imunitního systému

- fyziologické = zánět jako obranný fenomén
 - akutní zánět
 - soubor reakcí tkání na patogenní podnět různého charakteru (fyzikální nebo chemické tkáňové poškození, infekce, ..) jehož cílem je odstranění příčiny, odstranění poškozených tkání a obnovení původního stavu
- patologické = zánět jako autoagresivní fenomén
 - chronický zánět
 - nepřiměřeně velký nebo opakující se patologický podnět nebo neschopnost normální imunitní reakce při **imunodeficitu**
 - zánět jako důsledek imunopatologické reakce
 - **alergie (atopie)**
 - **autoimunity**
 - odhojení (rejekce) transplantované tkáně

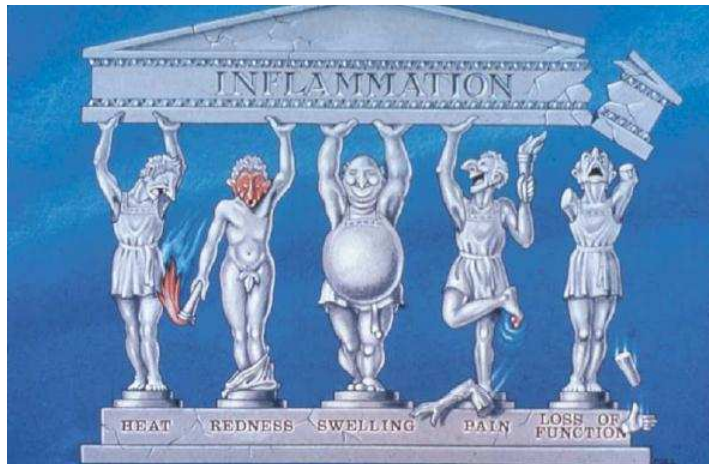
5

Fyziologická imunitní reakce

- cílem je eliminace cizorodého a poškozeného materiálu z organismu
- 3 fáze:
 - rozpoznání antigenu
 - amplifikace signálu
 - efektorová fáze (spolu se zpětnou regulací)
 - u některých stimulů se zánětlivá reakce omezí převážně na reakce nespecifické imunity
 - např. po fyzikálním nebo mechanickém poškození tkáně
 - pokud je stimul antigenní, následuje specifická imunitní reakce
 - záleží na typu antigenu zda převáží humorální (např. bakterie a toxiny) nebo buněčná odpověď (viry)
- rozsah poškození/množství antigenu, cesta vstupu, délka působení a celkový stav organismu rozhodují o tom, zda má reakce povahu
 - skrytou (inaparentní)
 - místní (lokální)
 - zteplání (calor), zčervenání (rubor), bolest (dolor), otok (tumor), porucha funkce (functio laesa)
 - celkovou (systémovou)
 - horečka, tachykardie, hyperventilace, únava, ztráta chuti k jídlu, metabolické a endokrinní změny

6

Lokální projevy zánětu



7

Nespecifická imunitní reakce – akutní zánět

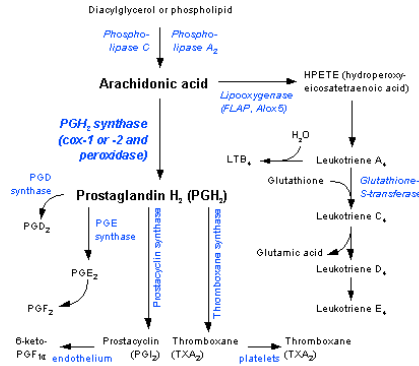
- zúčastněné buňky
 - endotel
 - destičky
 - koagulační kaskáda + fibrinolýza
 - PMN (neutrofilní granulocyty)
 - komplement
 - žírné buňky/basofily, eosinofily
 - monocyty/makrofágy

8

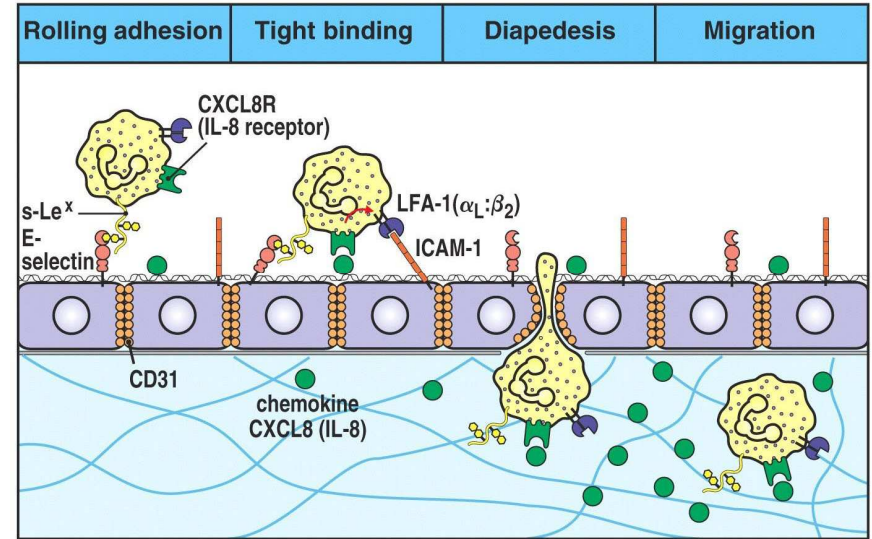
Endotel a trombocyty

- endotel
 - ↑ tvorba oxidu dusnatého (NO)
 - vazodilatace
 - v reakci se superoxidem vzniká agresivní peroxynitrit
 - tvorba PGI₂ účinkem fosfolipáz z arachidonové kys. z fosfolipidů membrán
 - vazodilatace
 - endotelie zvyšují expresi adhezních molekul (E-selektin, integriny, ICAM, VCAM, PECAM)
 - zpočátku jen "kutálení" (rolling) PMN po stěně cévy
 - později pevná adheze a přestup do tkáně (extravazace)
 - tvorba antiagregačních a fibrinolytických faktorů
 - tPA, trombomodulin
 - tvorba pro-agregačních faktorů
 - endothelin, PAF, vWf

- trombocyty
 - tvorba a uvolnění TXA₂, serotonin, PAF, PAI, PDGF



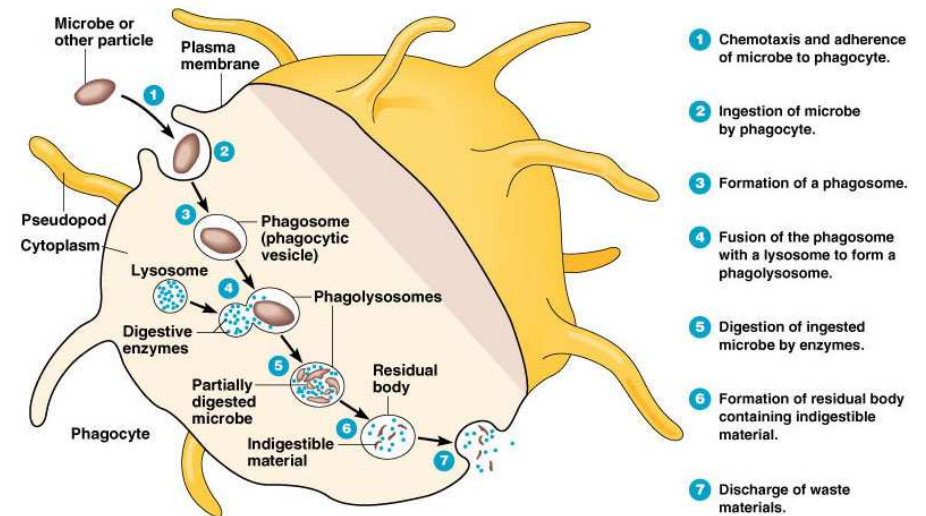
Aktivace endotelu



Polymorfonukleáry (PMN)

- první linie obranných bb.
- stoupá jejich počet (leukocytóza)
- diapedezou se dostávají do tkání
- rozpoznávají antigen bez vazby na HLA
 - **fagocytóza** → indukce metabolického vzplanutí (produkce kyslíkových a dusíkových radikálů aj.)
 - sekrece proteolytických lyzozomálních enzymů
 - aktivace fosfolipáz (PLC a PLA₂) → PGI₂, PGE₂, TXA₂, LTA
 - PMN produkují cytokiny
 - IL (1, 6, 8), TNFα, G-CSF, GM-CSF, interferon, PAF, aktivátor plazminogenu, LTA, ...

Fagocytóza PMN



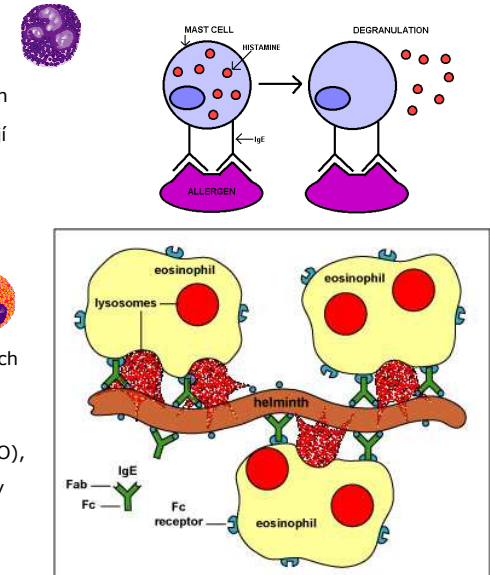
Monocyty/makrofágy, NK-bb.

- **fagocytují** bez předchozího kontaktu s antigenem i velké částice
- produkce prozánětlivých cytokinů
- makrofágy fungují zároveň jako antigenprezentující bb. (APC)
 - přechod mezi nespec. a spec. imunitou
- "přirození zabíječi" - NK bb. (natural killers)

13

Mastocyty, bazofily, eoziofily

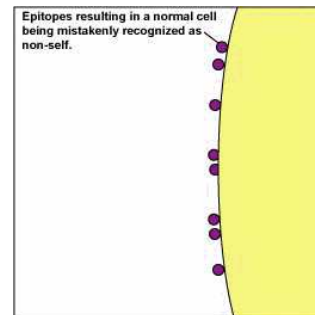
- mastocyty (basofily)
 - lokalizovány v pojivu, zejm. perivaskulárně v kůži a sliznicích
 - po stimulaci protilátkami (IgE), složkami komplementu, uvolňují obsah granúl:
 - histamin
 - serotonin
 - heparin
 - proteolytické enzymy
 - deriváty kys. arachidonové
 - cytokiny
- eozinofily
 - uplatňují se zejm. u parazitických infekcí a alergií
 - omezená schopnost fagocytózy
 - uvolnění granúl - kationické proteiny (eosinophil peroxidase (EPO), major basic protein (MPO), eosinophil-derived neurotoxin (EDN)) - vazba na neg. povrchy poškozuje membrány, zvyšuje jejich permeabilitu



14

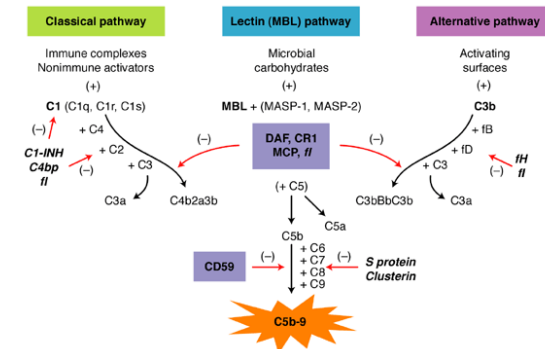
Komplementový systém (KS)

- biochemická kaskáda více než 35 proteinů (přímo aktivních i regulačních), která vede k:
 - rozpadu buňky (cytolýza)
 - přivolání dalších bb. (chemotaxe) - faktor C5a
 - označení patogenů pro fagocytózu (opsonizace) - faktor C3b
 - aktivaci a degranulaci mastocytů (anafylatoxiny) - faktor C3a
- 3 cesty aktivace KS:
 - klasická
 - alternativní
 - lektinová cesta



15

Aktivace KS

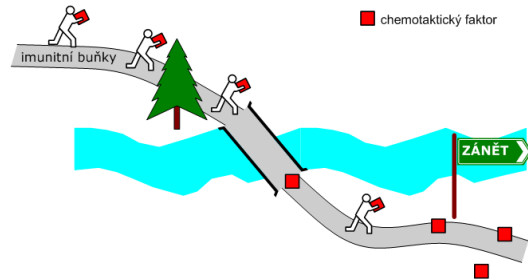


- všechny tři cesty vedou k tvorbě komplexu perforujícího buněčnou membránového (membrane attack complex, MAC)
 - MAC vytváří transmembránový kanál, způsobující osmotickou lýzu a zánik cílové buňky

16

Chemotaxe a její mediátory

- Chemotaxe
 - řízený pohyb buněk ve směru koncentračního gradientu solubilních látek (tj. chemotaktických faktorů)
- Původ chemotaktických faktorů
 - degranulaci zásobních faktorů z buněk
 - *de novo* produkce aktivovanými imunitními a endotelovými buňkami
- Typy chemotaktických faktorů
 - oligopeptidy bakteriálního původu
 - cytokiny z PMN a makrofágů
 - produkty komplementu (C5a)
 - kallikrein a bradykinin
 - deriváty kys. arachidonové - prostaglandiny, leukotrieny (zejm. z makrofágů)
- Funkce:
 - chemotaxe - při zánětu, jiných imunitních reakcích, hojení ran
 - aktivace imunitních buněk
 - zvýšení cévní propustnosti (permeability)
 - některé vazodilátace, bronchokonstrikce nebo zvýšení produkce hlenu



17

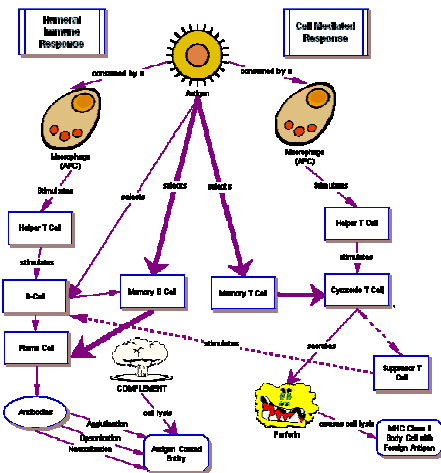
Specifická imunitní reakce

- antigen-prezentující bb. (APC)
 - makrofágy, dendritické buňky, ..
- CD4+ regulační lymfocyty (helper, Th)
- výkonné lymfocyty T CD8+ (cytotoxické, Tc) a B (→ plasmocyty)
- protilátky
- cytokiny
 - interleukiny/tumor-nekrotizující faktory (TNF)
 - interferony
 - chemokiny
 - růstové faktory
 - kolonie stimulující faktory

18

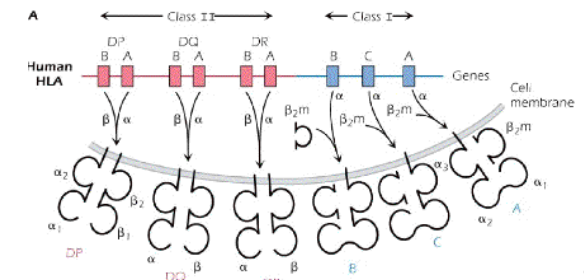
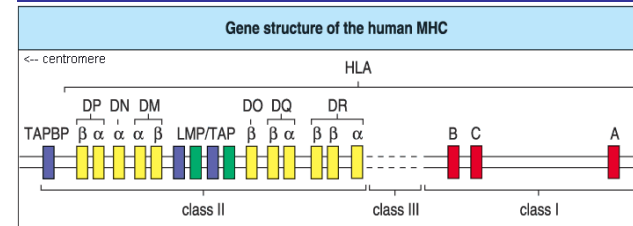
Specifická imunitní reakce

- podmínkou je spolupráce mezi
 - APC - předložení antigenu ostatním imunitním bb.
 - pomocnými (helper) T lymfocyty - aktivace výkonných lymfocytů prostřednictvím fyzického kontaktu a produkovaných cytokinů
 - vlastními výkonnými bb. - B a cytotoxickými T lymfocyty



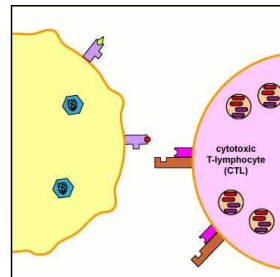
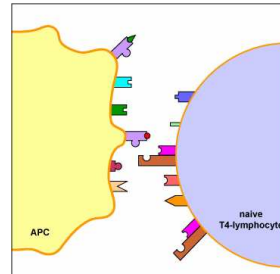
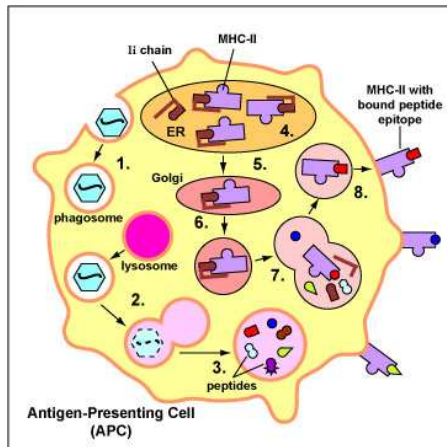
19

Hlavní histokompatibilní komplex (MHC) – 6. chromozom



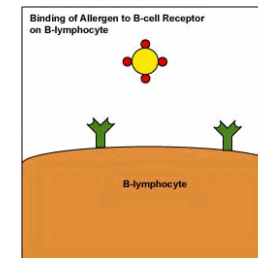
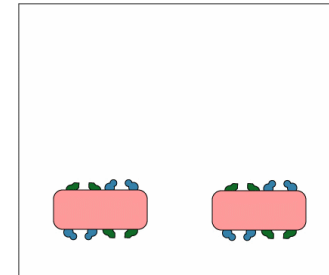
20

APC – Th / APC - Tc kooperace



21

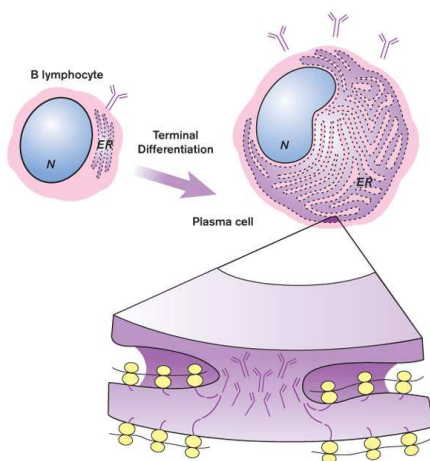
Aktivace B-lymfocytů



- kontakt s antigenem + stimulace cytokiny z Th
– IL-4!
- proliferace a diferenciace v plazmocyty
- produkce imunoglobulinů (protilátek)

22

Protilátky



- třídy
 - IgM, IgA, IgD, IgE, IgG
- funkce
 - neutralizace patogenů
 - aktivace komplementového systému
 - aktivace "přirozených zabíječů" (natural killers, NK bb.)

23

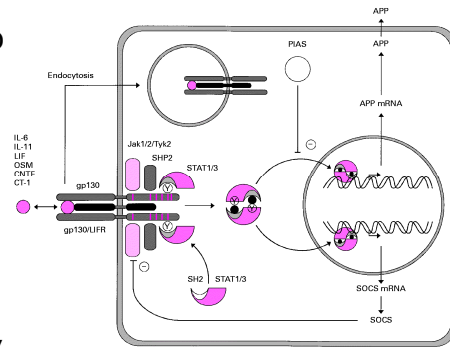
Cytokiny

- skupina cirkulujících proteinů a peptidů ovlivňujících **imunitu, zánět a hematopoezu**
- ovlivňují
 - buněčné dělení - působí jako růstové faktory
 - „survival“ faktory (zahajují nebo naopak zabraňují apoptóze)
 - faktory transformační a diferenciační
- na rozdíl od hormonů působí především **lokálně**
- téměř všechny jsou **pleiotropní**, tj. vykazují několikeré vzájemně se překrývající biologické aktivity
- důležité během embryogeneze a organogeneze
- **nomenklatura** (názvy často podle buněčného původu nebo první objevené funkce):
 - interleukiny, lymfokiny (cytokiny produkované lymfocyty), monokiny (cytokiny produkované monocyty), chemokiny (cytokiny s chemotaktickými efekty), TNF rodina, interferony, růstové faktory, CSF aj.

24

Cytokiny – signální transdukce

- vazba na transmembránové receptory
- nenavozují odpověď přímo - stimulují produkci transkripčních faktorů, které **kontrolují genovou expresi**
- cytokinové receptory
 - s tyrosinkinázovou aktivitou
 - se serinkinázovou aktivitou
 - bez vlastní kinázové aktivity
 - vázané s G-proteiny



25

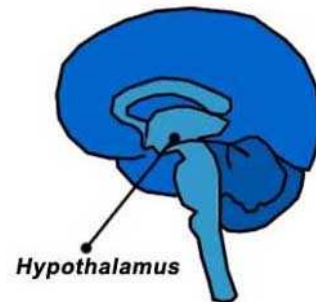
Celkové projevy zánětu

- ↑ tělesné teploty – horečka
- ↑ počtu bílých krvinek (leukocytóza)
- ↑ srdeční frekvence (tachykardie)
- ↑ dechové frekvence (hyperventilace)
- únava
- nechutenství
- metabolické a endokrinní změny
 - ↑ glukoneogenza, proteinový katabolismus, ACTH, kortisol, glukagon, T4, aldosteron, vasopresin, Cu
 - ↓ albumin, Fe, Zn, transferin
- syntéza proteinů akutní fáze

26

Horečka (pyrexia)

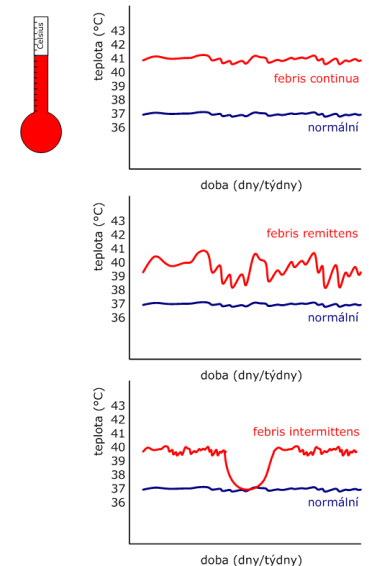
- teplota je regulována v **hypotalamu** (tuber cinereum)
- látky ovlivňující termoregulační centrum - **pyrogeny**
 - exogenní – endotoxiny (lipopolysacharid (LPS) gram-negativních bakterií)
 - endogenní
 - cytokiny IL-1 β , -6, TNF α produkované zejm. fagocyty
 - produkty rozpadu bb.
- patofyziologie
 - LPS se váže na cirkulující LPS-binding protein (LBP)
 - komplex LPS-LBP se váže na CD14 makrofágů a indukuje produkci a uvolnění endogenních pyrogenů (zejm. IL-1 β)
 - v mozku – paraventriculární area hypotalamu – vazba endogenních pyrogenů na cytokinové receptory → aktivace PLA₂, COX-2 a PGE₂ syntetázy v AA pathway → produkce PGE₂ = hlavní mediátor horečky → přenastavení termoregulačního centra
 - CNS organizačně zajistí produkci tepla
 - třesová termogeneze ve svalch
 - endokrinní odpověď (katecholaminy a hormony štítné žlázy) → vyšší metabolický obrát
 - zábrana tepelným ztrátám perif. vazokonstrikcí
 - netřesová termogeneze v tuk. tkáni???????



27

Horečka (pokračování)

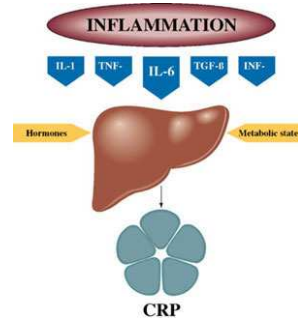
- stadia
 - stadium incrementi – do doby dosažení nového set-pointu
 - stadium acme – dosažena vyšší teplota - pokles třesu a vazokonstrikce
 - stadium decrementi – po poklesu pyrogenů pokles teploty (vazodilataci, pocením)
 - rychlý (crisis) – s pocením
 - pomalý (lysis)
- stupně horečky
 - nízká (subfebrilie): 38 - 39 °C
 - střední: 39 - 40 °C
 - vyšší: > 40 °C
 - hyperpyrexie: > 42 °C
- některé typické typy
 - febris continua (denní fluktuace <1°C)
 - febris remittens (denní fluktuace >1°C)
 - febris intermitens (periody normální teploty a horečky)
- fyzilogický smysl horečky
 - poměrně nejasný
 - růst některých mikroorganismů může být postizen při vyšší teplotě, intenzivní metabolismus napomáhá efektivitě imunitního systému



28

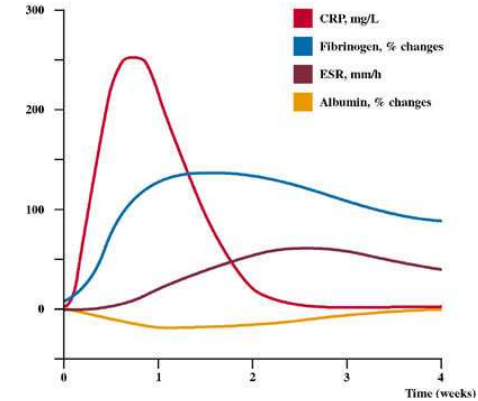
Proteiny akutní fáze

- játra reagují na zánětlivou reakci
 - stimulaci cytokiny (zejm. IL-1, IL-6, IL-11 a TNF- α)
 - a glukokortikoidy
- zvýšením syntézy
 - všech proteinů – kompenzace negativní dusíkové bilance
 - specifické skupiny – proteinů akutní fáze
 - C-reaktivní protein (CRP)
 - pentamer, štěpen PMN enzymy na fragmenty s opsonizační a chemotaktickou aktivitou
 - serum amyloid A protein (SAA)
 - orosomukoid
 - inhibitory proteáz – omezují větší poškození tkání proteolytickými enzymy
 - α 1-antitrypsin, α 1-antichymotrypsin, α 2-makroglobulin
 - některé koagulační faktory
 - fibrinogen, protrombin, FVIII, plasminogen
 - transportní proteiny
 - haptoglobin, hemopexin, feritin, ceruloplazmin
 - složky komplementového systému
 - C3



29

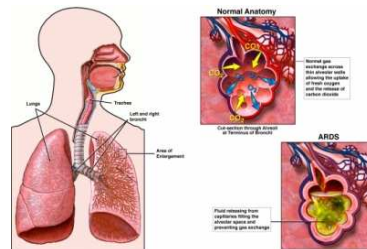
Typické změny hladin CRP, fibrinogenu, ESR a albuminu během reakce akutní fáze



30

Kritické situace spojené se systémovou zánětlivou reakcí

- Sepsa
 - generalizovaná aktivace imunitního a koagulačního systému při septikemii
 - může progredovat do septického šoku a multiorgánové dysfunkce
- Disseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)
 - generalizovaná aktivace srážecí kaskády po různých patol. stimulech vč. infekce, která vede k tvorbě mnohočetných trombů (časná fáze) a později k hypokoagulačnímu stavu (pozdní fáze)
- Adult respiratory distress syndrome (ARDS)
 - život ohrožující situace plicního edému a transudace do alveolů v důsledku vzestupu permeability plicní mikrocirkulace
 - poškozena při uvolnění proteolytických enzymů a jiných zánětl. mediátorů
 - tekutina blokuje výměnu plynů v plicích!



31