

ZÁNĚT

Marta Kalousová

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1.LF UK a VFN Praha

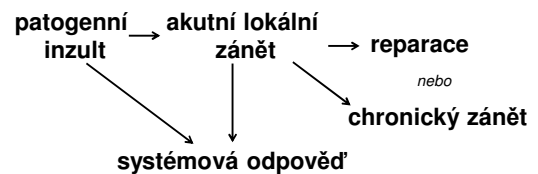
Zánět

- **Reakce organismu na patogenní inzult**
- Fylogeneticky a ontogeneticky nejstarší obranný mechanismus

Příčiny zánětu

- **Biologické faktory** – infekce – bakterie, viry, plísňe
- **Chemické faktory** – jedy, žraviny
- **Fyzikální faktory** – popáleniny
- **Mechanické faktory** – poranění
- **Tkáňová ischemie a nekróza**

Zánět



Klasické znaky zánětu

- **Calor**
- **Rubor**
- **Tumor**
- **Dolor**
- **Funcio laesa**

Akutní lokální zánět

- Uvolnění **mediátorů zánětu**
- Nejdříve krátce vazokonstrikce, pak **vazodilatace, zvýšení vaskulární permeability, exsudace tekutin**
- **Migrace leukocytů, fagocytóza**, respirační vzplanutí neutrofilů, role **ROS** (reactive oxygen species)
- Aktivace **komplementu, koagulace, fibrinolýzy a kininového systému**
- *Později:* zapojení **specifické imunity** – Ag-Ab, T- lymfocyty
- **Cíl** – ohraničit, zničit a eliminovat patogenní agens, *reparace poškození*

Chronický zánět

- Možná perzistence cizorodého materiálu
- Přítomnost lymfocytů, monocytů a plazmatických buněk (*x neutrofilů u akutního zánětu*)
- **Trvalá produkce mediátorů zánětu**
- Depozita kolagenu a fibrinogenu, **fibrotizace** (mediátor TGFβ) - jizvení

Systémová zánětová odpověď (SIRS)

- **Teplota** >38 °C *nebo* <36 °C
- **Počet leukocytů** >12,000/μL *nebo* <4,000/ μL *nebo* >10% nezralých forem
- **Tachykardie** >90/min
- **Dech** >20/min *nebo* pCO₂<32 mm Hg

Systémová zánětová odpověď (SIRS)

- Zvýšení reaktantů akutní fáze
- Uvolnění glukokortikoidů
- **Sepsis** = SIRS infekční etiologie
- Možná progresse do **septického šoku**
 - Hypotenze
 - Hypoperfuze (→ multiorganové selhání)

Mediátory zánětu

- „**Alarminy**“ – DAMPs
- **Vazoaktivní aminy** – histamin, serotonin
- **Eikosanoidy** – deriváty kyseliny arachidonové – prostaglandiny, prostacyklin, tromboxany, leukotrieny
- **Cytokiny**
- **Reaktivní formy kyslíku a dusíku**
- **Komplement, koagulace, fibrinolytický a kininový systém**

Alarminy

- „**Alarminy**“ = **DAMPs** – **damage-associated molecular patterns** – uvolnění z poškozených buněk (nekrotických ne apoptických) - HMGB1, EN-RAGE (S100A12), S100A8/S100A9, interleukiny (IL-1α), HSP, nucleosomy, ATP...

PAMPs – **pathogen-associated molecular patterns** – mikrobiální struktury – dsRNA a DNA, bakteriální protein flagellin, β-glukan a α-mannan – komponenty buněčné stěny hub, lipopolysacharid (G-), lipoteichoová kys. (G+), peptidoglykan

Alarminy

- **PRRs** – **pattern recognition receptors** – receptory pro DAMPs a PAMPs – regulace imunitní odpovědi - ↑ nebo ↓, buněčné smrti nebo diferenciaci...
 - **Toll like receptors (TLR)** → NFκB → produkce cytokinů – např. IL1β ... (synergické působení DAMPs a PAMPs)
 - **RAGE** – receptor for advanced glycation end-products
 - **Nod-like receptors (NLRs)** – receptory v cytozolu

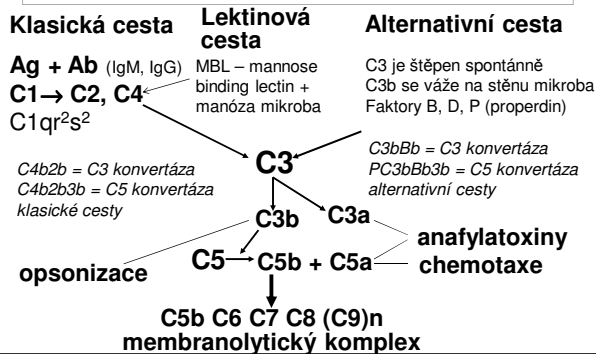
Cytokiny

- Např. **IL-1, IL-6, TNF- α** a další
- Produkovány hlavně aktivovanými makrofágy a T-helpery po stimulaci imunokomplexy nebo mikrobiálními produkty
- Stimulace hypotalamického termoregulačního centra → **horečka**
- **Vliv na syntézu reaktantů akutní fáze v játrech**
- **Aktivace komplementu**, opsonizace
- **Stimulace myelopoézy** a uvolnění leukocytů z kostní dřeně
- **Zvýšená syntéza proteinů tepelného šoku (HSP)** – fungují jako chaperony (ovlivňují konfiguraci nově syntetizovaných proteinů)

Komplement

- **Součást vrozené imunity**, „alexine“
- Komplex >25 proteinů a jejich fragmentů
 - Plazmatické proteiny (hlavně β globuliny, některé jsou proteázy)
 - Proteiny serózy
 - Buněčné membránové receptory
- **Kaskádová aktivace** – amplifikace odpovědi, rychlá inaktivace

Aktivace komplementu

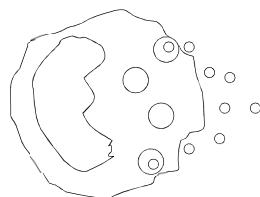


Komplement

- **Přítomnost inhibitorů**
 - C1 inhibitor (klasická cesta)
chybění C1 inhibitoru – hereditární angioedém
 - Faktory H a I (alternativní cesta)
mutace faktoru H – hemolyticko-uremický syndrom
- **Role komplementu v autoimunitních chorobách**

Buňky zapojené v zánětu

- **Neutrofil** – akutní zánět
- **Monocyty – makrofágy** – fagocytóza
- **Lymfocyty** – Ig, chronický zánět
- Endotelové buňky
- Eosinofily
- Žírné buňky
- Trombocyty
- ...



Fagocytóza

- Rozpoznání materiálu
- Chemotaxe
- Adheze
- Ingesce *opsonizace – spolupráce s Ab a C*
- Intracelulární rozložení materiálu

Monocyty-makrofágy (mononukleáry), **neutrofil** a omezeně eosinofily (polymorfonukleáry)

Bactericidní aktivita uvnitř buněk

- **Obsah lyzozomů**

(lyzozym, laktoferin, kolagenáza, elastáza, myeloperoxidáza, další enzymy) → fagolyzosom

- **Respirační vzplanutí**

↑ konzumpce kyslíku, oxidace glukózy (pentózový cyklus – glukóze-6-fosfátdehydrogenáza), aktivace NADPH oxidáza, následně produkce peroxidu vodíku a FR (free radicals – volné radikály)

deficit NADPH oxidázy – chronická granulomatózní nemoc

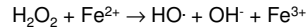
Respirační vzplanutí

- Aktivace **NADPH oxidázy**

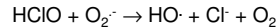


- Uvolnění **železa** ze zásob – **Fentonova reakce**

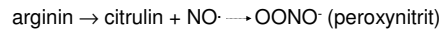
tvorba hydroxylového radikálu



- **Myeloperoxidáza** z fagolyzosomů



- **Syntéza NO** – indukce NOS II (iNOS) účinkem cytokinů a mikrobů



vazodilatace, antimikrobiální účinky

Reakce akutní fáze

- **Fyziologická reakce na jakýkoli inzult či patologický stav** (*buněčné poškození a reparaace, metabolická aktivace buněk*)

– **zánět** – lokální nebo systémový

– **trauma** (včetně operace)

– **přítomnost nádoru**

– extrémní fyzická aktivita, akutní infarkt myokardu, po porodu...

- Buňky uvolňují mediátory a signální molekuly (např. cytokiny), které ovlivňují syntézu proteinů v játrech – **reaktanty akutní fáze**

Reaktanty akutní fáze (RAF)

Pozitivní RAF	Zvýšení	Proteiny	Rychlost změny
Časné RAF	100 x	CRP, SAA, procalcitonin	6-10 hod
RAF se střední dobou odpovědi	2-4 x	α-1-antitrypsin, α-1-antichymotrypsin, kyselý α-1-glykoprotein (orosomukoid), haptoglobin, fibrinogen	12-36 hod
Pozdní RAF	50 %	ceruloplasmin, C3, C4	48-72 hod
Negativní RAF	Snížení	albumin, prealbumin, transferin	dle biol. poločasu

Reaktanty akutní fáze

- **Inhibitory proteáz** (*proteázy uvolněny z leukocytů*) – α-1-AT (*elastáza, kolagenáza*), α-1-ACHT (*katapsin*), haptoglobin (*katapsin*), α-2-makroglobulin

- **Scavengery** – haptoglobin (*Hb*), SAA (*cholesterol*), ceruloplasmin (*volné radiály*)

- **Imunoregulace** – CRP, orosomukoid

- **Reparaace poškozené tkáně** – orosomukoid (→ růst fibroblastů)

- **Koagulační faktory** - fibrinogen

C-reaktivní protein (CRP)

- **MW:** 135 000

- **Referenční interval (dospělí):** <8 mg/L

- **Elektroforéza:** β-2

- **Poločas:** 24 hod

- **Význam:** schopnost vázat C-polysacharid buněčné stěny *Streptococcus pneumoniae* (→ název C-reaktivní)

– váže polysacharidy a další komponenty mikrobů → aktivace komplementu

C-reaktivní protein (CRP)

Snížení	Zvýšení
	Reakce akutní fáze <ul style="list-style-type: none"> • Bakteriální infekce • Autoimunitní choroby • Operace • Akutní infarkt myokardu • Tumor

Prokalcitonin

- **MW:** 13 000
- **Struktura:** 116 amino acids
- **Tvorba:**
 - Fyziologicky produkován C buňkami štítné žlázy, prekurzor kalcitoninu
 - U generalizovaných bakteriálních infekcí tvořen též v dalších buňkách – monocyty, makrofágy a neuroendokrinní buňky, není přeměňován na kalcitonin

Procalcitonin

- **Referenční interval:** 0,0-0,5 µg/L
- **Poločas:** 24 hod, zvýšení během 2-3 hod
- **Význam:** Zvýšen u generalizovaných bakteriálních, mykotických a protozoálních infekcí, mírně též u popálenin, po OP, u polytraumat

Imunoglobuliny - protilátky

- **Syntéza:** plazmatické buňky
- **Elektroforéza:** β-γ
- **Význam:**
 - Tvorba po antigenní stimulaci, schopny vázat antigen, proti kterému jsou namířeny
 - Vazba komplementu
 - Vazba neutrofilních leukocytů a makrofágů
 - Aktivace fagocytózy

Imunoglobulins - protilátky

- **5 tříd - IgA, IgD, IgE, IgG, IgM**
- **Struktura:**
 - 2 těžké řetězce (α, δ, γ, ε, μ)
 - 2 lehké řetězce (κ, λ)

Imunoglobuliny - IgA

- **MW:** 160 000, dimer
- **Referenční interval (dospělí):** 0,9-3,0 g/L
- **Elektroforéza:** β-γ
- **Význam:**
 - protilátky slizniční imunity
 - zvýšení u slizničního zánětu a onemocnění jater

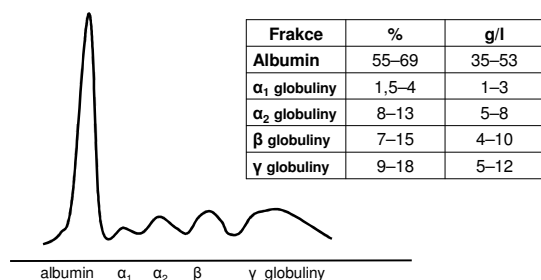
Imunoglobuliny - IgG

- **MW:** 150 000, monomer
- **Referenční interval (dospělí):** 8,0-18,0 g/L
- **Elektroforéza:** γ
- **Význam:**
 - pozdní protilátky
 - zvýšeny především u chronického zánětu

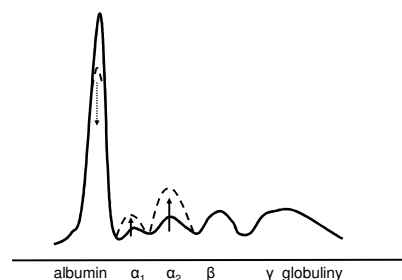
Imunoglobuliny - IgM

- **MW:** 900 000, pentamer
- **Referenční interval (dospělí):** 0,6-2,5 g/L
- **Elektroforéza:** β - γ
- **Význam:**
 - časně protilátky
 - zvýšení u akutního zánětu

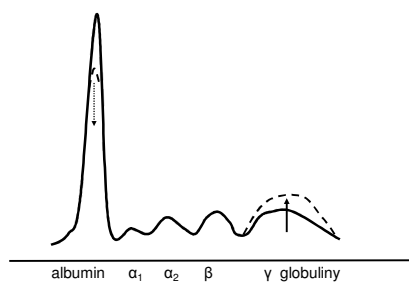
Elektroforéza plazmatických proteinů



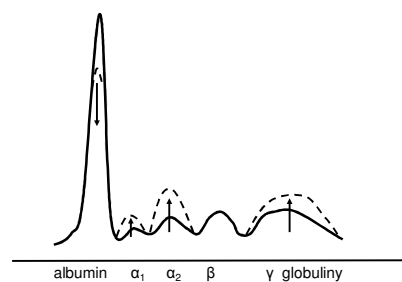
ELFO – akutní zánět



ELFO – chronický zánět



ELFO – chronický aktivní zánět



Metabolické změny během zánětu

- **Komplexní neuroendokrinní odpověď**
 - Role cytokinů a hormonů – katecholaminy, ACTH → steroidy, ADH, STH, inzulin...
- Nezávisí na charakteru inzultu, ale na jeho intenzitě
- Ovlivněny stavem před inzultem – věk, komorbidity atp.
- **Stresové hladovění** – hypermetabolismus
 - Hyperkatabolismus během systémové zánětlivé odpovědi
 - (*anabolismus v rekonvalescenci*)

Metabolické změny během zánětu

- Zvýšená vaskulární permeabilita → hypalbuminémie (extravaskulární leak) → edémy
- **Proteolýza** – degradace strukturálních proteinů
- AMK pro syntézu RAF, cytokinů, komplementu, Ab, reparační procesy, glukoneogenezi
- Zvýšená utilizace glutaminu imunitním systémem; argininu (prekursor NO); větvené AMK hlavní substrát pro svaly
- **Glukoneogeneze** → hyperglykémie; inzulinová rezistence
- **Lipolýza** → volné MK pro glukoneogenezi (→ inzulinová rezistence), pro syntézu TAG (→ steatóza)

Zánět

- **Fyziologický obranný mechanismus**

Zánět

- *Ale může se stát patologickým...*
- Chronický zánět – vztah k nádorům
- Ateroskleróza – mikrozánětlivý proces
- ...