

# AKÚTNY ZÁPAL – Všeobecné mechanizmy

**Doc. MUDr. Roman Beňačka, CSc., mim. prof.**

**Ústav patologickej fyziológie**

**Medical Lekárska Fakulta, Univerzita P.J. Šafárika, Košice**

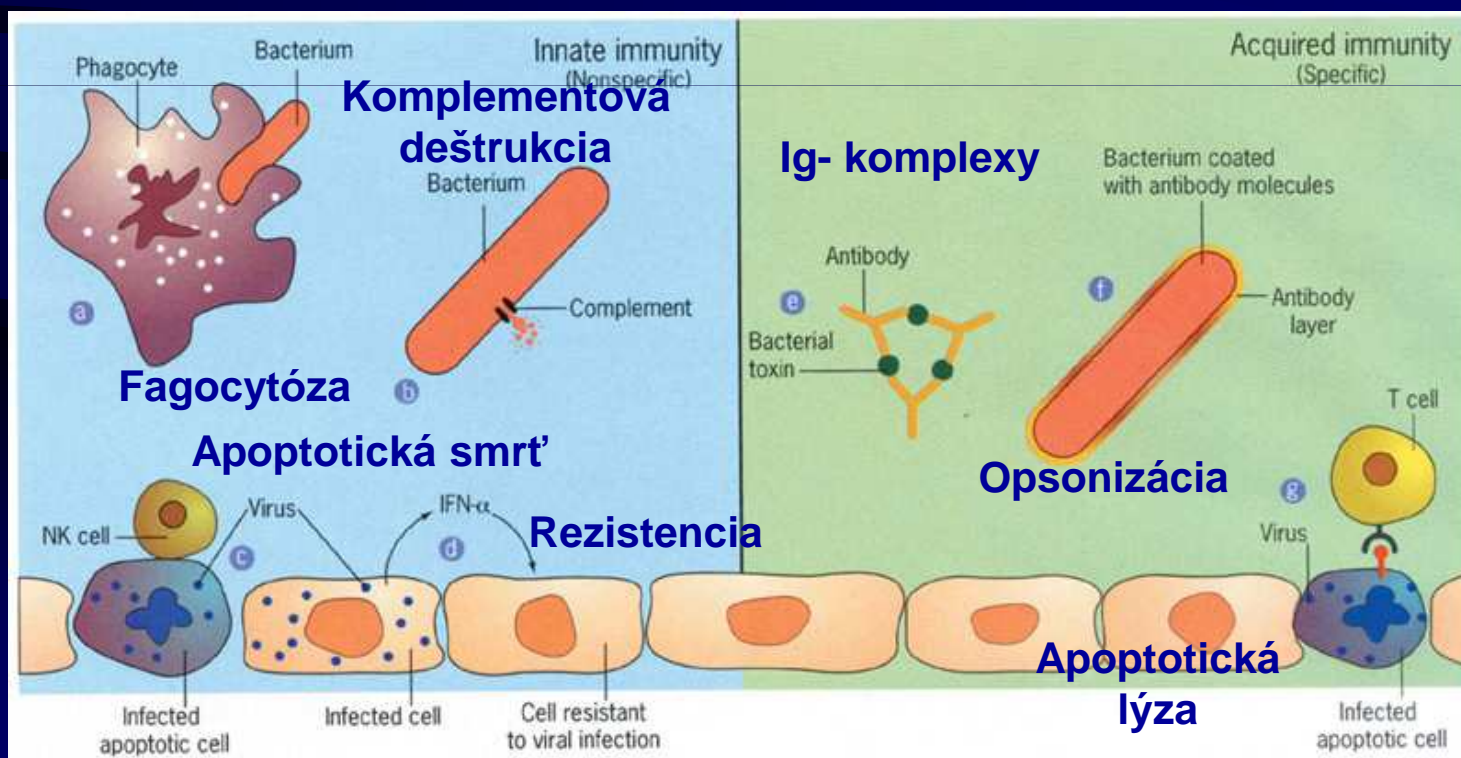
# Imunitný dozor

## Vrodená imunita (nešpecifická)

- prvá línia ochrany, nezávislá od predošlej expozície patogénu
- rýchla, inherentná, neučí sa, nepamätá si
- nerozlišuje patogény a príčiny (parciálne)
- spoločná pre nás všetkých

## Získaná imunita (špecifická)

- indukovaná predošlou expozíciou antigénov,
- pomalšie sa vyvíja, učí sa, pamätá si
- špecifická pre každý antigén
- individuálna, u každého iná



# Zápal - Definícia

Alarmová reakcia vaskularizovaného spojiva pri lokálnom poškodení – ak toto presiahne možnosti rezidentnej ochrany

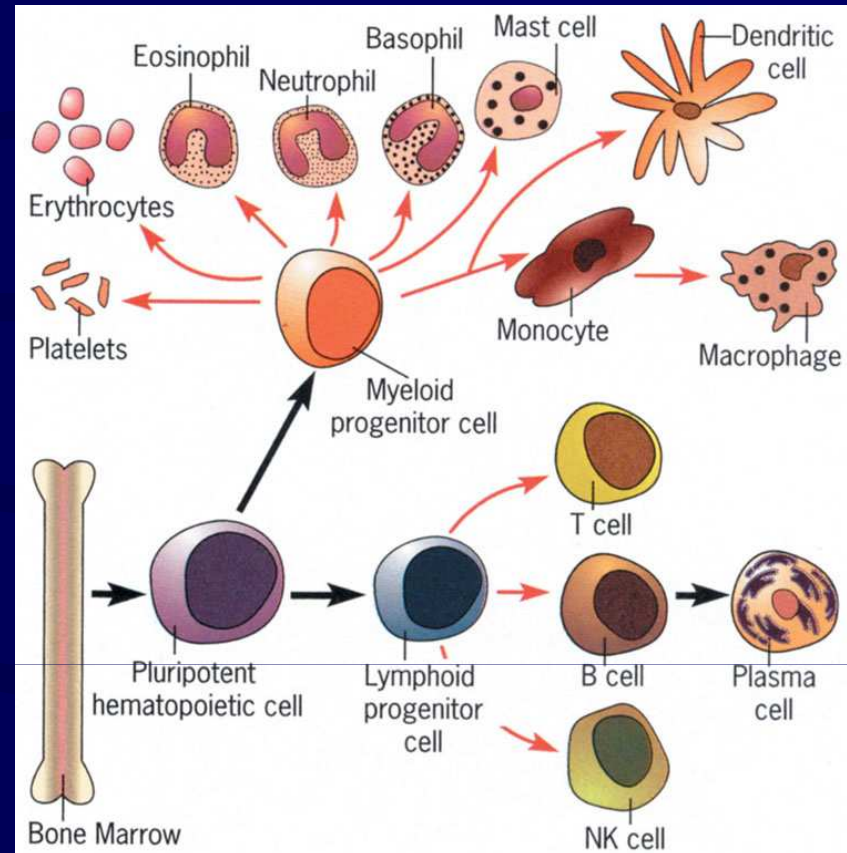
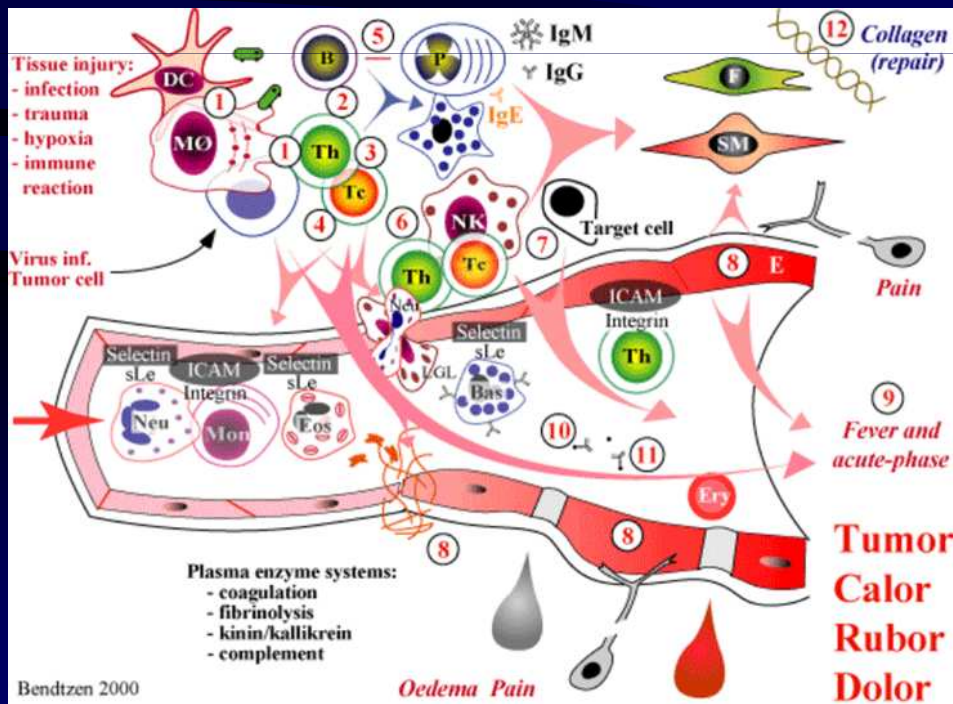
- Privolať zápalové bunky a akumulovať humorálne plazmatické faktory do miesta poškodenia
- Zničiť, odstrániť, zriediť alebo ohraničiť a odseparovať škodlivé agens – útok je necielený, ničí sa všetko v okolí
- Zahájiť proces hojenia
- Naučiť špecifický imunitný systém rozpoznávať škodlivé agens a nabudúce útočiť cielene
- Adaptovať a mobilizovať celý organizmus

**Pancierovou päst'ou na zajaca – keď sa rúbe les, lietajú triesky**

# Zápal - Definícia

## Zachovanie integrity organizmu

- Ochrana proti patogénom
- Ochrana voči fyzikálnym a chemickým inzultom
- Ochrana voči vlastným cudzorodým látkam a zmeneným bunkám
- Prevencia vývoja neoplázií



# Zápal – Klasifikácie

## 1. *Klinická – podľa priebehu*

**Akútny** – do 2 týždňov

**Subakútny** – 2 - 6 týždňov

**Chronický** - > 6 týždňov

## 2. *Histologická – kvalitatívna*

**Akútny** - mastocyty, neutrofily  
(makrofágy, dendritické bunky)

**Chronický** - monocyty - makrofágy  
- lymfocyty

### **Chronický granulomatózny**

- gigantické, penovité bunky a pod.  
- fibrocyty (fibrotizácia)

## 3. *Histologická – obsah*

**Alteratívny**

**Exudatívny – infiltratívny**

- serózný, katarálny,

- hnisavý, fibrinózny, hnilobný

**Proliferatívny**

## 4. *Intenzita – imunolog.*

**Normoergný**

**Hypoergný** - imunodeficiencie

**Hyperergný** – hypersenzitivita

## 5. *Rozsah - chirurg.*

**Povrchový**

**Híbkový**

**Ohraničený (absces)**

**Difúzný**

# Príčiny zápalu

- **Exogénne**

- Biologické: vírusy, baktérie, parazity, huby, chlamýdie, prvoky a pod.
- Fyzikálne: mechanické (rany sečné, bodné strelné, pomliaždeniny, kompresia), termické (polálenina, omrzlina), radiačné (UV, RTG, EMŽ)
- Chemické: kyseliny, lúhy, toxíny, xenobiotická
- Cudzorodé materiály: protézy a ortézy, implantáty

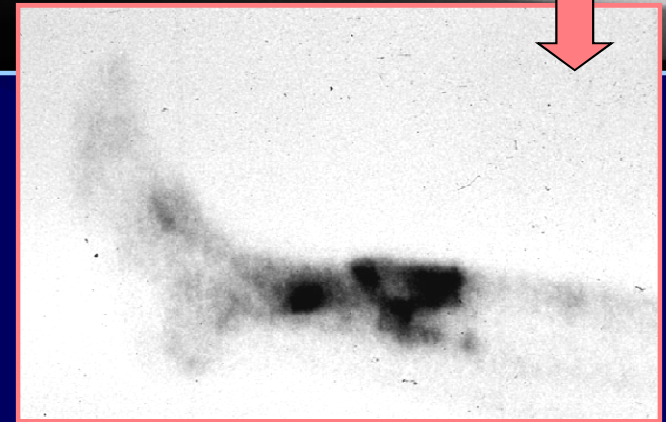
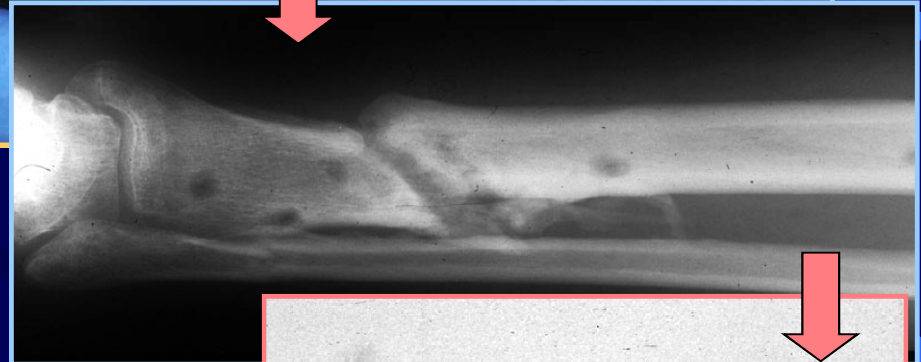
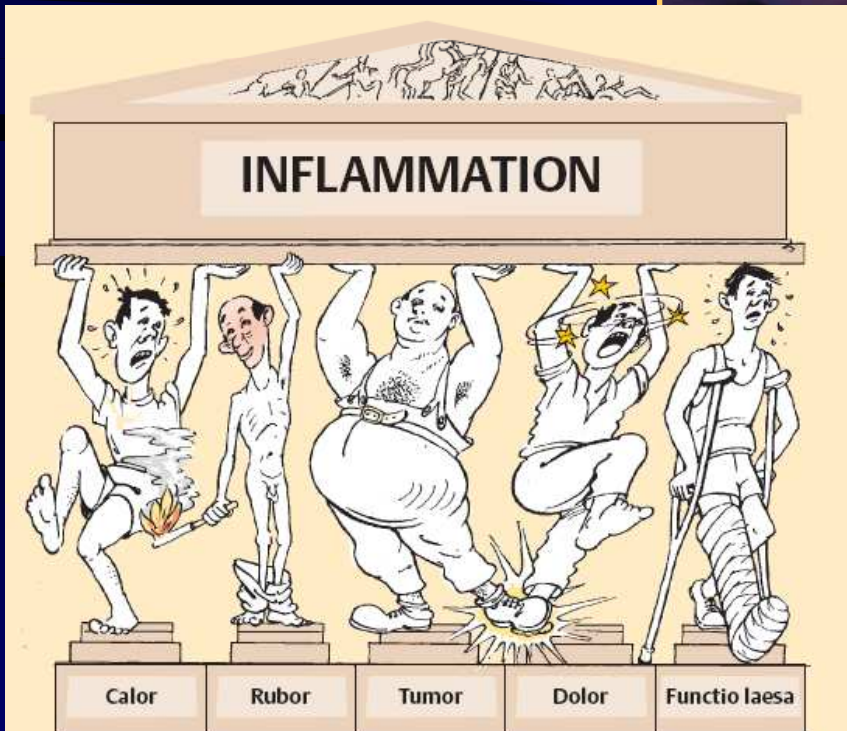
- **Endogénne**

- nekrotické tkanivá, bunky (infarkt, detritus),
- enkapsulované hematómy, trombóza,
- imunologické, genetické defekty,
- depozície metabol. produktov



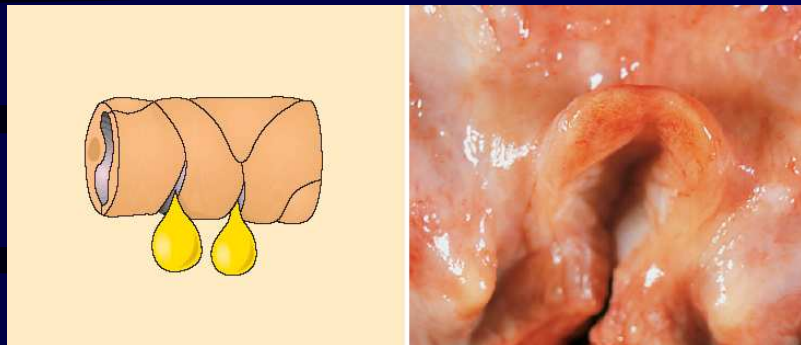
# Zápal – Kardinálne príznaky

RUBOR  
CALOR  
TUMOR  
DOLOR  
FUNCTIO LAESA

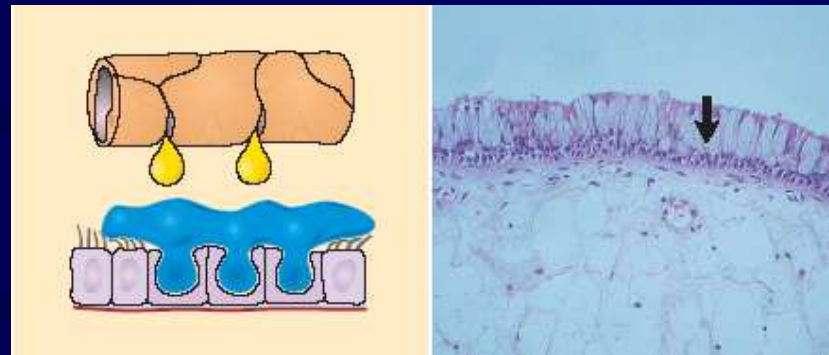


# Zápal – Histologické formy

Serózný zápal



Seromucinózný zápal

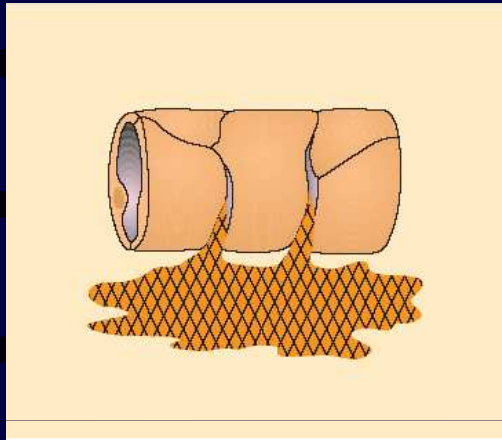


Supuratívny ( Hnisavý zápal)

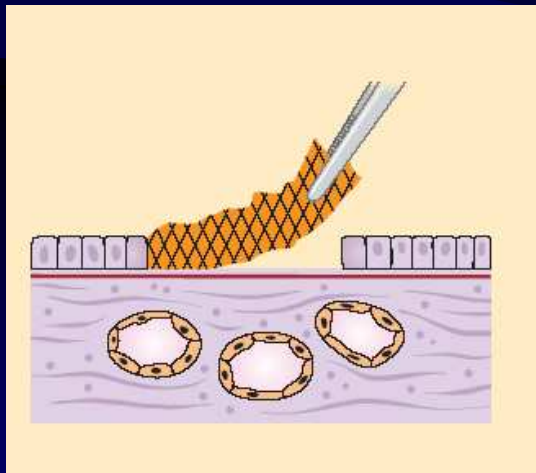




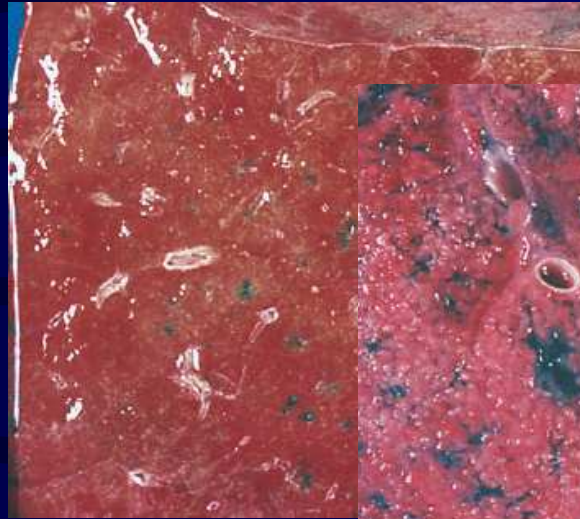
## Fibrinózny zápal



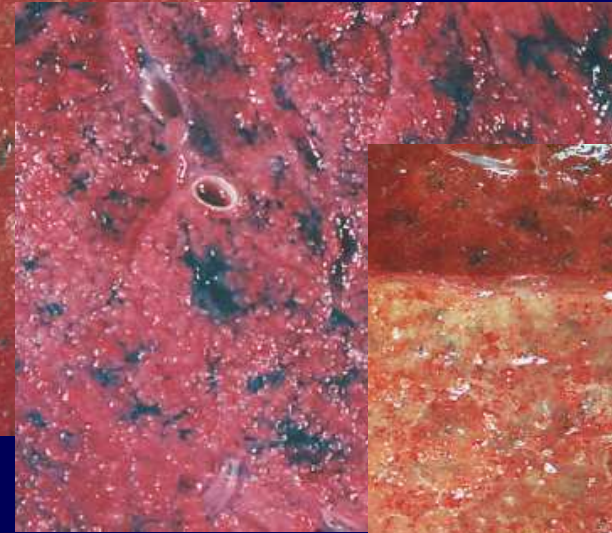
## Pseudomembranózny zápal



Fibrinózne -  
Supuratívny zápal



Červené  
štádium



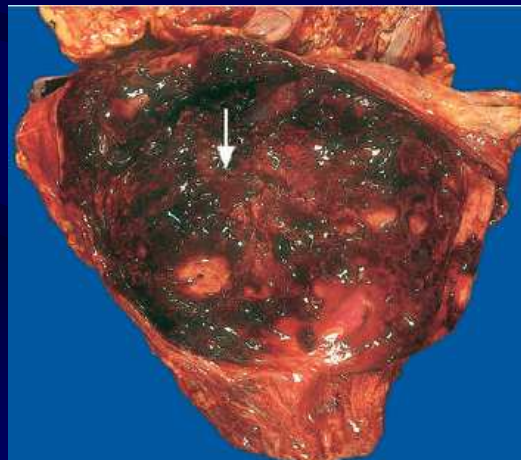
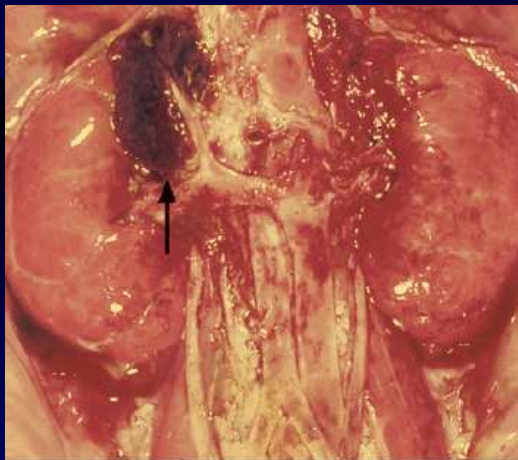
Sivé  
štádium

Lobárna pneumónia



Žlté štádium

Hemoragický zápal



# Zápal – Mechanizmy



# Zápal – Komponenty

(1) Hemodynamické zmeny

(2) Humorálna odpoveď (mediátory)

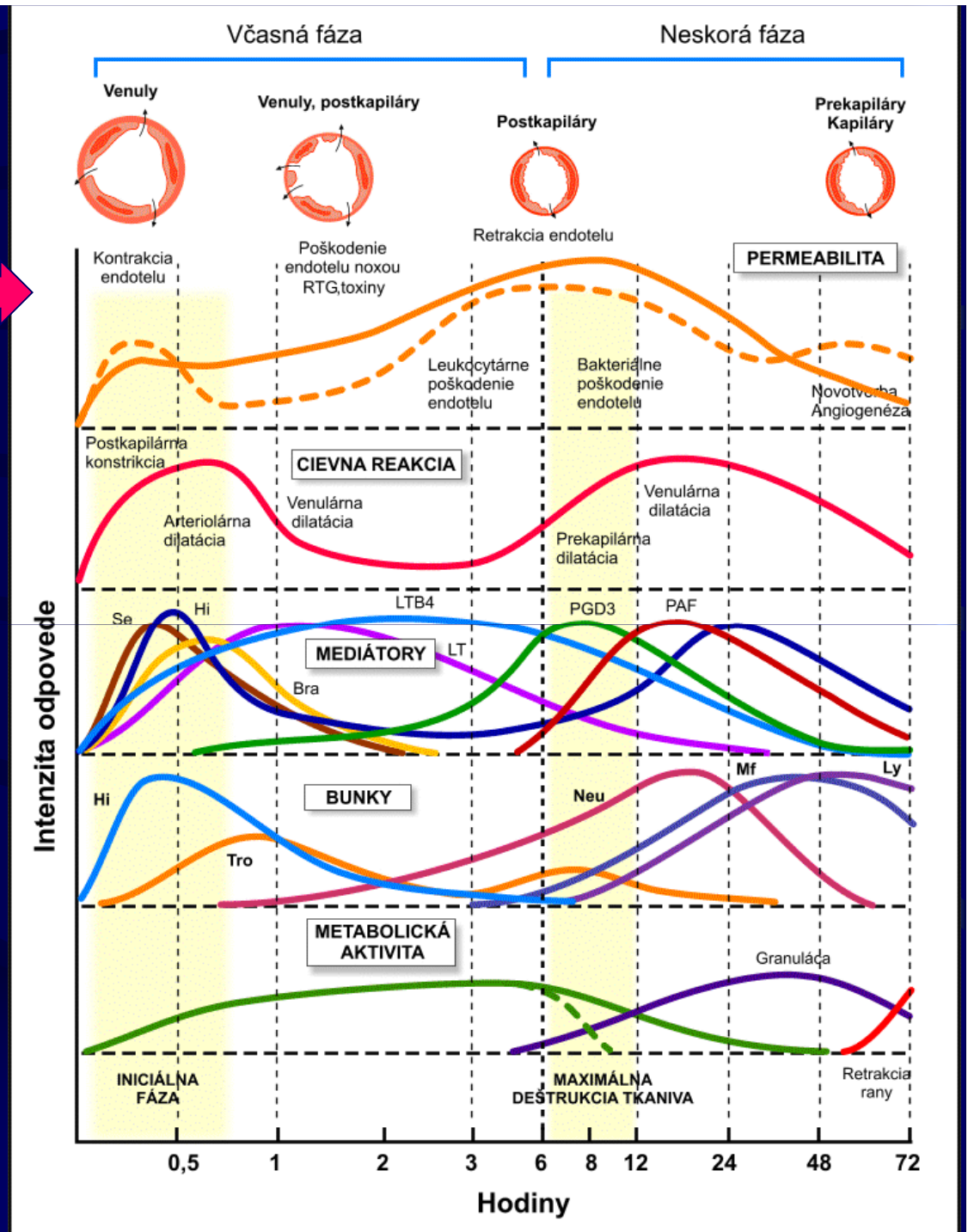
(3) Celulárna odpoveď

(1) Vazokonstrikcia (prechodná, sek - min)

(2) Vazodilatácia (min-hodiny)

(a) Nárast intravaskulárneho tlaku – perfúzie; - trasudát chudobný na proteíny (bez opuchu)

(b) Nárast vaskulárnej permeability - infiltrát bohatý na proteíny (opuch)



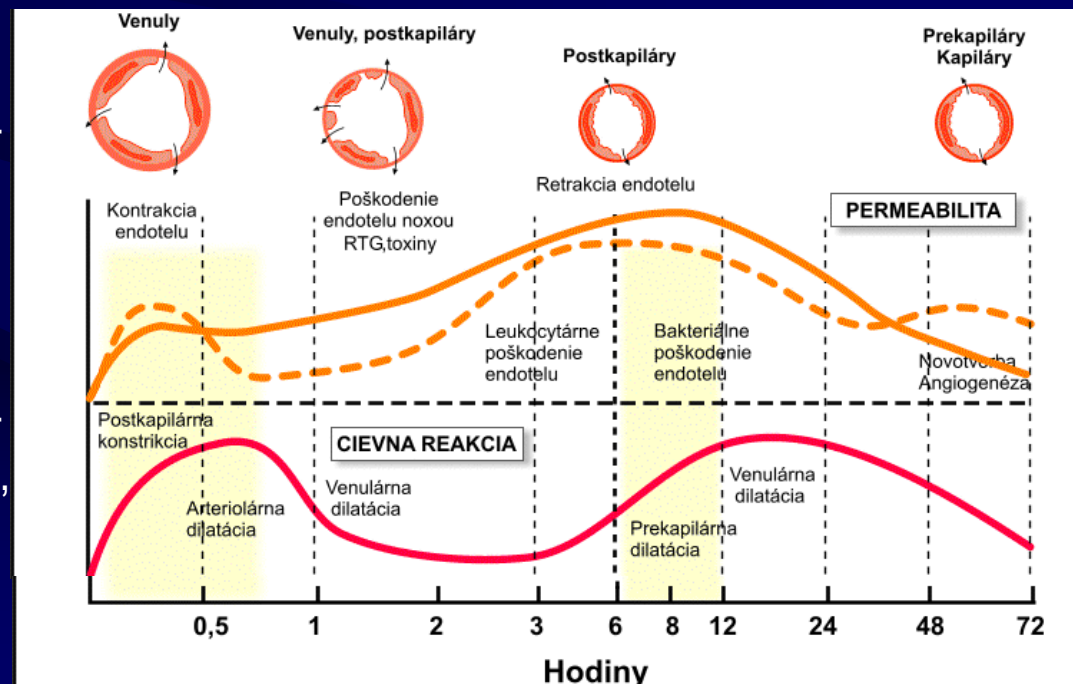


## Zmeny permeability

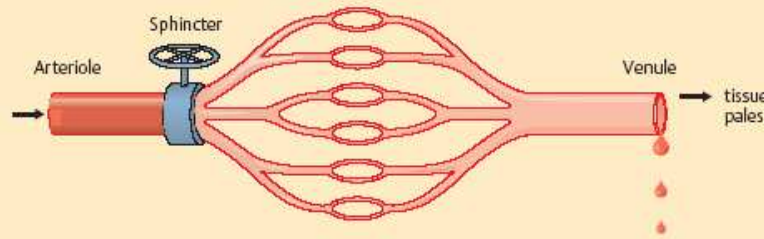
Látka	Endotel	Nástup účinku	Trvanie účinku
Histamin Serotonin Bradykinin, Leukotriény	Venuly (20-60mm)	<15-40 min	15-30 min
TNF- a, IFN -g	Postkapiláry	4-6 hod	24 hod
Bakteriálne enzýmy	Venuly, Kapiláry, Arterioly	<15 min	hod-dni
UV, RTG-žiarenie bakteriálne toxíny	Venuly, Kapiláry	2-12 hod	hod-dni
Leukocytárne enzýmy, ROS	Kapiláry, Prekapiláry, Postkapiláry	<1hod	hod-dni
Angiogenéza	Kapiláry	?	dni

## Mechanizmy

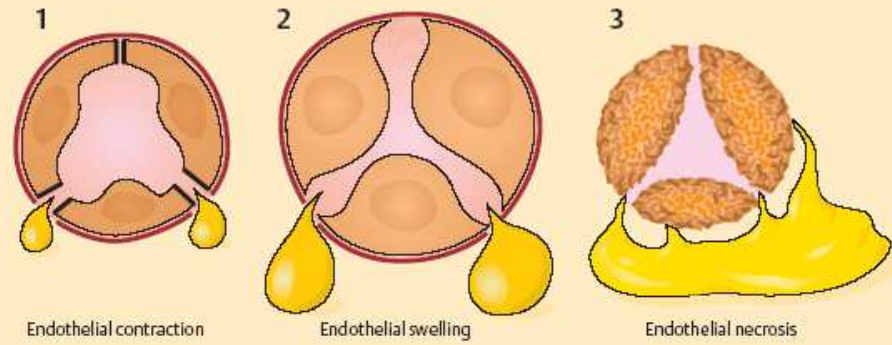
- 1. Endoteliálna kontrakcia/retrakcia** – histamín, bradykinín
- 2. Endoteliálny defekt** – priame poškodenie toxické, mechan, popáleniny a pod.
- 3. Endoteliálne poškodenie** – nepriame, pri degranul. leukocytov, baktériami, depozíciou komplementu + Ig
- 4. Endoteliálna transcytóza** – hojace procesy



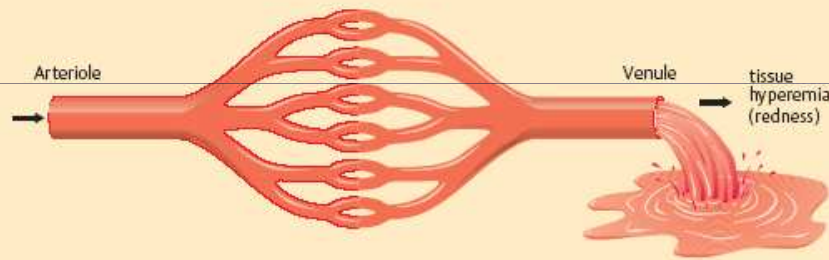
*Prvá fáza – prekapilárna konstrikcia; hypoperfúzia*



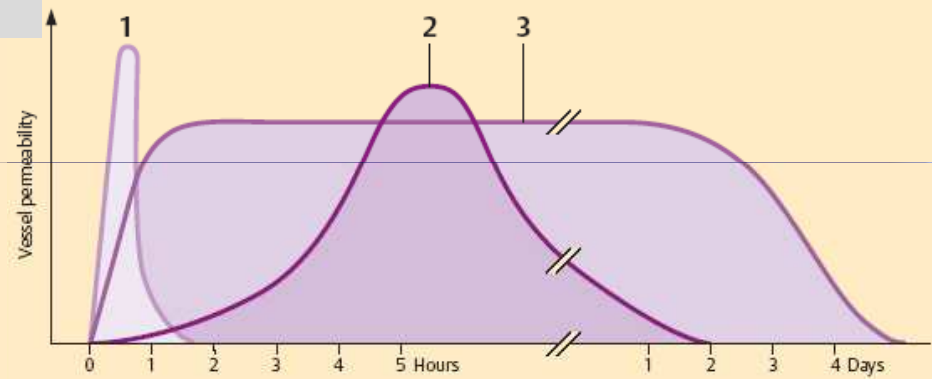
**A** Endothelial damage leading to vascular permeability



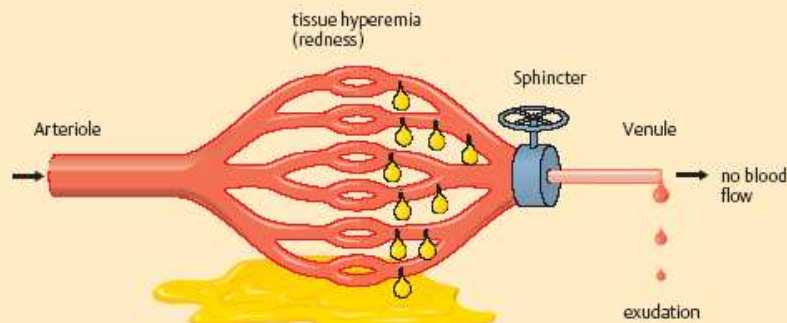
*Druhá fáza – normo - hyperperfúzia; zvýšená permeácia; mierne opuchy*



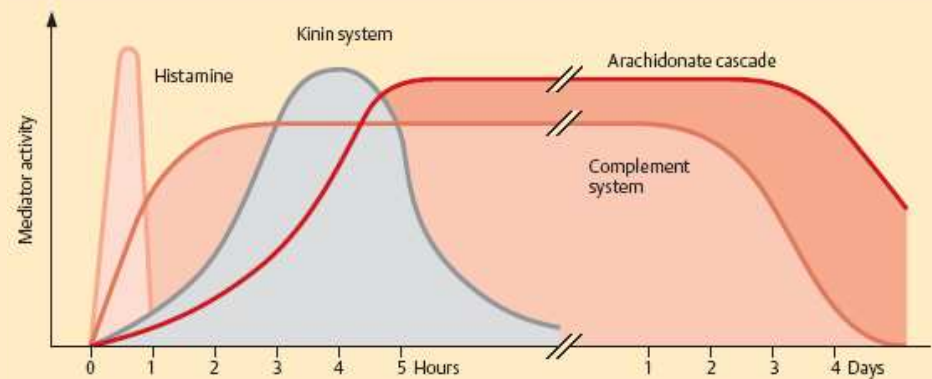
**B** Types of changes in permeability



*Posledná fáza – postkapilárna konstrikcija, hypoperfúzia, Zvýšená permeácia, masívne opuchy*



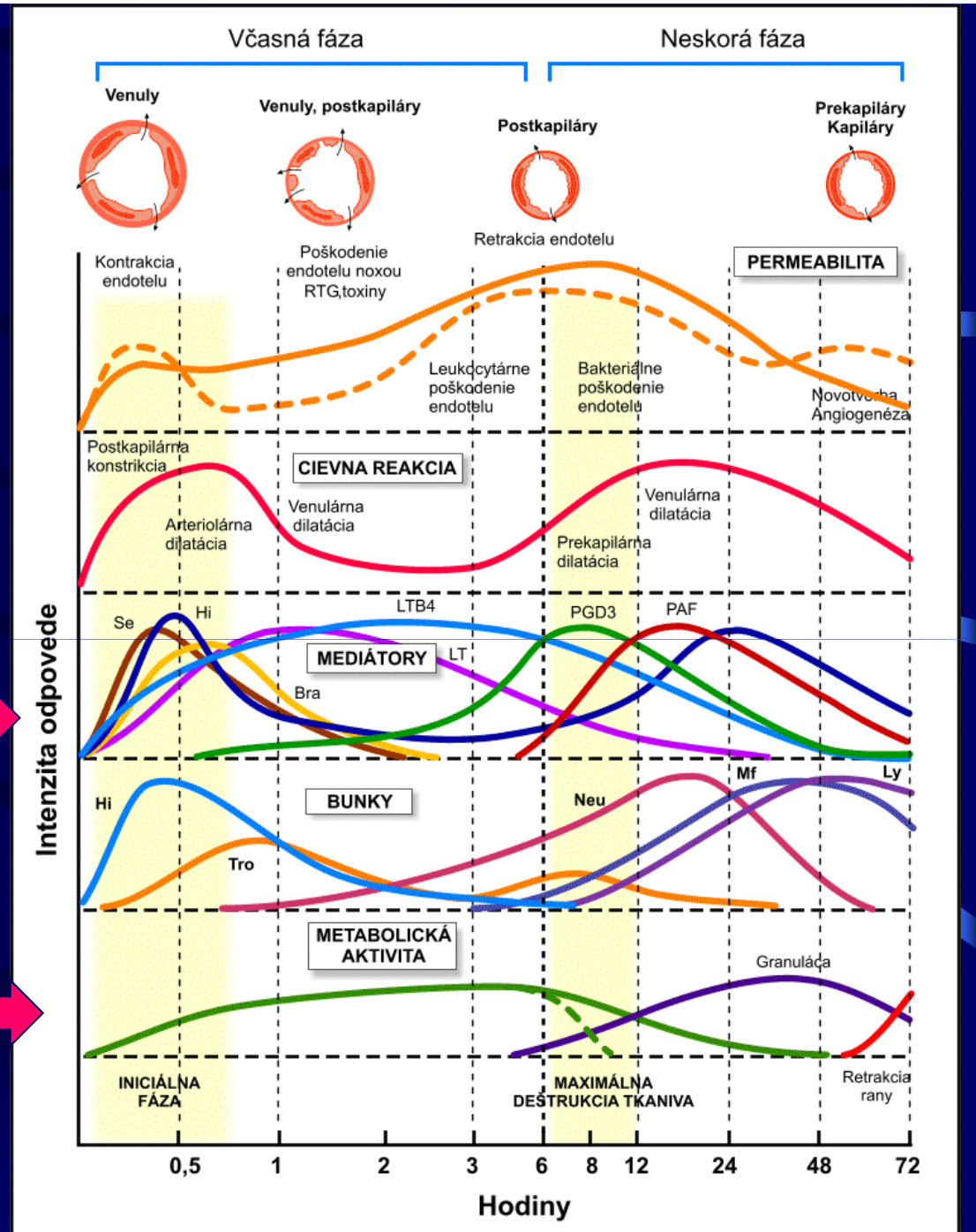
**C** Mediators of permeability changes



# Zápal – Komponenty

- (1) Hemodynamické zmeny
- (2) Humorálna odpoveď (mediátory)
- (3) Celulárna odpoveď

- 1) Vazoaktívne amíny
  - histamín, serotonín
- 2) Plazmatické proteázy
  - koagulačné faktory
  - bradykinín a iné kiníny
  - komplement
- 3) Lipidové mediátory
  - eikozanoidy (PG, LT, EPX,)
  - platelet activating factor (PAF)
- 4) Cytokíny & Chemokíny
  - IL-1, IL-6, TNF, IL-8, IL-2
- 5) Oxid dusnatý (NO)

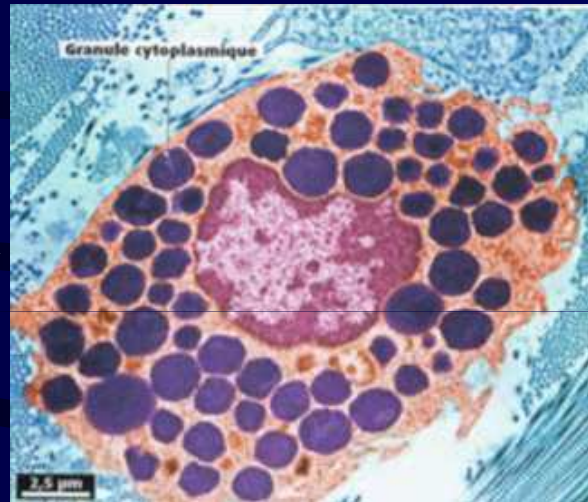




# (1) Vazoaktívne amíny - Histamín

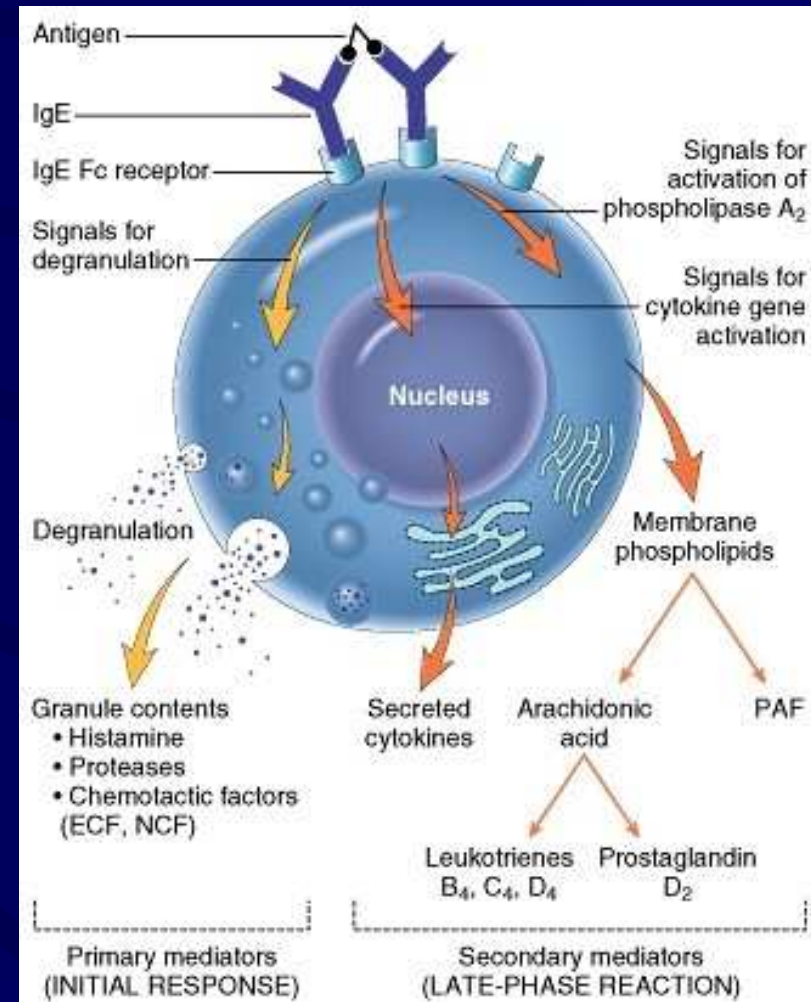
Zdroje: **Mastocyty**, Bazofily, Doštičky

Fyzikálne  
poškodenie  
Imunitné  
Komplement  
Cytokíny



## Degranulácia

- Prechodná vazodilatácia (10-15 min)
- Zvýšená vaskulárna permeabilita



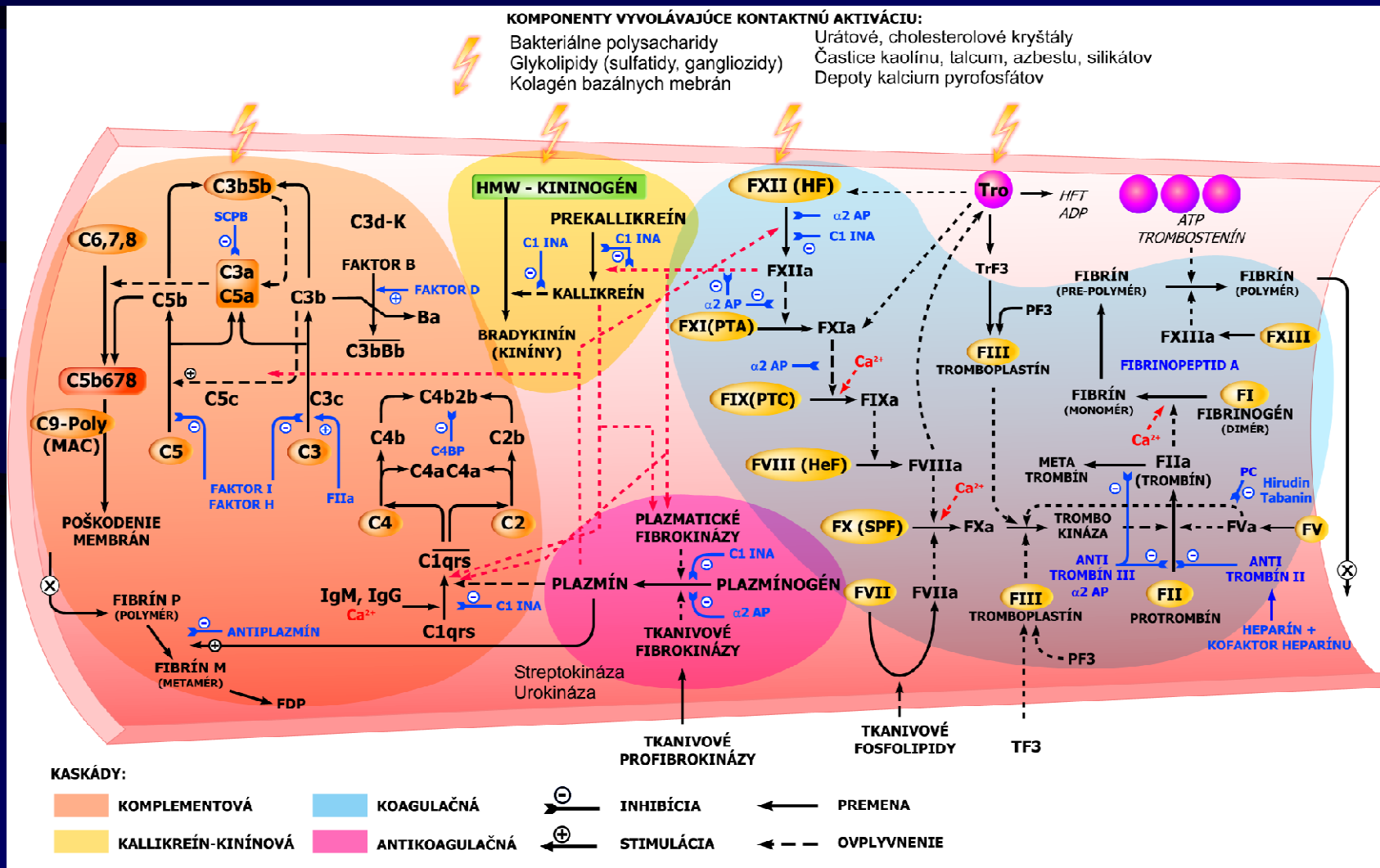


# (2) Systém plazmatických proteáz

## A) Koagulačné faktory + antikoagulanty

## B) Kalikreín-kinínový systém

## C) Komplement



## (2) Plazmatické proteázy

### A) Koagulácia - tvorba trombov

#### Trombín

- priama aktivácia endotelu

{ Kontrakcia endotelu  
Adhézia Leu

- tvorba fibrínu  $\Leftrightarrow$  fibrinopeptidy

{ chemotaxia



- Cievna permeabilita
- Migrácia Leu
- Tvorba trombu

## (2) Plazmatické proteázy

### A) Koagulačný systém - Fibrinolýza

#### Plazmín

- rozpúšťa fibrín → degradačné producty
- degradácia komplementu C3  $\rightarrow$  C3a, C3b
- aktivuje faktor XII (Hageman)

Spätná väzba

Vaskulárna permeabilita  
Migrácia Leu  
Trombolýza

## B) Kininový systém

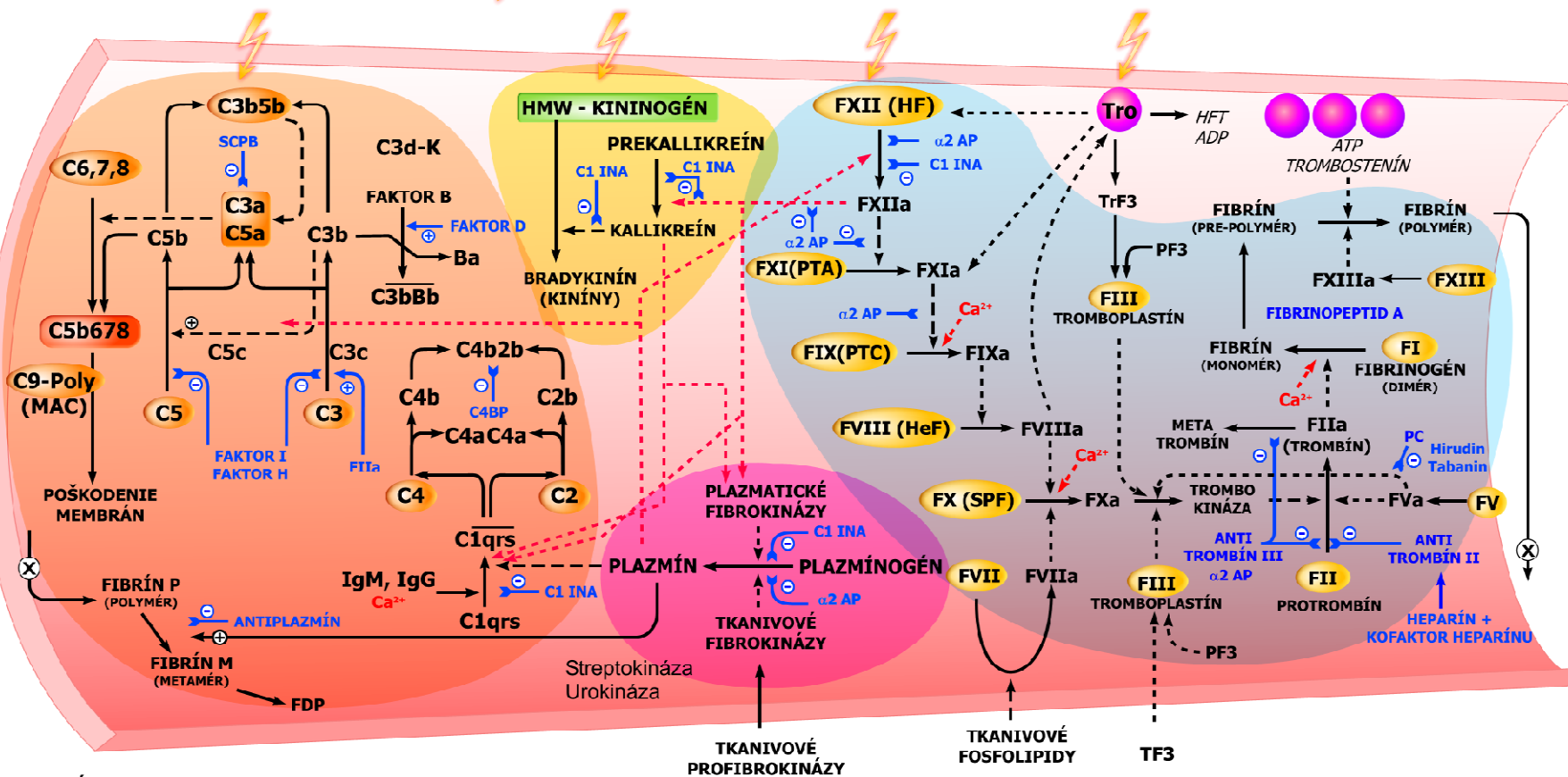




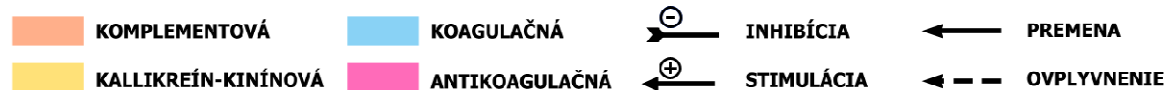
## KOOPERATÍVNE VZŤAHY PLAZMATICKÝCH HUMORÁLNYCH SYSTÉMOV PRI ZÁPALE

### KOMPONENTY VYVOLÁVAJÚCE KONTAKTNÚ AKTIVÁCIU:

Bakteriálne polysacharidy	Urátové, cholesterolové kryštály
Glykolipidy (sulfatidy, gangliozydy)	Častice kaolínu, talcum, azbestu, silikátov
Kolagén bazálnych membrán	Depoty kalcium pyrofosfátov



### KASKÁDY:



# C) Komplementový systém

## Aktivácia komplementu

### KLASICKÁ

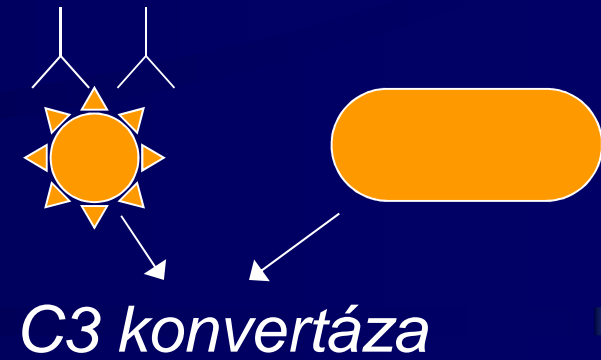
Komplex  
Ag-Ab

### LEKTÍNOVÁ

Mannose binding protein  
Plazmatické proteázy

### ALTERNATÍVNA

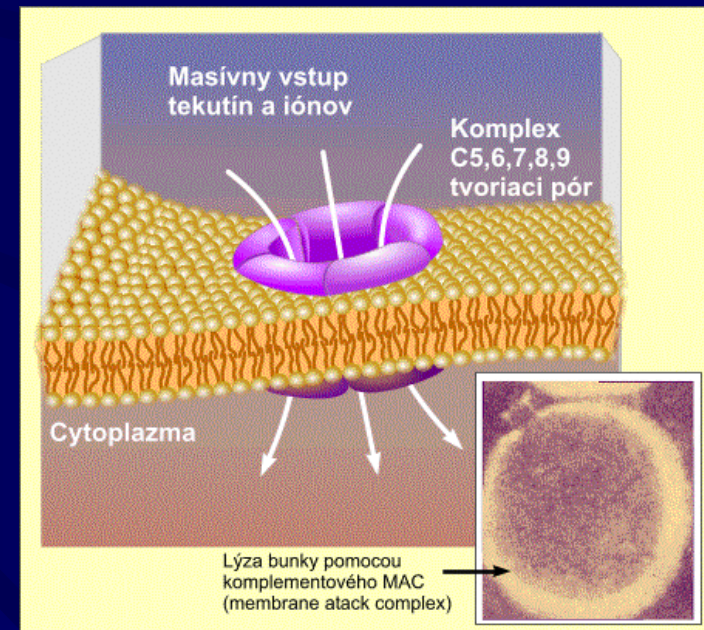
Patogénne povrchy  
Properdíny



C3 konvertáza

## Efekty komplementu

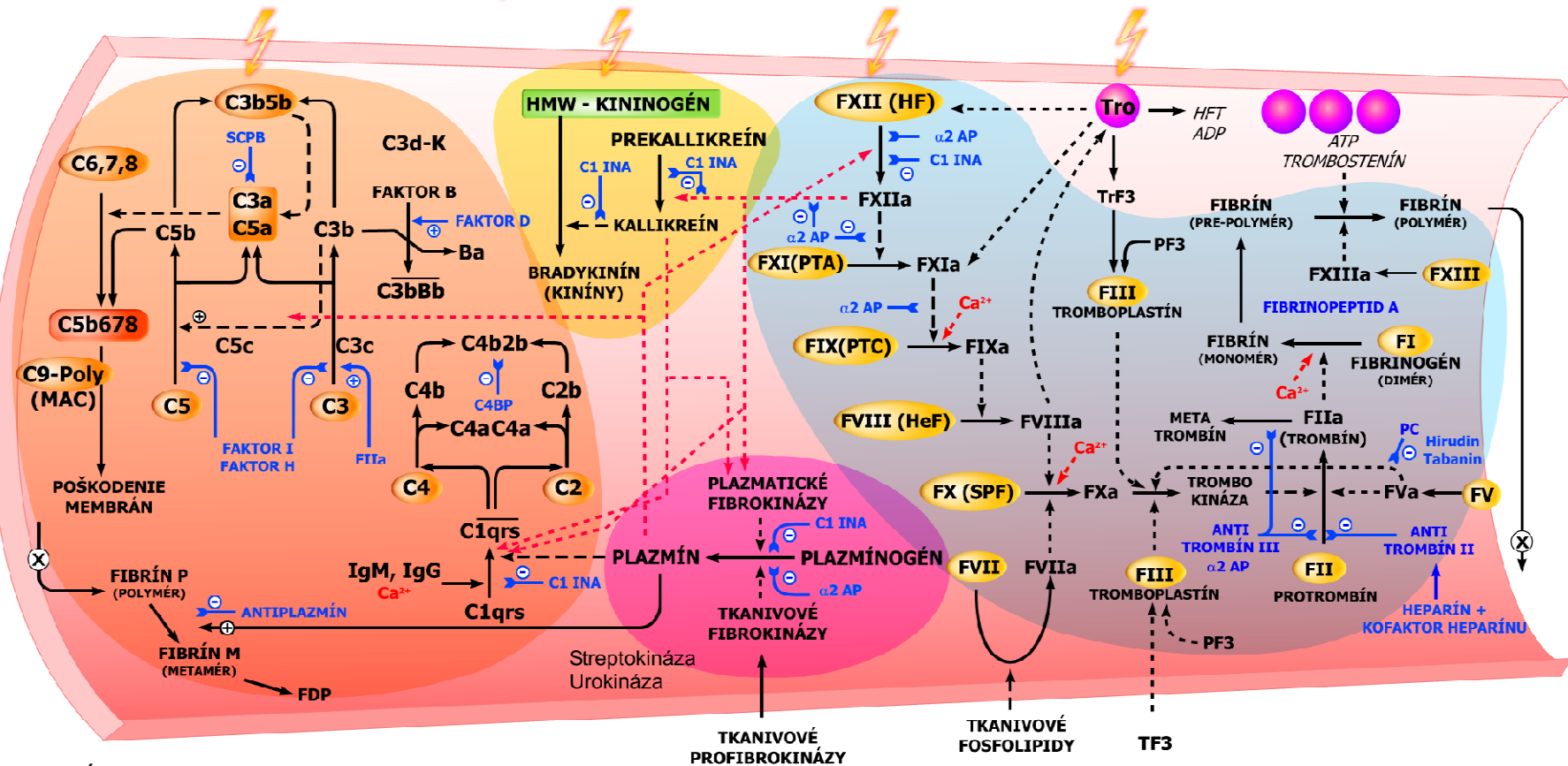
- Bunková lýza:
  - **C5-C9** (Membrane attack complex)
- Vaskulárna permeabilita a vazodilatácia:
  - **C3a, C5a, (C4a)** (anafylatoxíny)
  - **C5a** – metabolizmus kys. arachidonovej
- Adhézia Leu, chemotaxia, a aktivácia
  - **C5a**
- Fagocytóza
  - **C3b** - opsonizácia baktérií



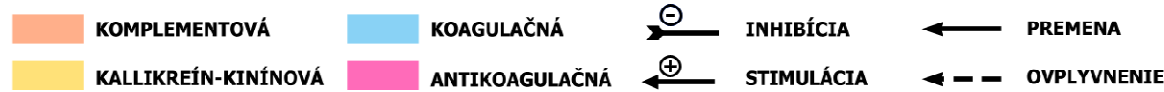
## KOOPERATÍVNE VZŤAHY PLAZMATICKÝCH HUMORÁLNYCH SYSTÉMOV PRI ZÁPALE

### KOMPONENTY VYVOLÁVAJÚCE KONTAKTNÚ AKTIVÁCIU:

<p>⚡</p> <p>Bakteriálne polysacharidy</p> <p>Glykolipidy (sulfatidy, gangliozydy)</p> <p>Kolagén bazálnych membrán</p>	<p>⚡</p> <p>Urátové, cholesterolové kryštály</p> <p>Častice kaolínu, talcum, azbestu, silikátov</p> <p>Depoty kalcium pyrofosfátov</p>
--	--



### KASKÁDY:



## BIOLOGICKÝ ÚČINOK ZLOŽIEK KOMPLEMENTU

Súčasti, fragmenty	Biologický účinok
<b>C5a, C3a, C4a, C5adesArg</b>	Zvýšenie vaskulárnej permeability; Vazokonstrikcia, Degranulácia mastocytov, bazofilov
<b>C3a, C5a, C5adesArg</b>	Chemotaxia neutrofilov Stimulácia produkcie metabolitov AA
<b>C3b, C4b</b>	Oponizácia baktérii
<b>C1q, C3b, C5a, C5adesArg</b>	Stimulácia respiračného vzplanuti a fagocytov
<b>C5b678(9)n</b>	Cytolytický komplex ( baktérie, bunky)
<b>C1r, C3b</b>	Solubilizácia cirkulujúcich imunokomplexov
<b>C5a</b>	Chemotaxia Neu, Eo, Ba Degranulácia Neu, Tvorba superoxidu

## OCHORENIA SPOJENÉ S DEFEKTOM KOMPLEMENTU

Absencia faktora	Manifestácia
<b>C1q</b>	Sepsa, Kožné zápal, Lupus erythematodes, Glomerulonefritídy
<b>C1q, C1r, C1s, C2, C4</b>	Lupus erythematodes, Dermatomyozitídy, Glomerulonefritídy
<b>C2</b>	Vaskulitídy, Henoch - Schölleinova purpura, Kožné zápal, Juvenilná reumatoidná artritída
<b>C3a, C5a, C4a</b>	Porucha fagocytózy, chemokinézy, chemotaxie
<b>C3a, Faktor I</b>	Ťažké rekurentné pyogénne infekcie
<b>C5, C6, C7, C8, C9 Faktor P</b>	Ťažké infekcie, Neisseria gonorrhoe



## DEFEKTY A ABNORMITY BIELKOVINOVÝCH REGULÁTOROV KOMPLEMENTU

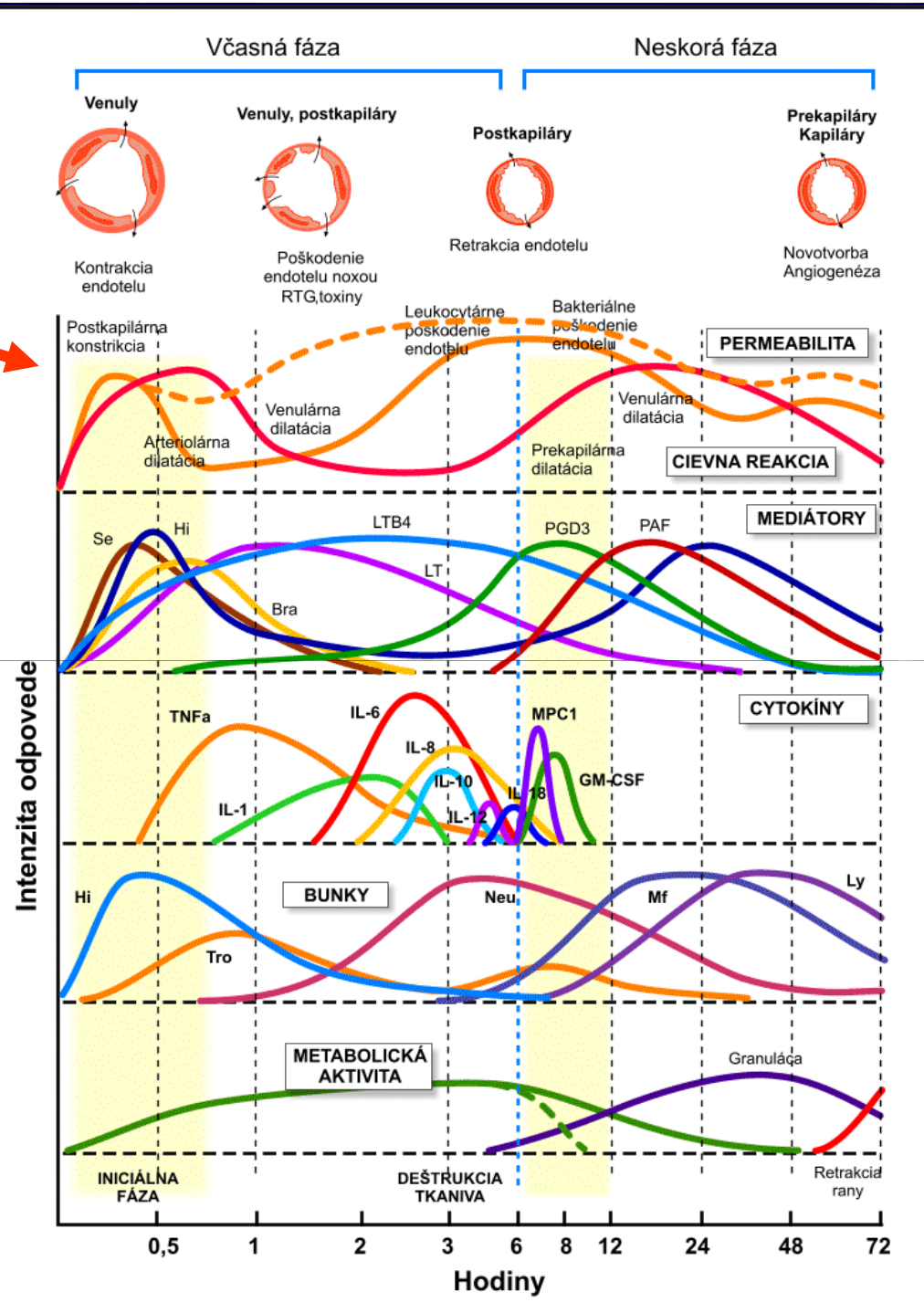
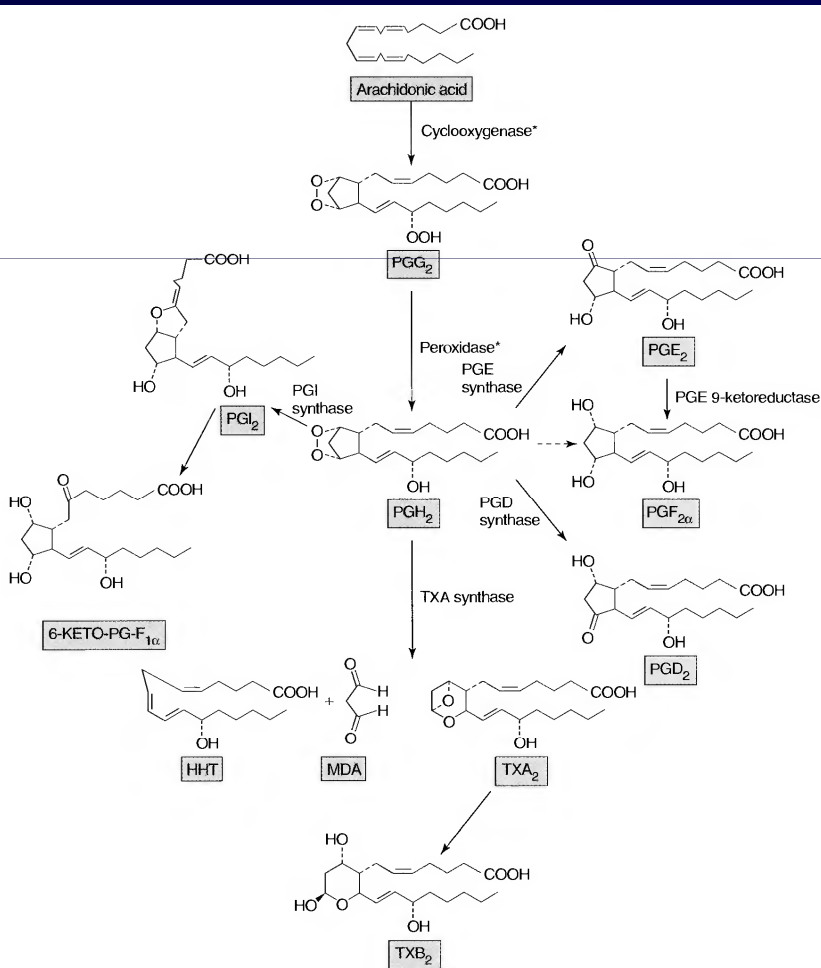
Defekt (deficit)	Porucha komplementu	Patologický efekt
1 <b>C1 - inhibítor</b>	Porucha klasickej aktivácie; - spotreba C3	Akútny kožný a mukózo-membránový edém Hereditárny & získaný angioneurotický edém
2 <b>Faktor I</b>	Porucha klasickej cesty; - spotreba C3; (F-I na viazaním na C4b aktiváciu inhibuje)	Pyogénne infekcie, Vaskulitída, Glomerulonefritída
3 <b>Faktor H</b>	Porucha alternatívnej cesty; - spotreba C3	Pyogénne infekcie, Vaskulitída, Glomerulonefritída, Parciálne lipodystrofie
4 <b>DAF (Decay accelerating factor)</b>	(Napomáha klasickej i alternatívnej disociácii C3 konvertáz	Komplementom-navodená intravaskulárna hemolýza Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria
5 <b>HRF (Homologous restrictive factor)</b>	(Väzobná bielkovina C8 zabraňujúca vznik membrán. lytic. kompl.	Komplementom –navodená intravaskulárna hemolýza Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria
6 <b>CD59/MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis)</b>	Zabraňuje väzbu C7,C8,C9 ku komplexu C5b/C6	Komplementom- sprostredkovaná intravaskulárna hemolýza Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria
7 <b>CR1(C3b-receptor)</b>	Inhibícia C3- konvertázy ( klasic. i altern.); opsonínový receptor	Syst. lupus erythematodes
8 <b>CR3 (C3bi-receptor) (Leu-CAM2)</b>	Porucha adherencie Leu a Mo (fagocytóza vedená cez C3bi )	Pyogénne infekcie

## Najdôležitejšie zápalové mediátory v nešpecifickej imunitnej odpovedi

Aktívna látka	Zdroj	Biologický účinok
<b>Histamin</b>	Mastocyty, Bazofily, Granulocyty	vazodilatácia, vaskulárna permeabilita bronchokonstrikcia
<b>Platelet-activating factor (PAF)</b>	Mastocyty, Bazofily, Eozinofily, Neutrofilý, Granulocyty, Makrofágy, Trombocyty	vaskulárna permeabilita, aktivácia mastocytov, bazofilov a neutrofilov, bronchokonstrikcia ( PAF >> histamin)
<b>SRS-A ( = leukotriény C4, D4, E4)</b>	Mastocyty, Eozinofily, Neutrofilý, Makrofágy	bronchokonstrikcia, (bronchospazmus), vaskulárna permeabilita ( SRS-A >> His )
<b>Leukotrién B4</b>	podobne ako SRS-A	chemotaktický faktor pre eosinofily, neutrofilý a makrofágy
<b>Prostaglandin E2</b>	Makrofágy	vazodilatácia
<b>C3a, C5a</b>	Rozpadové produkty komplementu	degranulácia mastocytov, chemotaxia (C5a), "histamin-like" aktivita
<b>Bradykinin</b>	Štiepny produkt kininogénu	"histamin-like" aktivita, "klasická" aktivácia komplementu a koaktivácia koagulačnej kaskády (FXII -> FXIIa)
<b>Lyzozomálne enzýmy</b>	Neutrofilý, Eozinofily, Makrofágy, Mastocyty	baktericídny účinok na slizniciach
<b>Reaktívne formy kyslíka (ROS)</b>	Makrofágy, Neutrofilý, Eozinofily	cytotoxicita sprostredkovaná oxidáciou lipidov a proteínov, aktivácia makrofágov, mastocytov, neutrofilov a eozinofilov

# 3) Lipidové mediátory

- Eikozanoidy – prostaglandíny, leukotriény
- Doštičkový aktivačný faktor (PAF)



### 3) Lipidové mediátory

Membránové fosfolipidy

Fosfolipázy

Steroidy

Kys. arachidonová

Lipoxygenázy

Cyclooxygenázy (COX)

ASA  
NSAID  
S

Leukotriény

Prostaglandíny

### 3) Lipidové mediátory

#### Prostaglandíny

##### Prostacyklín ( $\text{PGI}_2$ )

- vazodilatácia, inhibícia agregácie Tro

##### Thromboxán ( $\text{TXA}_2$ )

- vazokonstrikcia, stimuluje agregácie Tro

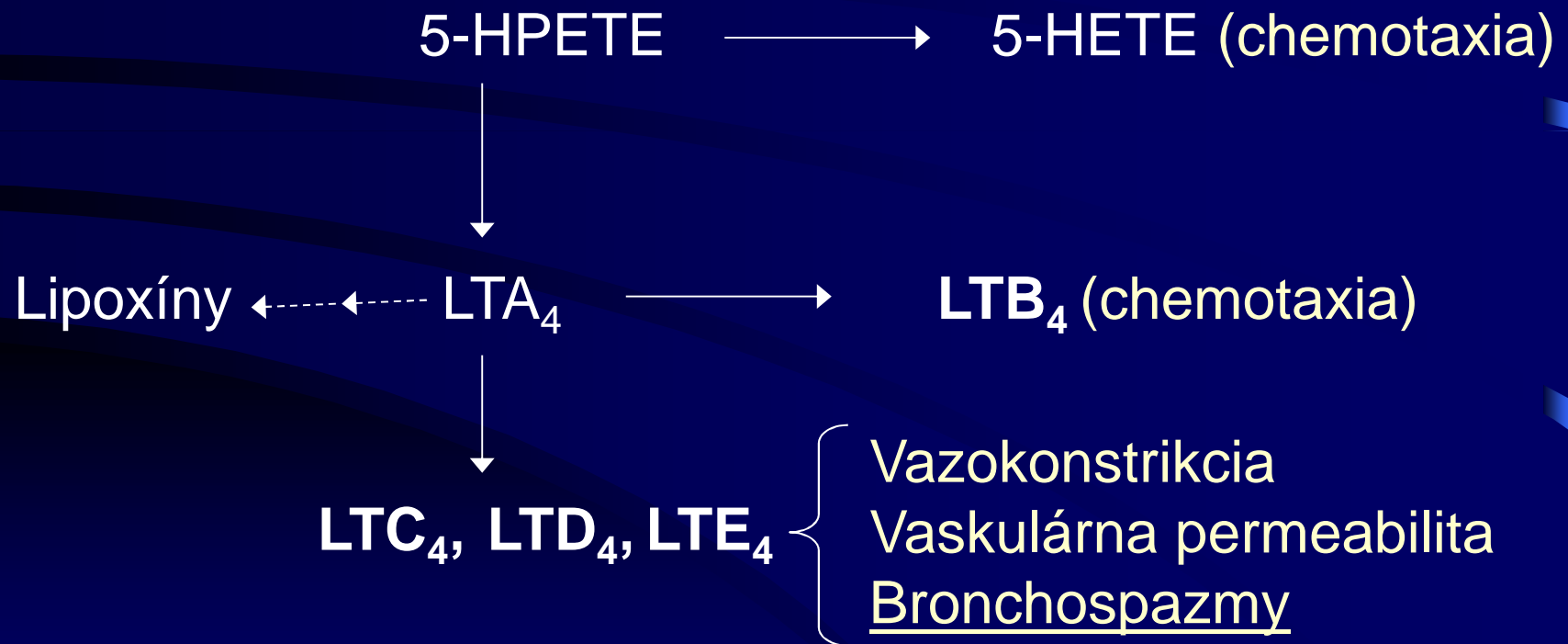
##### $\text{PGD}_2$ , $\text{PGE}_2$ , $\text{PGF}_{2\alpha}$

- vasodilatácia, edém



### 3) Lipidové mediátory

#### Leukotriény



## ÚČINKY METABOLITOV KYSELINY ARACHIDONOVEJ V ZÁPALE

Látka	Syntéza	Cieľ	Biologický účinok
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Srdce, End	Tro, Hladké svaly Mf	Inhibícia Tro agregácie & degranulácie, uvoľnenia PDGF, Vazodilatácia, Bronchodilatácia
<b>PGF<sub>2</sub>α</b>	Obličky, slezina, srdce, Tro	Hladké svaly	Vazokonstrikcia, Bronchokonstrikcia, Spazmy sfinkterov
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Obličky, slezina, srdce, End, Hladké svaly ciev	Hladké svaly, uterus, Tro	Vazodilatácia, Bronchodilácia, Kontrakcia uteru Inhibícia zápalovej celulárnej odpovede, Agregácia Tro
<b>PGD<sub>2</sub></b>	Ma, End	Hladké svaly	<b>Vazodilatácia</b> , ? Bronchokonstrikcia, Zvýšená mikrovaskulárna permeabilita
<b>PGH<sub>2</sub></b>	Tro	Hlad. sv., Tro	Agregácia Tro, Vazokonstrikcia
<b>TXA<sub>2</sub></b>	Tro	Trombocyty, Hladké svaly	Stimulácia agregácie a degranulácie Vazokonstrikcia, ? Bronchokonstrikcia, Stimuluje zápalovú celulárnu reakciu
<b>TXB<sub>2</sub></b>	Tro		Vazokonstrikcia

Neu, neutrofil; Eo, eozinofily; Ba, bazofily; Tro, trombocyty; End, endotel; Mo monocyty; Mf makrofágy; Ma mastocyty; Epi epitel; SRS- A slow reactive substance of anaphylaxis

## ÚČINKY METABOLITOV KYSELINY ARACHIDONOVEJ V ZÁPALE

Látka	Syntéza	Cieľ	Biologický účinok
<b>LTB4</b>	Mo, Neu, Eo, Ba, Ma, Epi	Fagocyty, Endotel	Zvyšuje Leu chemotaxia, agregácia, adherencia k End, Zvýšená vaskulárna permeabilita
<b>LTC4</b>	Mo, alveolárne Mf, Ba, Eo, Ma, Epi		Súčasť SRS-A, Vazokonstrikcia, Bronchokonstrikcia
<b>LTD4</b>	Mo, alveolárne Mf, Eo, Ma, Epi	Hladké svaly, Endotel	Hlavná súčasť SRS-A, Vazokonstrikcia, Zvýšená vaskulárna permeabilita, Bronchokonstrikcia
<b>LTE4</b>	Ma, Ba	Hladké svaly	Vazodilatácia, Bronchokonstrikcia
<b>LXA4, LXB4</b>	Leukocyty, Retikulocyty	Granulocyty, Hladké svaly ciev	Vazokonstrikcia, Stimulácia degranulácie
<b>12-HETE</b>	Tro, End, Hladké svaly ciev	Leukocyty, Hladké svaly ciev	Chemotaxia, Vazokonstrikcia
<b>5-HETE, 5-HPETE</b>	? End	Neu, Eo	zvýšenie expresie CR1 a CR3

Neu, neutrofil, Eo, eozinofily; Ba, bazofily; Tro, trombocyty; End, endotel; Mo monocyty; Mf makrofágy; Ma mastocyty; Epi epitel; SRS- A slow reactive substance of anaphylaxis

## 3) Lipidové mediátory

### Faktor aktivující doštičky (PAF)

- Modifikovaný fosfolipid
- Vylučovaný Leu, doštičkami, endotelom
- Dokáže imitovať väčšinu zápalových prejavov
- Aktivuje trombocyty
- Vaskulárna permeabilita
- Leu agregácia adhézia, chemotaxia
- Stimulácia tvorby iných mediátorov, napr. LT

## 4) Cytokíny a chemokíny

- **TNF- alfa , Interleukín-1 (IL-1), Interleukín-6 (IL-6)**

**Lokálne (parakrinné) účinky:** - aktivácia endotelu

- expresia adhezívnych molekúl
- syntéza iných cytokínov a chemokínov
- **agregácia neutrofilov**

**Systémové účinky :** Reakcia akútnej fázy

**CNS:** Horúčka, anorexia, somnolencia,

**Kostná dreň:** leukocytóza, hypotenzia

**Pečeň:** tvorba proteínov akútnej fázy

- komplement
- koagulačné faktory
- mannose binding protein (mannan binding lectin)

- **Interleukín-8 (IL-8)** – chemotactický efekt na Leu



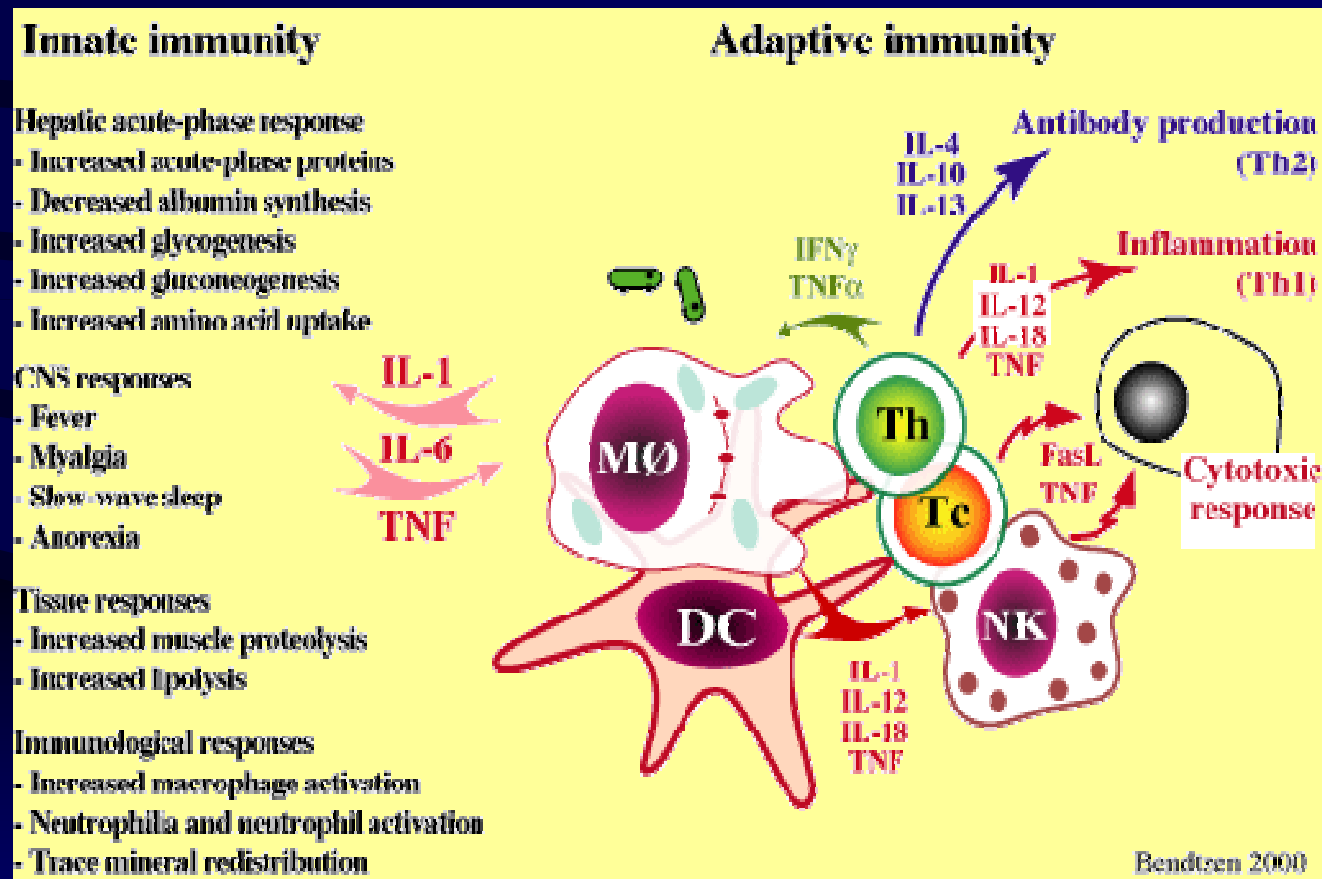
# 4) Cytokíny a chemokíny

TNF -  $\alpha$ , Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6)

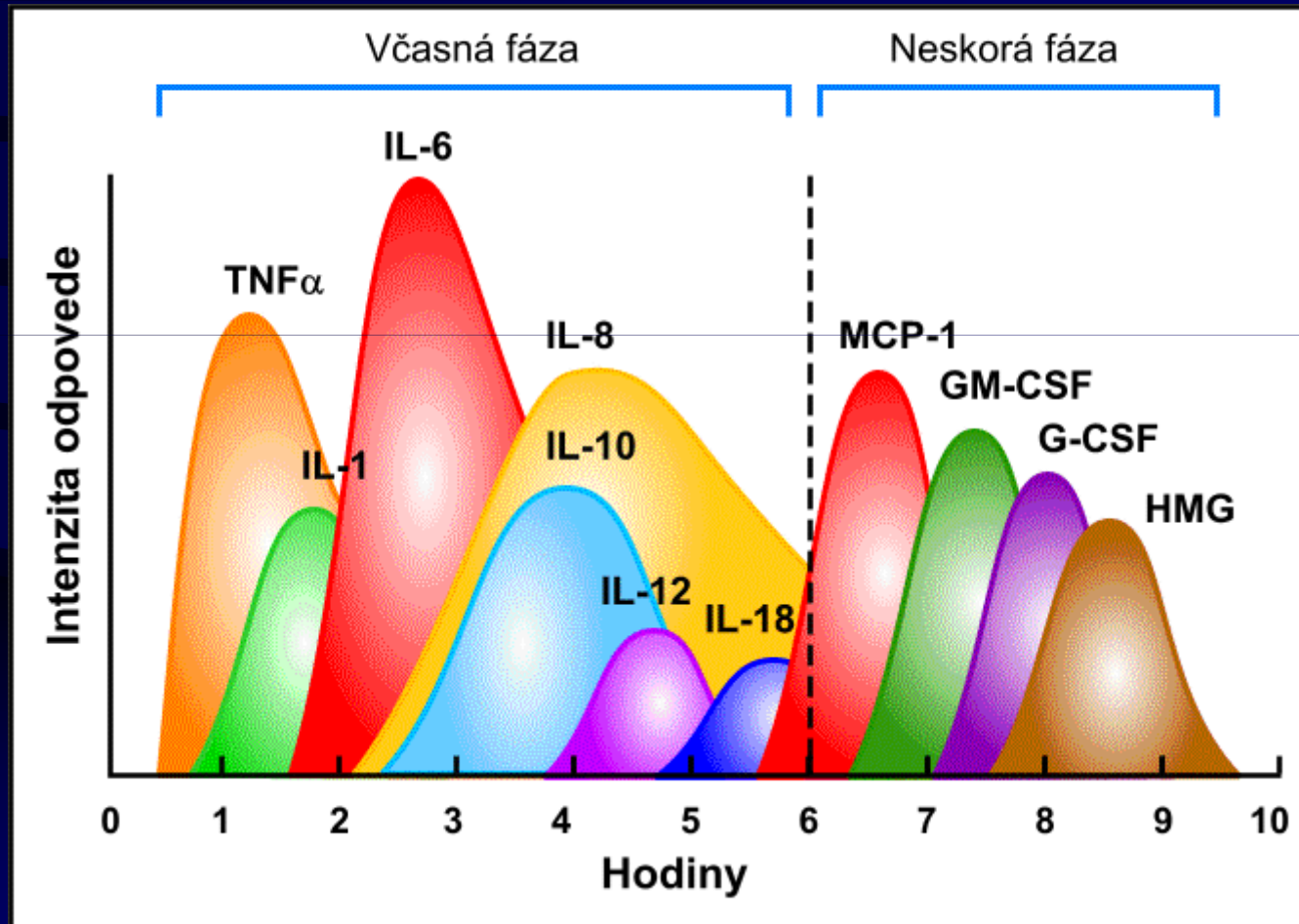
Spojka ku  
adaptívnej  
imunitě

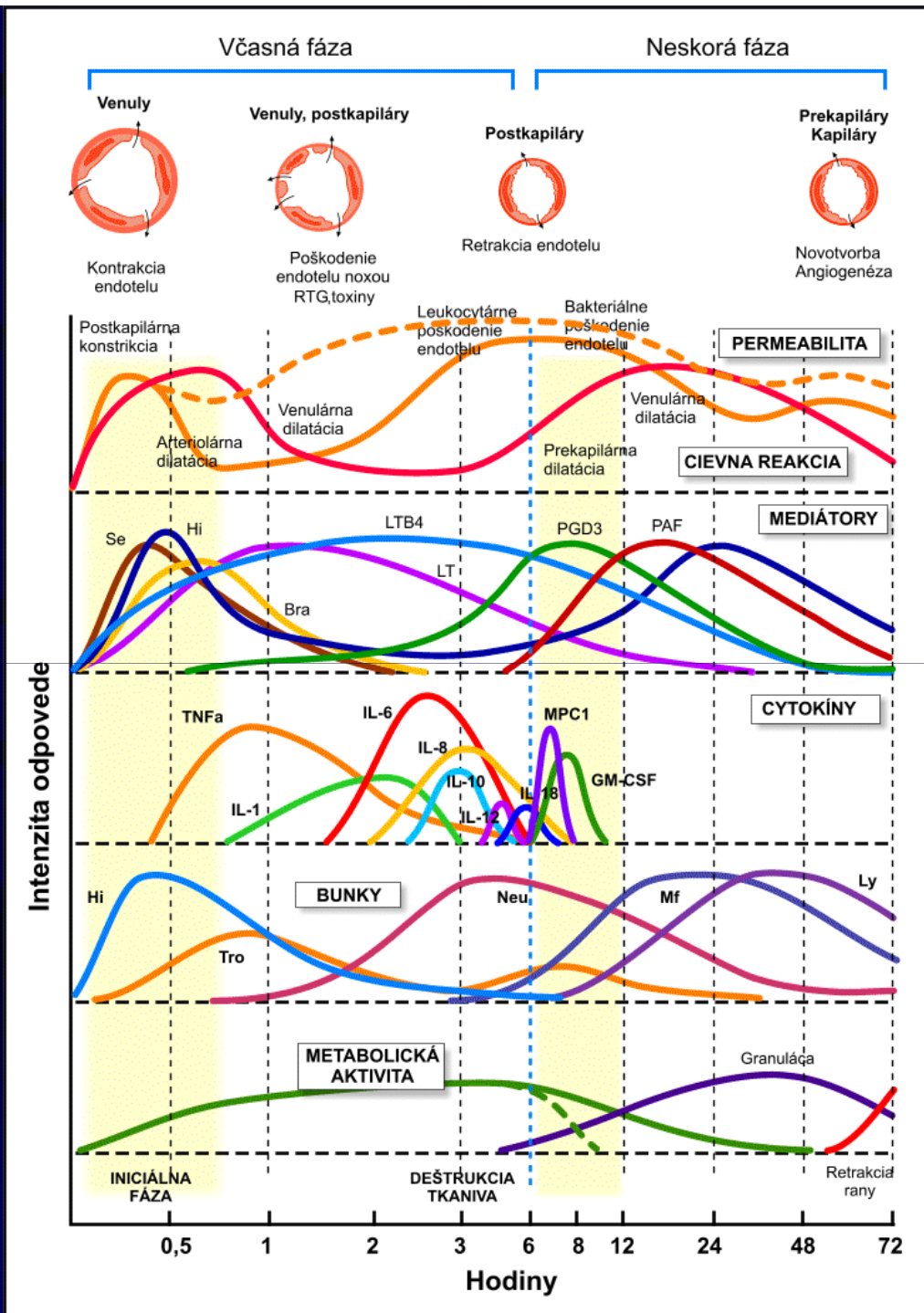
Uľahčenie  
prezentácie  
antigénu

Indukcia  
iných  
stimulačných  
molekúl



# Cytokíny pri bakteriálnom zápale





## 5) Oxid dusnatý (NO)

- **Produkovany**: endotel, makrofágy, neuróny, a pod.
- **Účinky**: relaxácia hladkých svalov - **vazodilatácia**  
reaktívne formy kyslíka - **antimikrobiálna**  
**aktivita**

**Zníženie agregácie a adhézie Neu**

**Pokles kumulácie Neu v mieste zápalu**

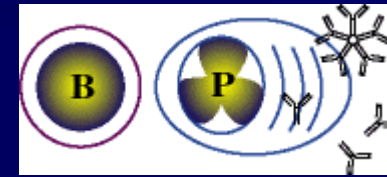


# Akútny zápal

## Komponenty:

- (1) Hemodynamické zmeny
- (2) Humorálna odpoveď (mediátory)
- (3) Celulárna odpoveď

## (2) Celulárna odpoveď



**Mastocyty** - histamín

**Neutrofily** – fagocytóza,  
bakteriálne infekcie

**Eozinofily** - alergie, parazity

**Bazofily** – histamín, alergie

**Monocyty** - fagocytóza

**Makrofágy** – fagocytóza

- prezentácia antigénu

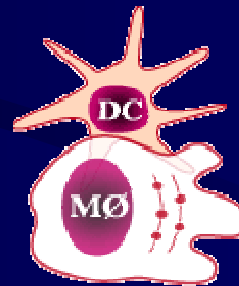
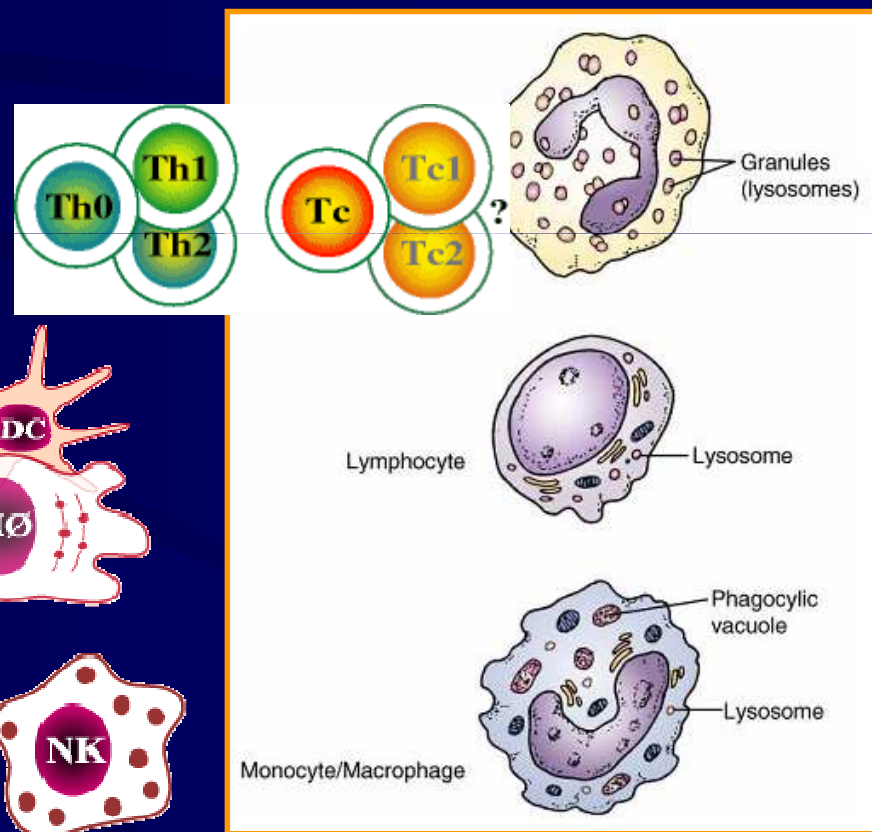
**Dendritické bunky**

- prezentácia antigénu

**NK bunky** – deštrukcia vírusom  
infikovaných a nádorov

**B Lymfocyty** – produkcia protilátok

**T lymfocyty** – bunková imunita



## (2) Celulárna odpoveď

### 1. Chemotaxia - chemotaxíny

### 2. Adhézia – adhezívne molekuly

- **Marginácia/Rolovania** - Selektíny
- **Pevná adhézia** - Integríny/Ig superrodina
- **Transmigrácia** – Ig superrodina

### 3. Fagocytóza

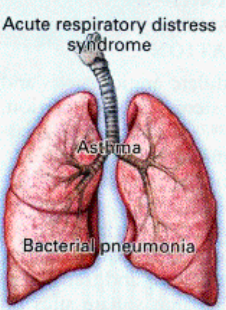
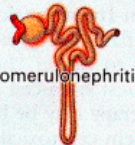
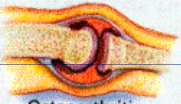



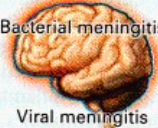
### 4. Cytotoxická odpoveď

### 5. Prezentácia antigénu

# Chemokíny

## PREHĽAD CHEMOTAXÍNOV (CHEMOTAKTICKÉ FAKTORY)

Lokalizácia	Chemotaxín	
Exogénne		FMLP (formylmetionyl leucyl fenylalanín), FNLP (formylnorleucyl fenylalanín)
Endogénne	Plazmatické	C3a, C5a, C4a, C5desArg, Fibrinopetid B, E, D, Kallikrein, Plasminogen activator
Endogénne	Celulárne	
	Metabolity AA	LTB4, 12-HETE, PAF
	Chemokíny CXC	IL-8, GRO a, IP-10, ENA-78, PF- 4, MIP - 2a, MIP - 2b, GCP - 2, NAP - 2, b - GP, MGSA
	Chemokíny CC	RANTES, MCP- 1, MCP-2, MCP-3, MIP - 1a, MIP -1b, I -309
	Chemokíny C	Lymphotactin
	Iné cytokíny	IL-1, IL-3, IL5, PDGF, TGF -b, TNF- a, M-CSF, G -CSF, GM-CSF
	Peptidy	Arg-Gly-Asp, Ala-Gly-Ser-Glu, Val-Gly-Ser-Glu

Inflammatory Disease	Infiltrate	Chemokine
Acute respiratory distress syndrome  Asthma Bacterial pneumonia	Neutrophil	Interleukin-8; GRO- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ ; ENA-78
	Eosinophil, T cell, monocyte, basophil	MCP-1, -4; MIP-1 $\alpha$ ; eotaxin; RANTES
	Neutrophil	Interleukin-8; ENA-78
Sarcoidosis	T cell, monocyte	IP-10
 Glomerulonephritis	Monocyte, T cell, neutrophil	MCP-1, RANTES, IP-10
Rheumatoid arthritis  Osteoarthritis	Monocyte, neutrophil	MIP-1 $\alpha$ , MCP-1, interleukin-8, ENA-78 MIP-1 $\beta$
 Atherosclerosis	T cell, monocyte	MCP-1, -4; IP-10
 Inflammatory bowel disease	Monocyte, neutrophil, T cell, eosinophil	MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , eotaxin, IP-10, interleukin-8
 Psoriasis	T cell, neutrophil	MCP-1, IP-10, MIG, GRO- $\beta$ , interleukin-8
Bacterial meningitis  Viral meningitis	Neutrophil, monocyte	Interleukin-8; GRO- $\alpha$ ; MCP-1; MIP-1 $\alpha$ , -1 $\beta$
	T cell, monocyte	MCP-1, IP-10



# Chemotaktické faktory

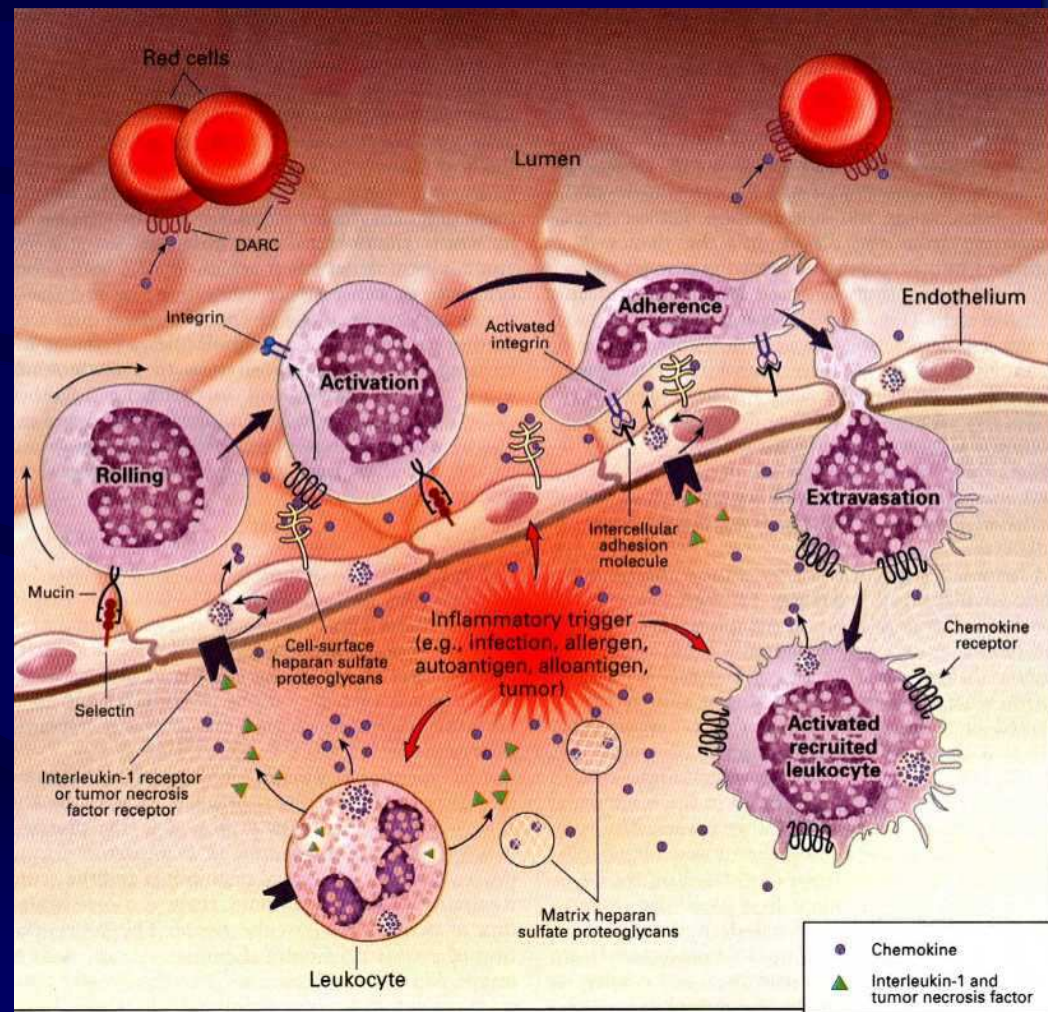
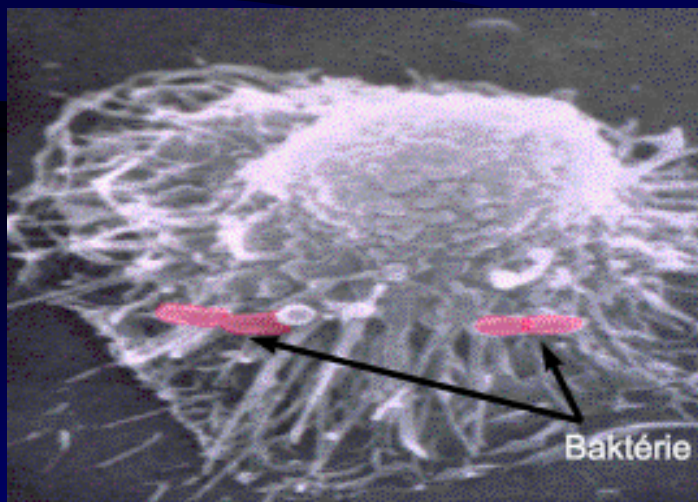
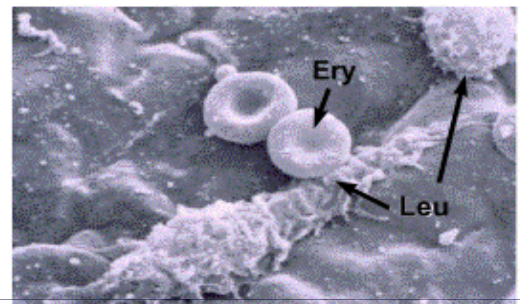
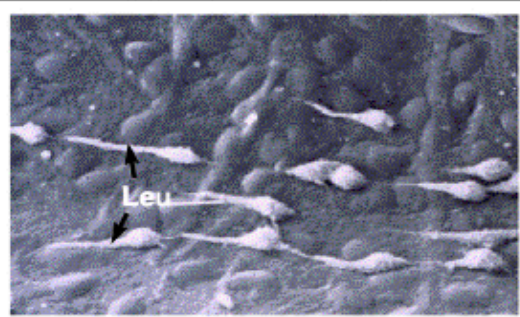
## NECHEMOKÍNOVÉ CHEMOTAXÍNY

Chemotaxín	Chemotaxia
FMLP (formyl-Met-Leu-Phe)	Neu, Mo/ MF,
C3a, C5a	Neu, Mo/ MF, Eo
C5desArg	Neu, Mo/ MF, Eo, Ba
Fibrinopetid B, E, D	Mo/ MF (Neu)
Kallikrein	Neu
LTB4, 12-HETE, PAF	Neu, Mo/ MF
IL-1	Neu, Mo/ MF
IL-3,IL-5	Eo, Ba
PDGF	Neu, Mo/ MF
TGF - $\beta$	Neu, Mo/ MF, Ly, NK
M-CSF, G -CSF, GM-CSF	Neu, Mo/ MF
Arg-Gly-Asp, Ala-Gly-Ser-Glu, Val-Gly-Ser-Glu	Neu, Mo/ MF

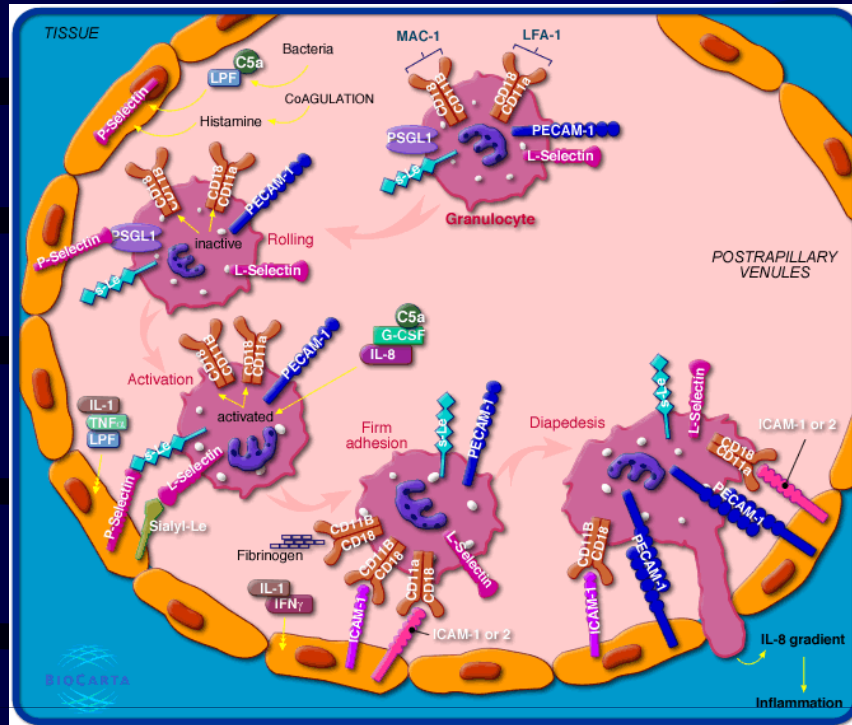
## CHEMOTAKTICKÉ CYTOKÍNY

a- chemokínová rodina (CH 4q 12-21)		b- chemokínová rodina (CH 17q 11-21)	
Cytokín	Efekt	Cytokín	Efekt
IL-8	Neu, Ba, T-Ly	RANTES	Mo/ MF, T-Ly, Eo, Ba, Ma, NK
GRO $\alpha$	Neu	MCAF/M CP - 1	Mo/ MF, T-Ly, Ba, NK
IP-10	Mo/ MF	MCP-2	Mo/ MF , T-Ly, Ba
ENA-78	Neu	MCP-3 /MARC	Mo/ MF, T-Ly, Eo
PF- 4	Neu, Fib	MIP -1a	Mo/ MF, T-Ly, Eo, Ba
MIP - 2a	Neu	MIP -1b	Mo/ MF, T-Ly
MIP - 2b	Neu	I -309	Mo/ MF T-Ly
GCP - 2	Neu	LTC	T-Ly, NK
NAP - 2	Neu, T-Ly	?	
$\beta$ - GP	Neu, Fib	?	
MGSA	Neu	?	

# Migrácia leukocytov



# Diapedéza

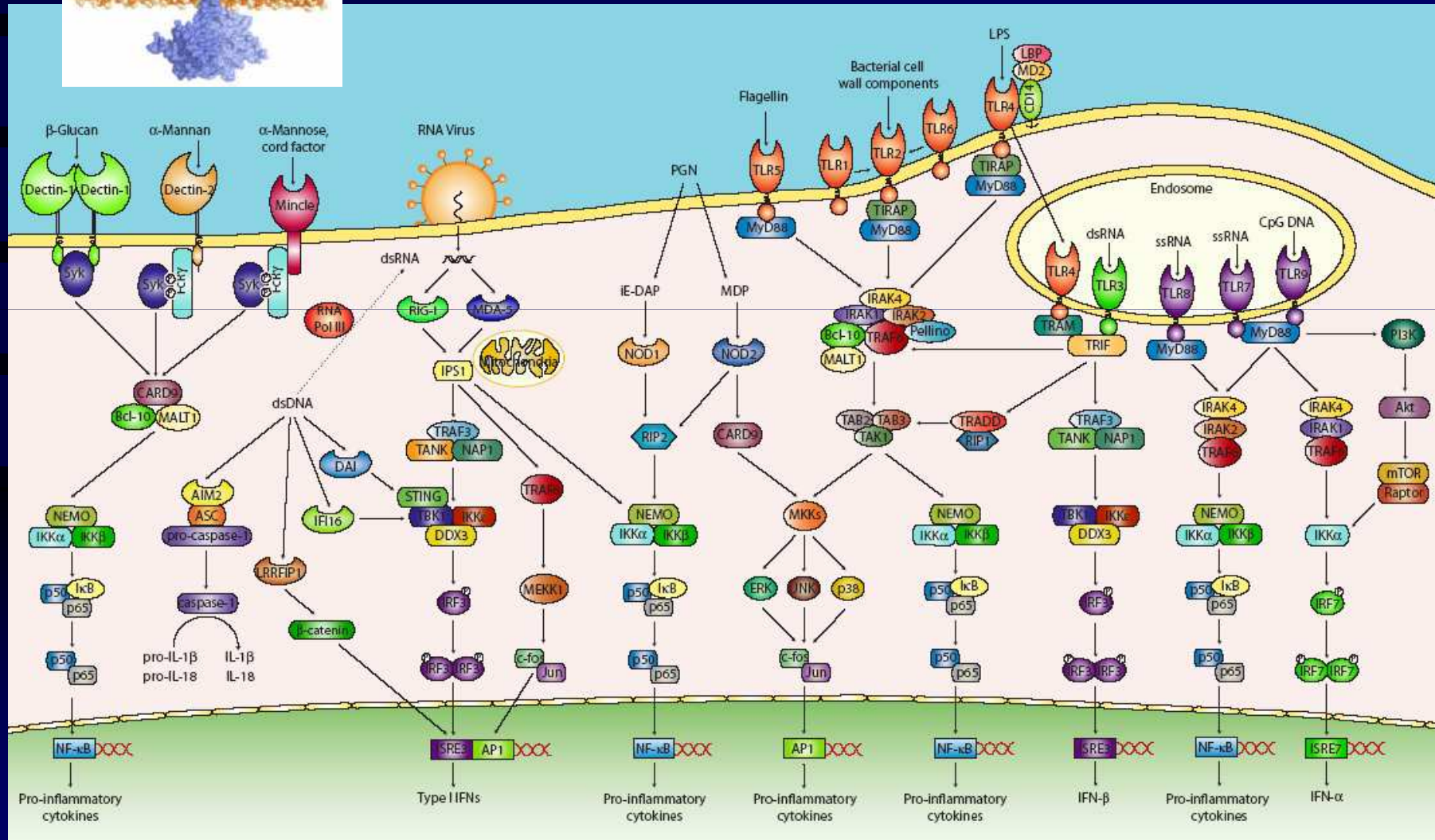
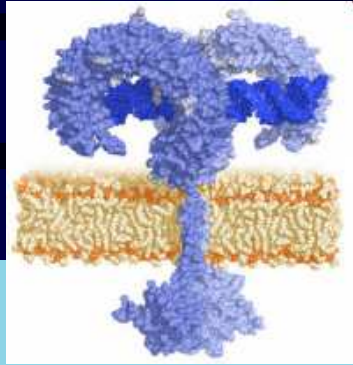


## ADHEZÍOVÉ INTERAKCIE RIADIACE MARGINÁCIU LEUKOCYTOV (Leu) NA ENDOTELI (End)

Typ Interakcie	Leu - receptor	End - receptor	Biologický účinok
<b>Selektín-selektínová</b>	p150 sLex (CD15) sLex (CD15s)LAM-1	GMP140 ELAM-1 GlyCAM-1	Rolovanie Leu po okraji cievy, väzba k endotelu venúl
<b>Integrín - imunoglobulínová</b>	LFA-1 VLA-4Mac-1	ICAM-1ICAM-2VCAM-1	Adhézia (prilipnutie), rozšírenie priestorov medzi endotelom, postup k zapálovému ložisku
<b>Imunoglobulín-imunoglobulínová</b>	PECAM -1HCAM (CD44)	PECAM-1	Zvýšenie adhézie, tranendoteliálna migrácia Receptor viažúci glykozaminoglykány spojiva



# Receptory Toll



## (2) Celulárna odpoveď

### Fagocytóza

#### 1. Rozpoznanie a uchytenie

Opsoníny - *C3b, Ab, kolektíny*

#### 2. Fagocytóza

- cytoskeletálne mechanizmy
- degranulácia

Do prostredia:

1. Lyzozomálne enzýmy
2.  $O_2$ - metabolity
3. Eikozanoidy

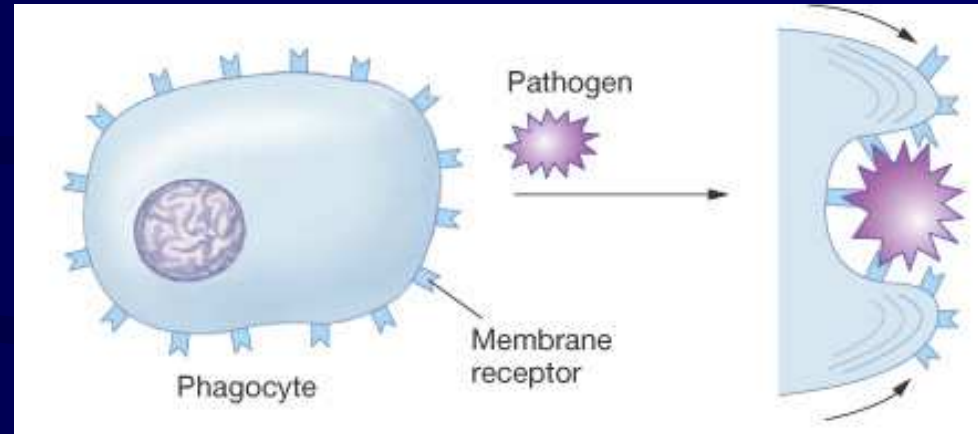
#### 3. Degradácia

- $O_2$ -dependentné -  $H_2O_2$   $\rightarrow$  *HOCl, NO*
- $O_2$ -independentné - *lysozým, kationické proteíny, defenzíny, laktoferín*

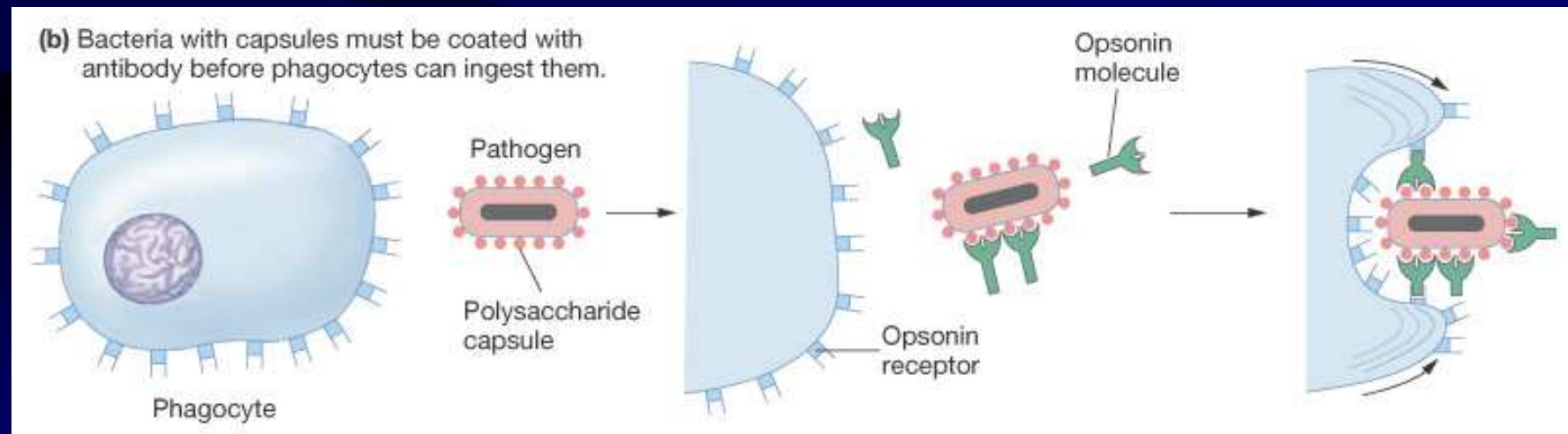


# Fagocytóza

## a) Priama interakcia s receptormi



## a) Interakcia cestou opsonizácie (ochucovanie) Hlavné opsoníny: IgG, C3b



# Baktericídna aktivita

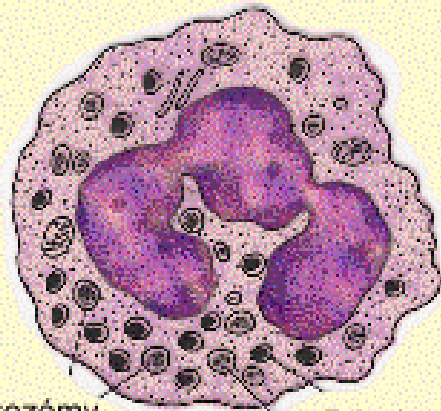
## Neoxidatívne zabíjanie baktérií

- Lyzozomálne hydrolázy (granuly 1° a 2°)
- Baktericídny/permeabilitu zvyšujúci proteín (1° granuly – ničí Gram-neg. baktérie)
- Defenzíny (granuly 1°)
- Laktoferín (granuly 2° - chelátuje Fe)
- Lyzozým (granuly 1° + 2°, lysosomes)
- Baktericídne proteíny eozinofilov

## Oxidatívne zabíjanie baktérií

- Superoxidový radikál ( $\cdot\text{O}_2$ ) - tvorený NADPH oxidázou
- Peroxid vodíka ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) - tvorený spontánnou dismutáciou superoxidu
- Kys. hypochlórna ( $\text{HOCl}$ ) – tvorená premenou  $\text{H}_2\text{O}_2$  prostrednítvom myeloperoxidázy
- Primárny baktericídny agens v neutrofiloch
- Hydroxylový radikál ( $\cdot\text{OH}$ )

# Obsah granúl v Neu



Lyzozómy  
Sekundárne granuly  
Primárne granuly

## 1. Primárne (azurofilné granuly)

### Myeloperoxidáza

Baktericídna a fungicídna aktivita

### Lyzozým

Hydrolýza glykozylových väzieb medzi kyselinou acetylmuraminovou a acetylglukozamínom v membráne v citlivých baktériách. Kys. askorbová (vit.C), komplement a pod. túto citlivosť zvyšujú

### Neutrálne a kyslé hydrolázy

Deštrukcia mikrobiálnych cytosolických komponentov, enzýmov, membrán cytoskeletu, a pod.

### Elastáza

Degradácia extracelulárnej hmoty - likvifikácia zápalového ložiska - napomáha započatiu hojenia

### Katepsíny

### Fosfolipáza A2

Degradácia lipidov membrán a cytosolu

## 2. Sekundárne (špecifické granuly)

### Lyzozým

Degradácia lipidov membrán a cytosolu

### Fosfolipáza A2

### Alkalická fosfatáza

### Kolagenáza

Degradácia extracelulárnej hmoty v meste zápalu, dôležité pre započatie hojenia

### Laktoferín

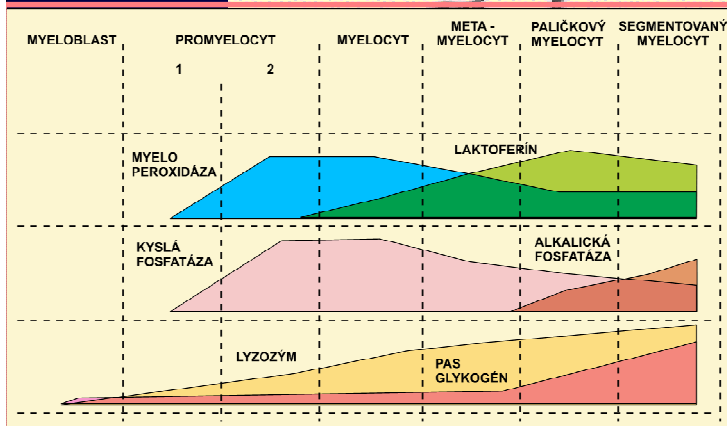
Poškodenie makromolekúl cheláciou železa - bakterioštáza; Katalyzuje tvorbu hydroxylových radikálov

### Väzobný proteín Vit.B12

## 3. Terciálne (C- partikuly)

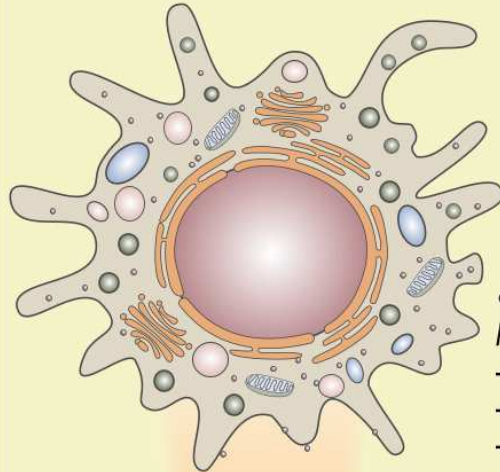
### Gelatinázy

### Katepsíny



## Monocyty/ Makrofágy

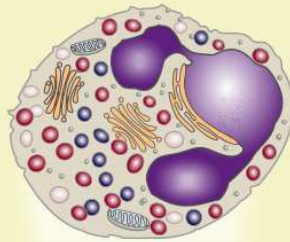
- Chronický zápal (princip. bunky)
- Akútny zápal (neskoré b., fagocytóza)
- Hojenie, koagulácia, fibrinolýza



- Lyzozomálne enzýmy
- Kyslé hydrolázy,
- Neutrálne serínové proteázy,
- Metaloproteázy (kolagenáza, elastáza, atď.),
- Prostaglandíny/Leukotriény,
- Plazminogénový aktivátor
- Cytokíny (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, chemokíny, IL-8, MCP-1)
- Reaktívne formy kyslíka

## Neutrofilý

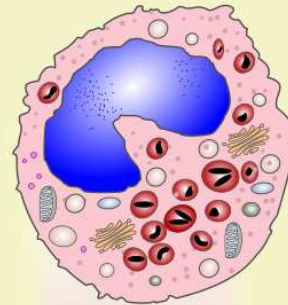
- Akútny zápal (princip. bunky)
- Tkanivová deštrukcia



- Lyzozomálne enzýmy
- Primárne (azurofilné) granuly*
- Myeloperoxidáza, Manozidáza,
- Kyslé hydrolázy, Neutrof. elastáza,
- Defenzíny, Lyzozým, Katepsín G,
- BIP, Fosfolipáza A2
- Sekundárne granuly* - Laktoferín,
- Kolagenáza, Alkalická fosfatáza,
- Katelicidín. Fosfolipáza A2
- Lyzozým, Aktivátor komplementu,
- Terciálne granuly* Gelatináza,
- Katepsíny, Glukuronidáza, PAK.
- Reaktívne formy kyslíka, NADPH-oxidáza, superoxid dismutáza
- Cytokíny (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, chemokíny)

## Eozinofily

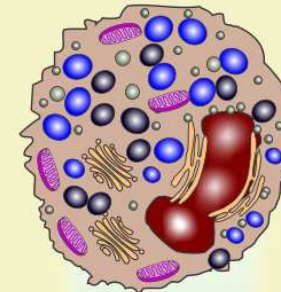
- Akútny zápal (parazit. inf.)
- Chronický zápal
- Hypersenzitivita



- Lyzozomálne enzýmy
- Katepsíny
- Hlavný bázický proteín (MBP)
- Eozinofilný kationický prot.
- Eozinofilná peroxidáza
- Kyslá fosfatáza, Histamináza
- $\beta$ -glukuronidáza, Arylsufatáza B
- Fosfolipáza D,
- Prostaglandíny E1, E4
- Cytokíny
- Reaktívne formy kyslíka

## Bazofily

- Akútny zápal (parazit. inf.)
- Hypersenzitivita (alergie)



- Histamín
- Proteoglykány (heparin, chondroitínsulfát),
- Enzýmy
- elastáza, lyzofosfolipáza,
- peroxidáza
- Cytokíny (TNF $\alpha$ , IL-4, ...)
- Leukotriény ( LTC, LTD, LTE)
- PAF (trombocyty aktivujúci faktor)
- Eozinofilné chemotaktické faktory



## KONGENITÁLNE DEFEKTY FAGOCYTÁRNEJ AKTIVITY

Porucha	Defekt	Manifestácia
<b>Chronické granulomatózne ochorenie</b>	Insuficientné respiračné vzplanutie NADPH-oxidáza (membrán. komp.) NADPH-oxidáza (cytoplaz. komp.)	Zvýšené riziko pyogénnych infekcií (Staph. epidermis, Staph. aureus, Aerobacter aerogenes, Serratia marcenscens) a mykóz (Aspergillus)
<b>Tažká deficiencia G6PD</b>	Insuficientné respiračné vzplanutie Chýba produkcia NADPH v hexozomonofosfátovom skrate	Neschopnosť čeliť pyogénnym infekciám (Staph. aureus, Aerobacter aerogenes), mykózam (Aspergillus)
<b>Deficit myeloperoxidázy</b>	Respiračné vzplanutie normálne Spomalený O <sub>2</sub> - zabíjací mechanizmus lebo chýba MPO-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> systém	Zvýšené riziko infektov atakovaných MPO-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> v neutrofiloch (Candida albicans)
<b>Deficiencia leukocytárnej adhézie 1</b>	Defektívny beta reťazec Leu-CAM integrínov leukocytov (CD11/CD18) hlavne Mac -1 a gp150, 95; porucha diapedézy Leu	Rekurentné bakteriálne infekcie
<b>Deficiencia leukocytárnej adhézie 2</b>	Defekt sLE <sub>x</sub> - sializovaného oligopeptidového Lewis antigénu X, receptora pre selektíny; Porucha rolovania a adhézie Leu k endotelu	Rekurentné bakteriálne infekcie
<b>Deficiencia špecif. granúl Neu</b>	Absencia špecifických granúl neutrofilov	Rekurentné bakteriálne infekcie
<b>Chédiak-Higashiho sy (AR- heredit. ochorenie)</b>	Abnormálne veľké lyzozómy neutrofilov a trombocytov; lyzozomálna aktivita a tvorba ROS normálna; neú- činná spomalená fagocytóza	Rekurentné bakteriálne infekcie a vznik lymfoidných tumorov vedú k včasnej smrti



## ZISKANE DEFEKTY FAGOCYTARNEJ AKTIVITY

Pridružený defekt	Patologické stavy, ochorenia	Manifestácie
<b>Porucha chemotaxie leukocytov a monocytov</b>	Popáleniny, Diabetes mellitus, malignity, sepsa, imunodeficiencie; pretrvávajúce infekcie	Predĺženie trvania zápalov a procesu hojenia; vznik chronických zápalov
<b>Porucha adhézie</b>	Hemodialýza, diabetes mellitus	Predĺženie trvania zápalov a procesu hojenia; vznik chronických zápalov
<b>Porucha fagocytózy, mikrobicídnej aktivity</b>	Leukémia, anémia, sepsa, diabetes mellitus, malnutricia; chronické mentálne ochorenia (?)	Rekurentné infekcie; vznik chronických zápalov

## PROTEKTÍVNE MECHANIZMY PATOGÉNOV PROTI FAGOCYTOU

Patogén	Mechanizmy
<b>Streptococcus</b>	Exotoxíny (streptolyzíny); spomalenie chemotaxie, priamy toxický efekt na Leu Antifagolytický povrchový komponent (M protein)
<b>Pneumococcus, Haemophilus influenzae Klebsiela pneumoniae</b>	<i>Antifagocytická polysacharidová kapsula</i>
<b>Staphylococcus</b>	Exotoxín (a-toxín) zabíjajúci Leu Komponent steny (protein A) interferuje s opsonizáciou väzbou na Fc Ab
<b>Bacillus anthracis</b>	Antifagocytická capsulárna zložka (poly-D-glutamová kys.)
<b>Escherichia coli</b>	Rezistencia na fagocytózu a fagolýzu ( K antigen)
<b>Salmonella typhi</b>	Rezistencia na fagocytózu (Vi antigen) i fagolýzu
<b>Mycobacterium</b>	Rezistencia na fagocytózu a enzymatickú digenciu (vysoký obsah lipidov a voskov v celulárnej stene)

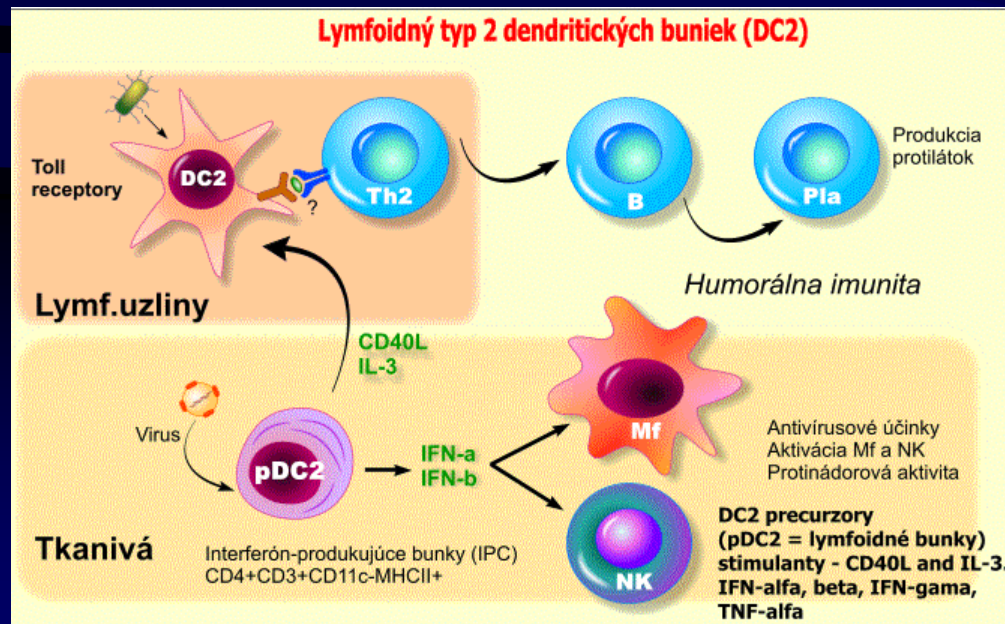
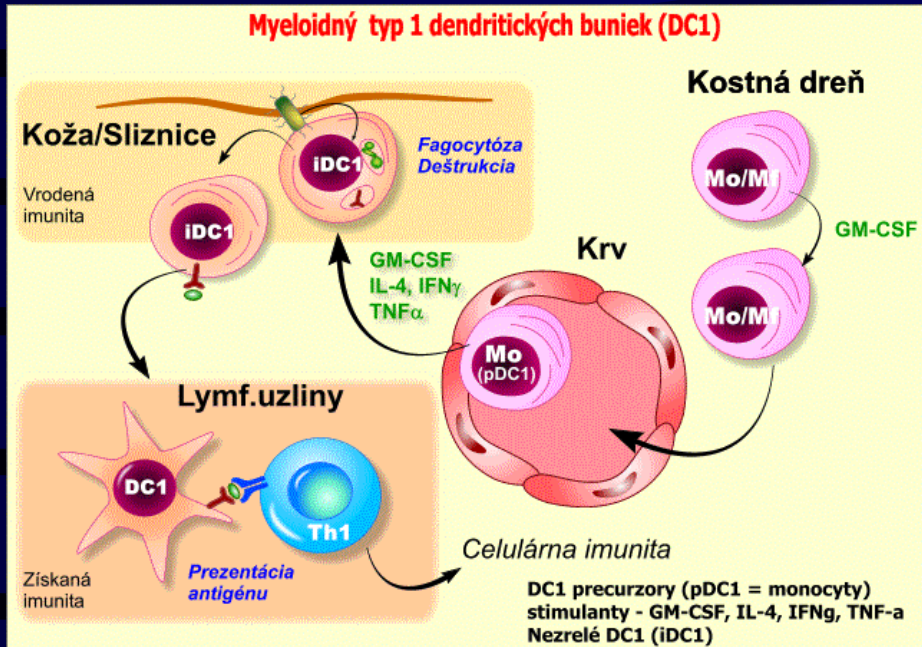
# Prezentácia antigénu

Prepojenie nešpecifického a špecifického imunitného dozoru

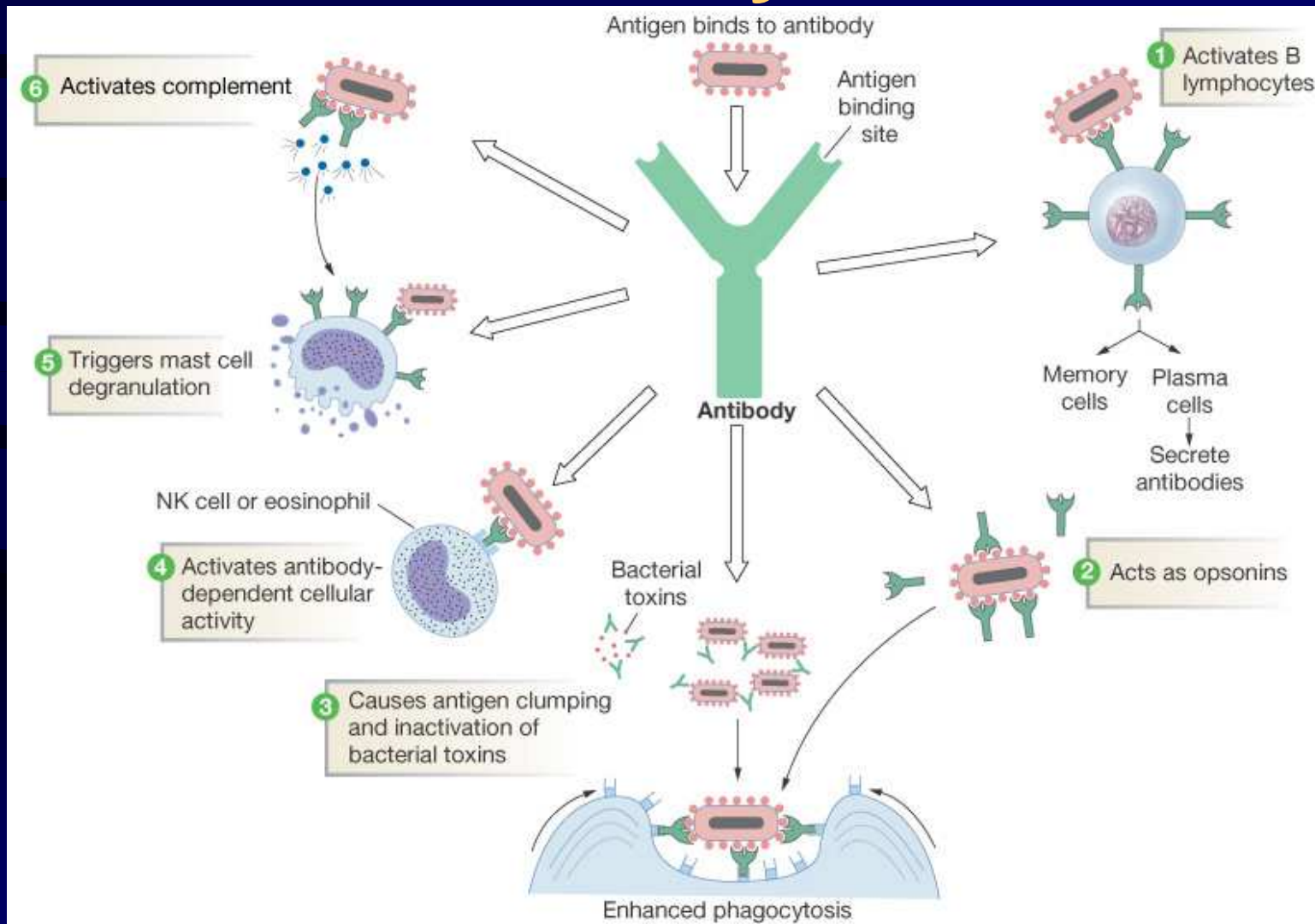
Antigén prezentujúce bunky:

makrofágy

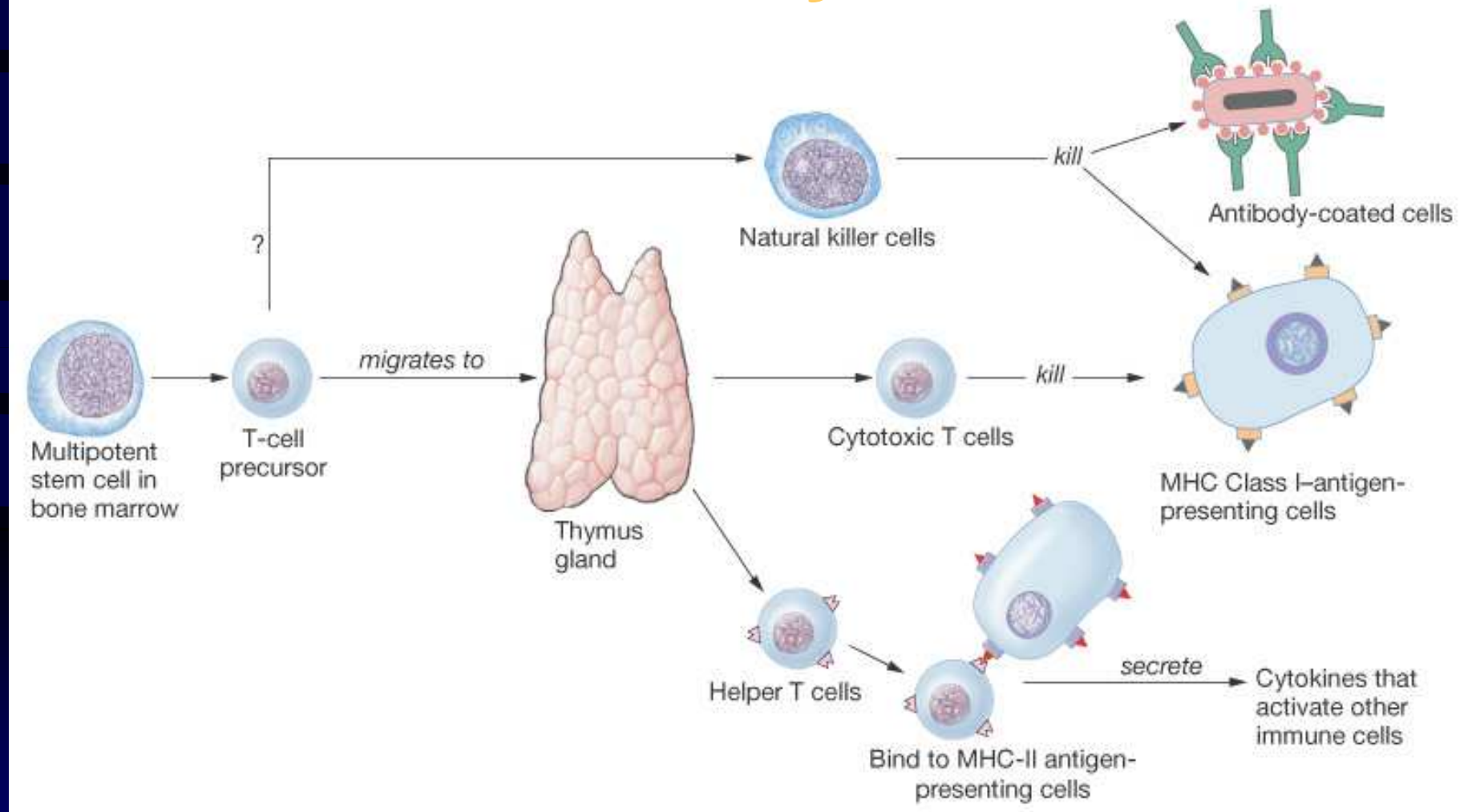
dendritické bunky



# Význam B-Ly a protilátkové imunity



# Význam T-Ly a protilátkové imunity



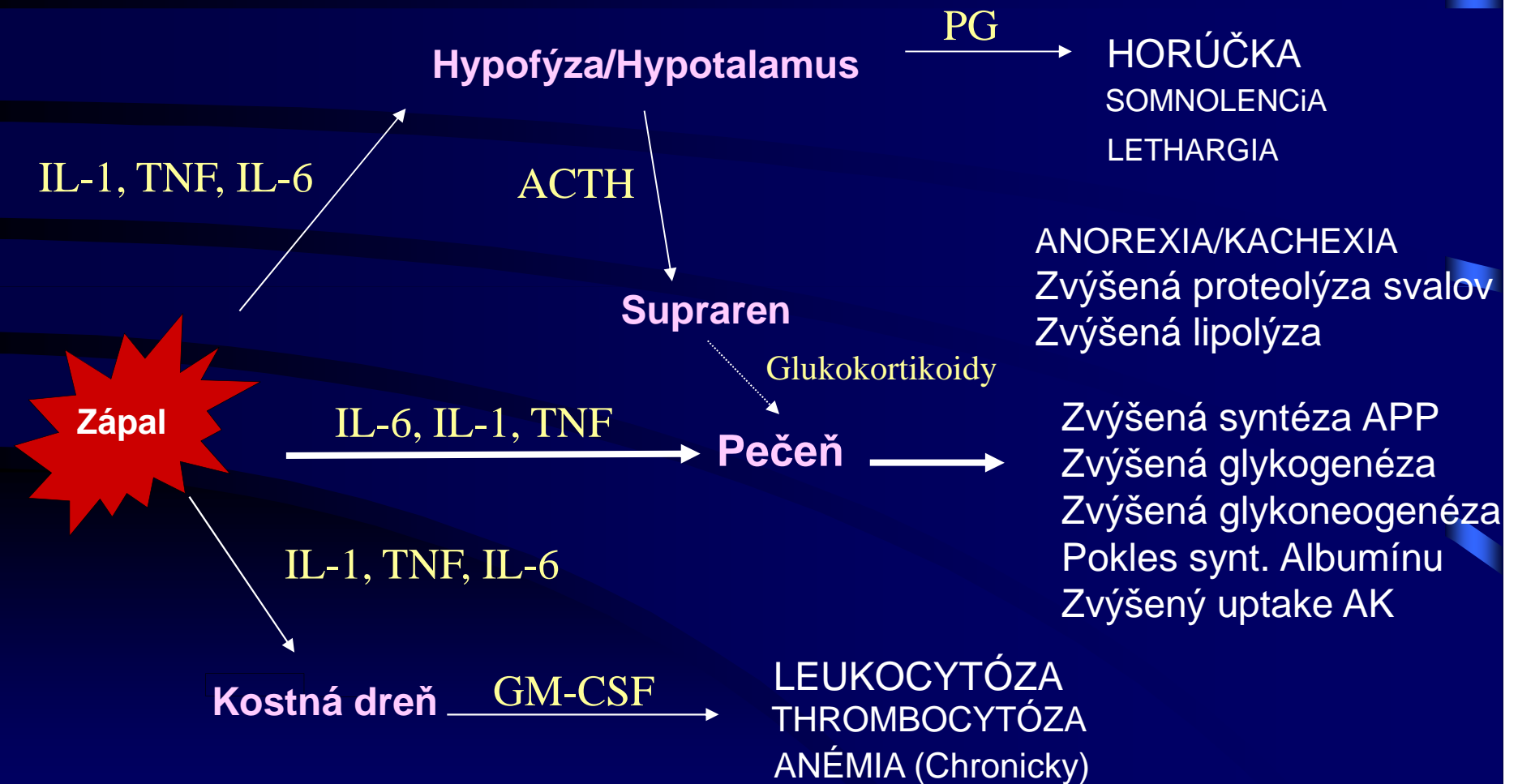
# KLINICKÉ PREJAVY



# Zápal – Celková odpoveď

- **Reakcia akútnej fázy (APR)**  
proteíny akútnej fázy (CRP,  $\alpha$ 1-AT, koagulačné faktory, C3)
- **Leukocytóza** (event. leukopénia)
- **Horúčka (febris)** (event. subfebrilita, bez zvýšenia teploty)
- **Zvýšená sedimentácia Ery (FW)**
- **Metabolické zmeny** - zmeny iónovej koncentrácie
- **Stresová reakcia** - Únava, vyčerpanosť, bolesť

# Reakcia akútnej fázy



# Proteíny akútnej fázy (APP)

**Pozitívne APP:** (50% ceruloplasmin) y (1000x CRP, SAA)

Úloha ? different physiological immune functions

- **Zničenie alebo inhibícia mikrovbiálnej aktivity** C-reactive protein (CRP), mannose-binding protein (MBP), complement (C3a, C5A, C2), ferritin, ceruloplasmin (Cp), serum amyloid A and P (SAA) SAP, haptoglobin (Hp).
- **Negatívny feedback na zápalovú odpoveď**, napr. serpíny (α1AT, α1AChT),
- **Kagulácia** : alfa 2-macroglobulin, etc.

**Negatívne APP:** pokles počas zápalu

Úloha ?: umožnenie zvýšenia "pozitívnych"APP

- albumin, transferrin, transthyretin, retinol-binding protein, antithrombin, transcortin.

APP sa odlišujú u rôznych druhov zvierat i človeka

Mammals	Birds
<b>Positive reactants</b>	
TNF-α, IL-1, IL-6, cortisol	TNF-α, IL-1, IL-6, cortisol
SAA, CRP, Hp, AGP, etc.	SAA, CRP, hemopexin, AGP, etc.
Fibrinogen, Ceruloplasmin	Fibrinogen, Transferrin, Ceruloplasmin
Cu	Cu, Ca
<b>Negative reactants</b>	
TTR, RBP	Hp
Albumin, Transferrin	Albumin
Fe, Zn, Ca	Unbound serum iron, zink

