

**MUNI  
MED**

# **Hemokoagulace, zástava krvácení. Imunitní systém.**

# Hemostáza (zástava krvácení)

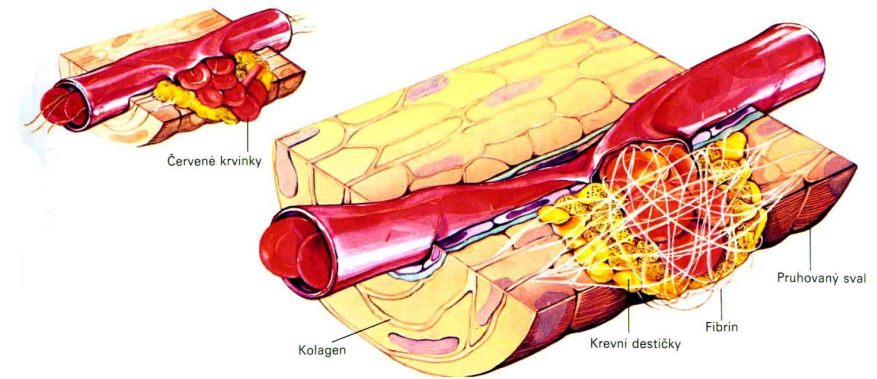
- Cévy – vazokonstrikce (zúžení) v místě poškození
- Trombocyty – dočasná zátka (bílý trombus), postupně zpevňován vlákny fibrinu, pak se nalepují i erytrocyty
- Tvorba definitivního trombu (červený trombus)

# Srážení krve - hemokoagulace

- Složitý řetězec enzymových reakcí, na kterých se podílí látky uvolňující se z krevní plazmy, z trombocytů a cévní stěny
- Sérum - plazma bez faktorů, které se spotřebovaly při srážení krve
- Látky důležité pro koagulaci:
  - Vitamín K
  - $\text{Ca}^{2+}$
- Důležité látky bránící koagulaci:
  - Tělu vlastní – plazmin, heparin
  - Tělu cizí - látky blokující funkci vitamínu K(Warfarin)
    - látky vyvazující  $\text{Ca}^{2+}$  (pouze ve zkumavce)

# Hemokoagulace

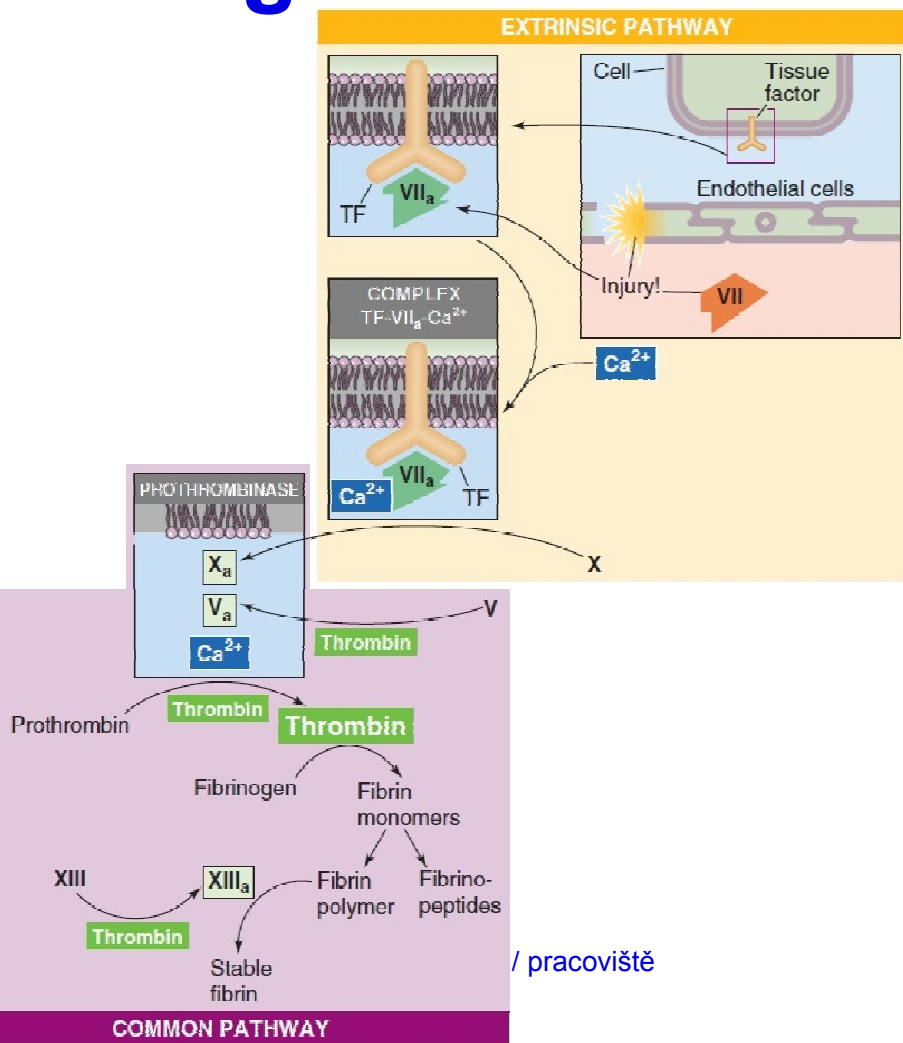
- navazuje na primární hemostázu
- účastní se jí faktory krevního srážení
- dnes dva náhledy:
  - bílkovinný model
  - buněčný model
- výsledek je vznik fibrinu a následně definitivního trombu



# Prokoagulační faktory

- **I**: fibrinogen
- **II**: protrombin
- **III**: tromboplastin, trombokináza
- **IV**: ionty vápníku
- **V**: proakcelerin
- **VII**: prokonvertin
- **VIII**: antihemofilní faktor A
- **IX**: antihemofilní faktor B
- **X**: Stuart – Prower faktor
- **XI**: antihemofilní faktor C
- **XII**: Hageman faktor
- **XIII**: faktor stabilizující fibrin
- **HMW-K**: Fitzgerald faktor
- **Pre-K**: prekallikrein
- **Ka**: kallikrein
- **PL**: destičkové fosfolipidy

# Koagulační kaskáda



## Vnější cesta

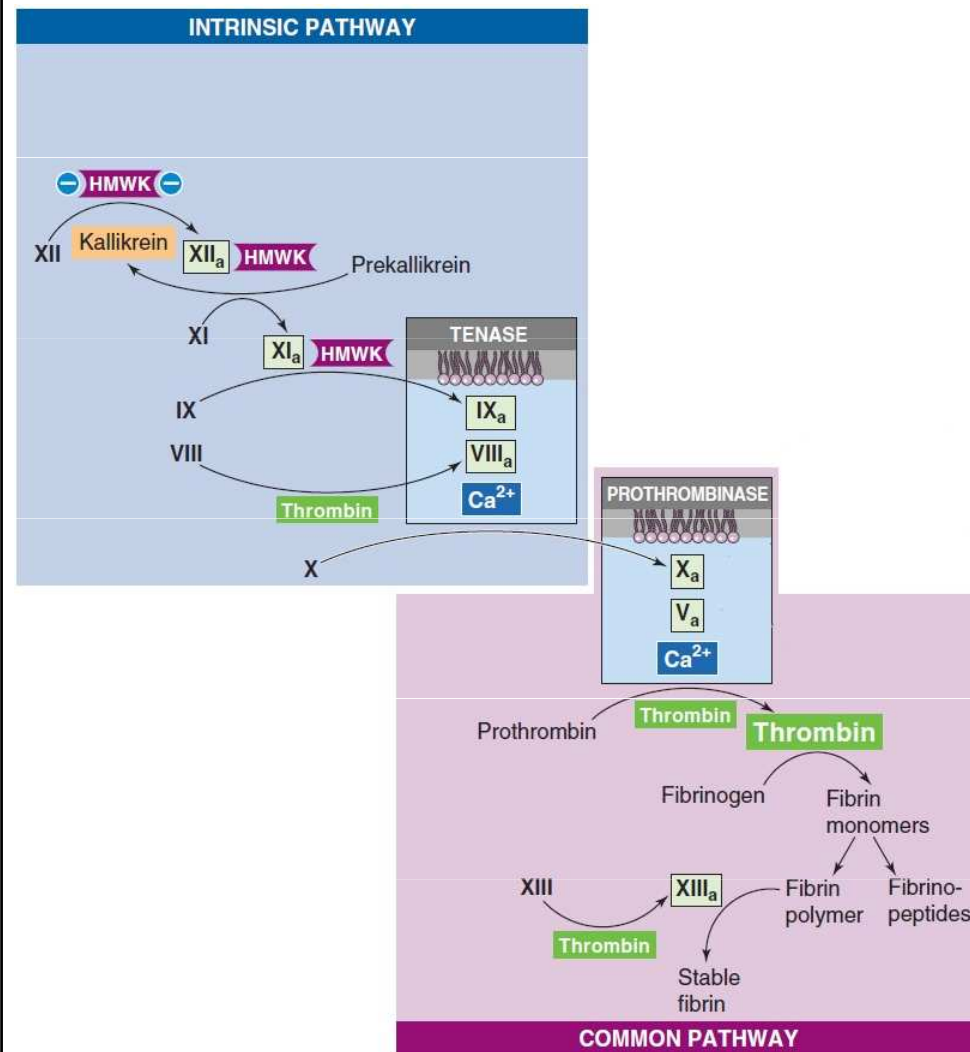
- Zahájena faktory mimo cévní systém
- Exprese tkáňového faktoru mimo cévy
- Ten je receptorem pro faktor **VII**
- Aktivace – vznik  **$VII_a$**
- Spolu s **vápenatými ionty** vznik trimolekulárního komplexu, který se podobá tenáze
- Proteolytická aktivace faktoru **X**

# Koagulační kaskáda

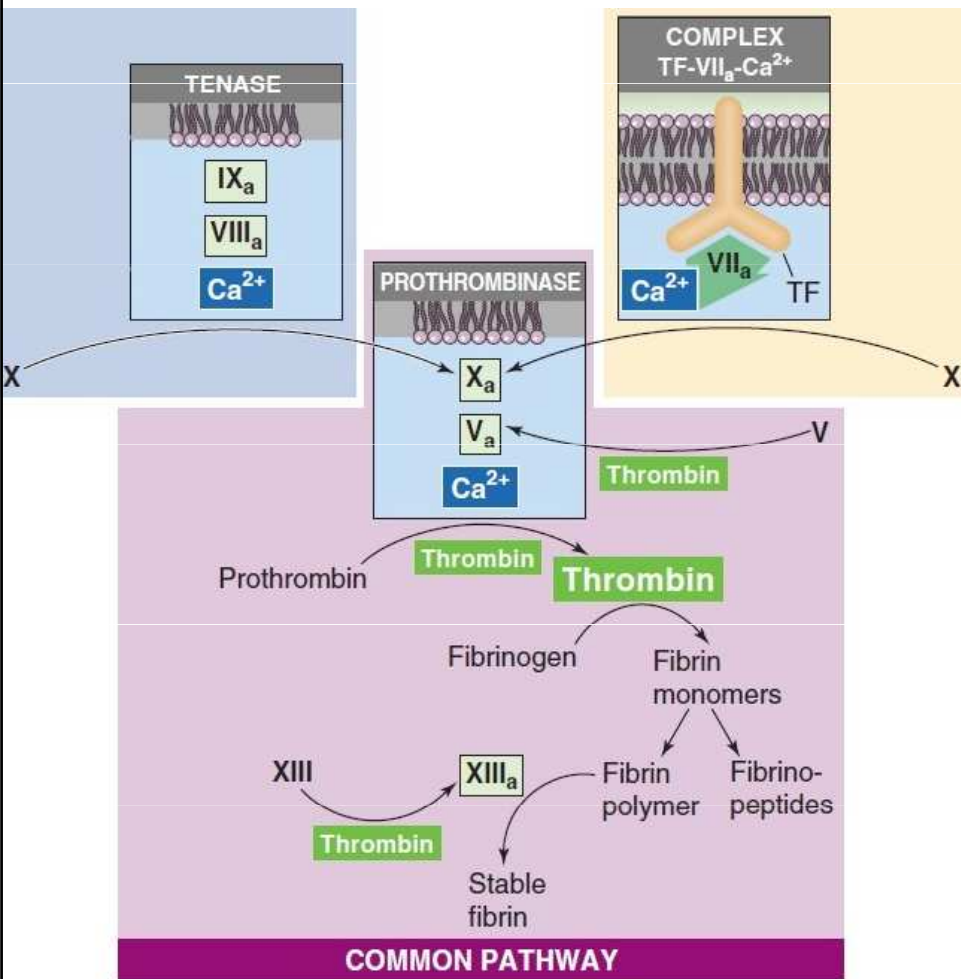
## Vnitřní cesta

- Faktory **IXa**, **Xa** a **trombin** proteolyticky štěpí faktor **VIII** za vzniku **VIIIa**, který je kofaktorem další reakce
- **VIIIa** spolu s **IXa**, vápenatými ionty (z destiček) a negativně nabitými fosfolipidy vytváří trimolekulární komplex tenázu
- Tenáza konvertuje faktor **X** na **Xa**

*\*Faktor XIIa konvertuje prekallikrein na kallikrein, který zpětně katalyzuje a urychluje konverzi neaktivního faktoru XII na XIIa–příklad pozitivní zpětné vazby.*



# Koagulační kaskáda

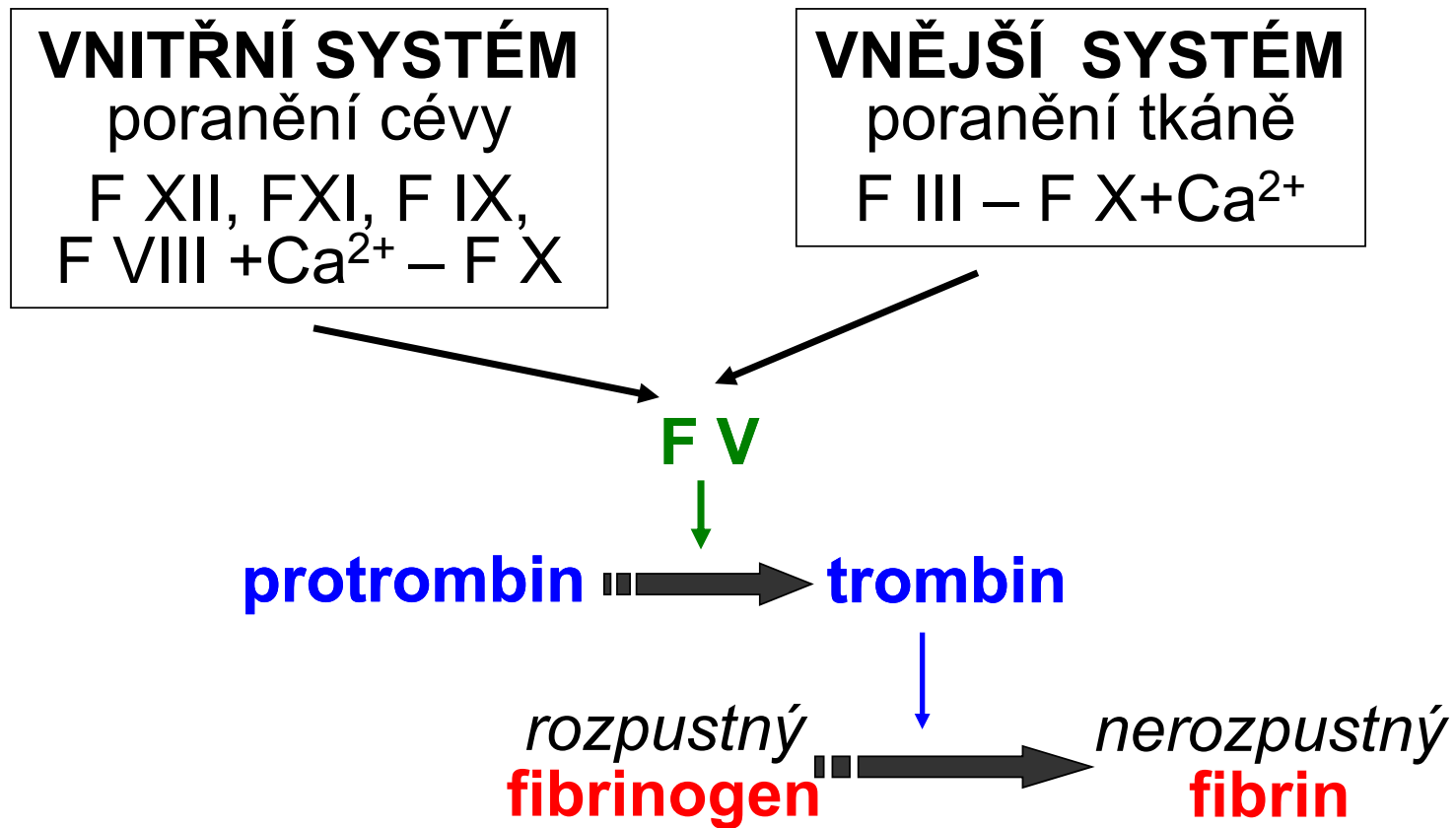


## Společná cesta

- Zahájena faktorem **Xa**
- Následná aktivace faktoru **Va**
- Tvorba trimolekulárního komplexu (**Xa**, **Va**, vápenaté ionty spolu s **PL**) = protrombináza
- Konverze **protrombinu** na **trombin**
- Konverze **fibrinogenu** na **fibrin**



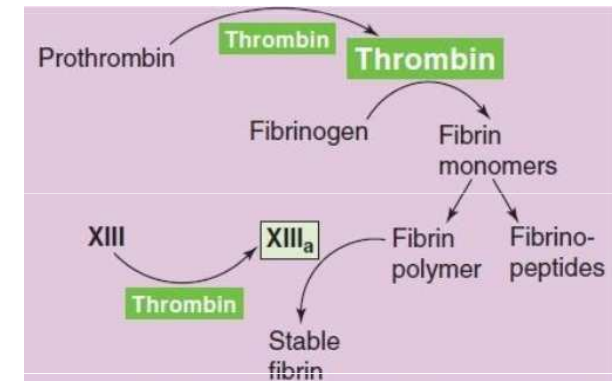
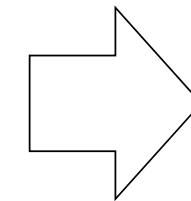
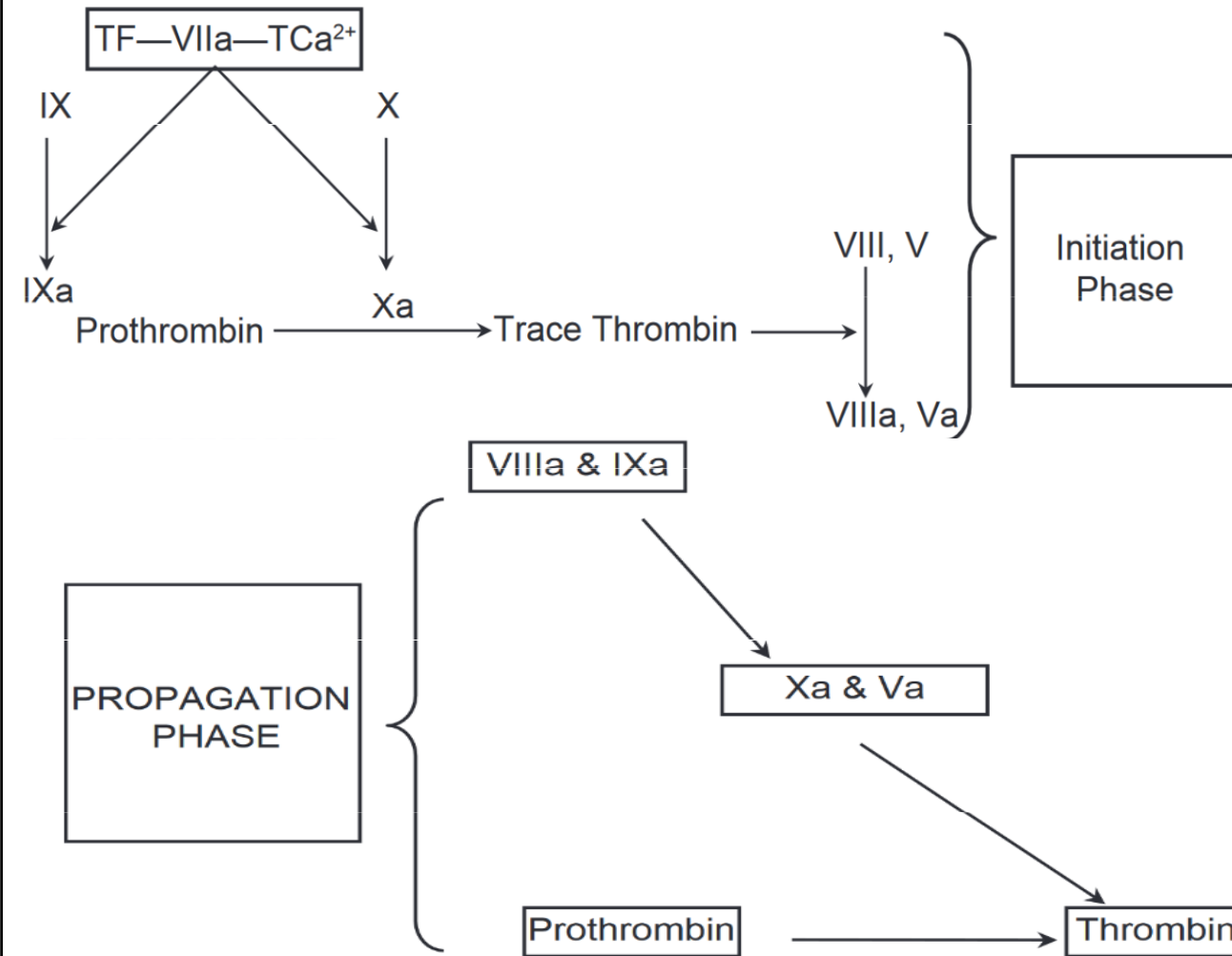
# Koagulační kaskáda. Jednoduší



# Koagulační kaskáda. Moderní pojetí.

- Iniclace
- Amplifikace
- Propagace
- Stabilizace trombu

# Koagulační kaskáda. Moderní pojetí.

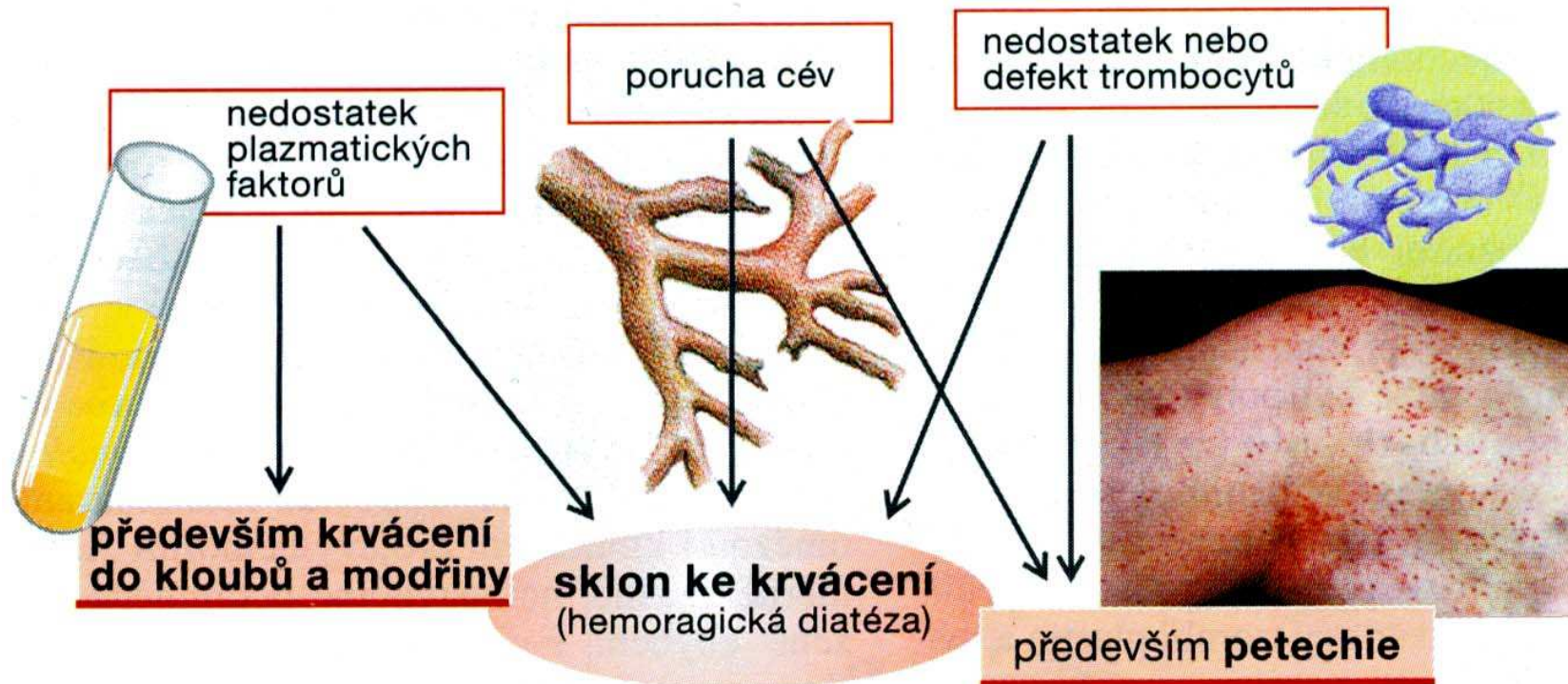


# Srážení

koagulační faktory

cévy

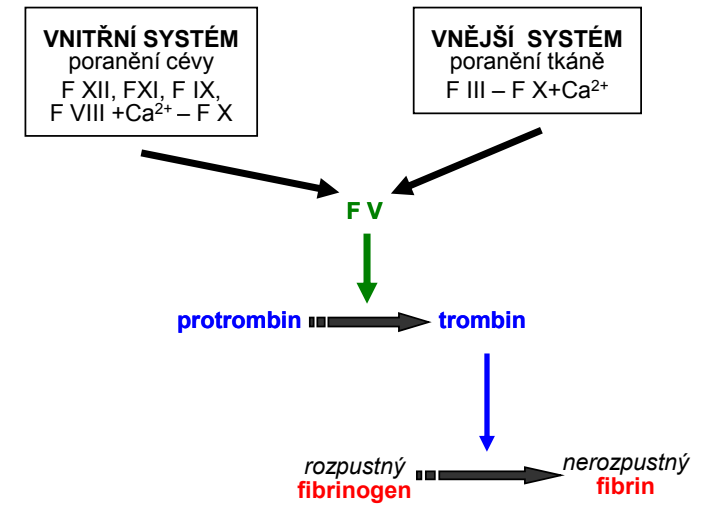
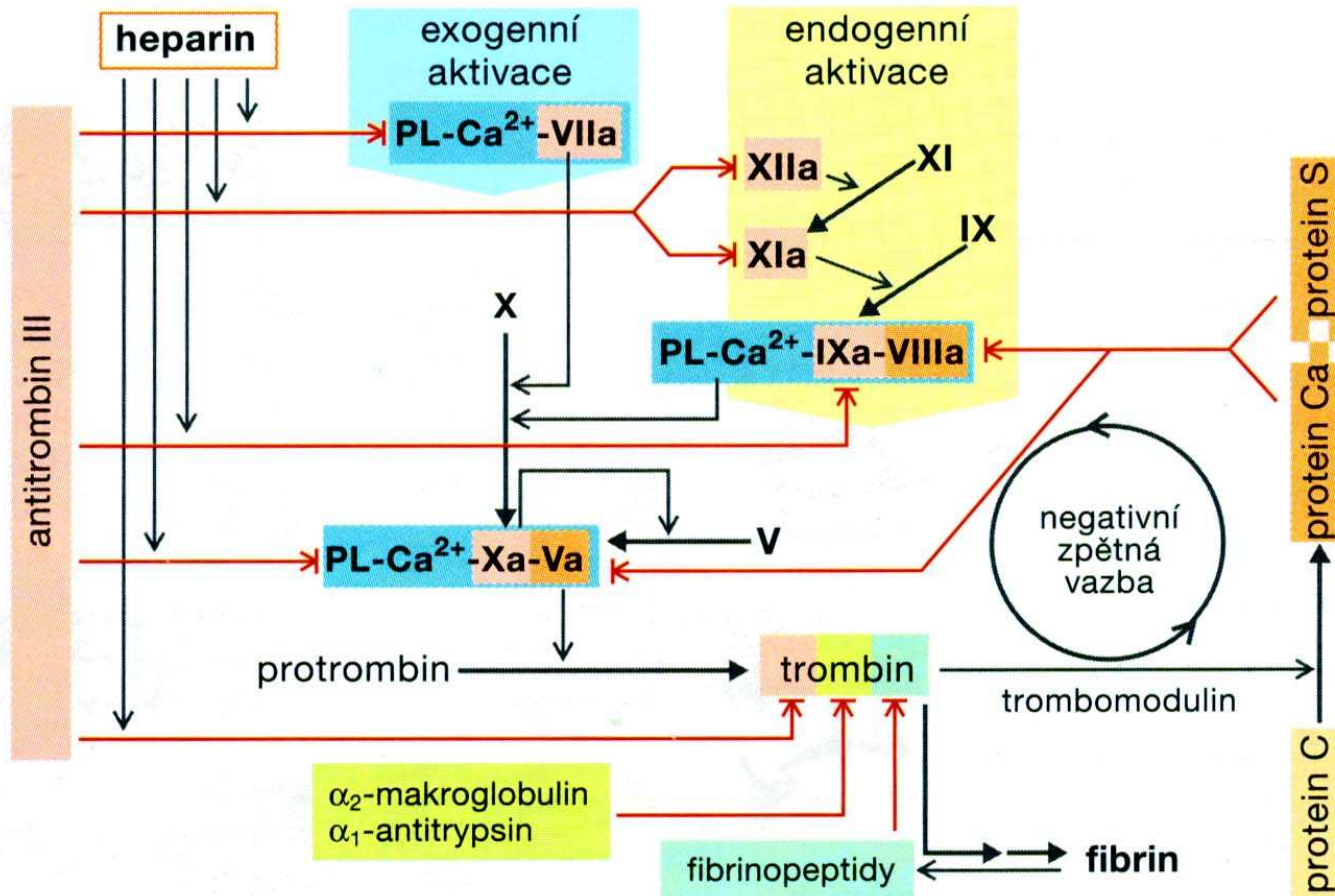
destičky



# Poruchy hemostázy

- Krvácivé stavy = chorobné stavy, u kterých vznikají krvácivé projevy buď spontánně nebo po neúměrně malém podnětu
- Vazogenní poruchy krevního srážení
- Trombocytární krvácení:
  - 1) trombocytopenie
  - 2) trombocytopatie
- Koagulopatie – chybění nebo nedostatek plazmatických koagulačních faktorů:
  - Poruchy syntézy: dědičné (hemofilie), získané (karence vitamínu K, terapie deriváty kumarinu)
  - Poruchy přeměny: konsumpční koagulopatie a hyperfibrinolýza, mnohočetné transfuze, imunokoagulopatie, terapie heparinem

# Inhibice srážení



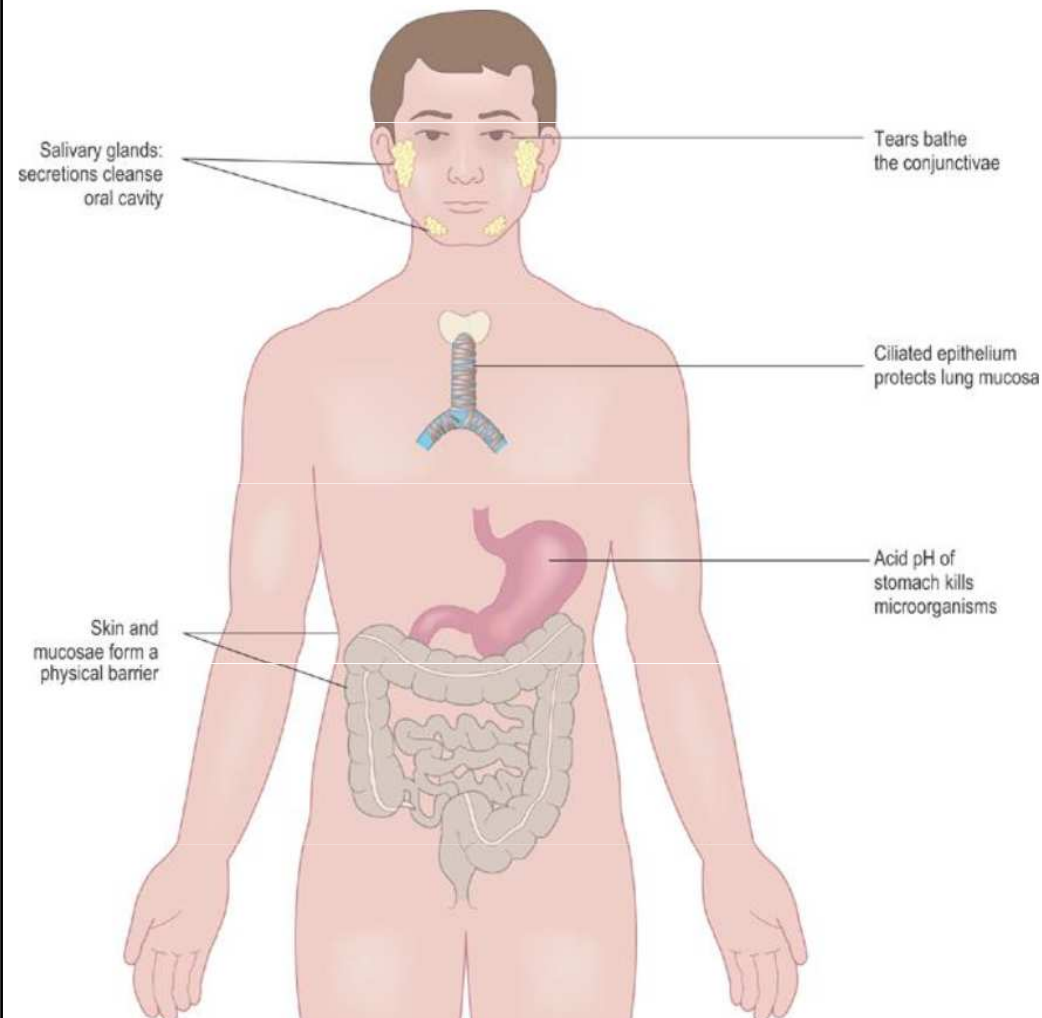
# Imunita

- **OBRANYSCHOPNOST** - ochrana před vnějšími škodlivinami, patogenními mikroorganismy a jejich produkty
- **AUTOTOLERANCE** – rozpoznává co je tělu vlastní
- **IMUNITNÍ DOHLED** – odstranění vnitřních škodlivin, starých, poškozených a zmutovaných buněk

# Nespecifické ochranné bariéry lidského těla

## – Epitelové buňky – první linie imunity

- Mechanická a chemická bariéra
- Pohyb řasinek
- Hlen – muciny
- Lysozym, fosfolipáza A,
- Defensiny (a,b)
- Surfactantové proteiny (A,D)

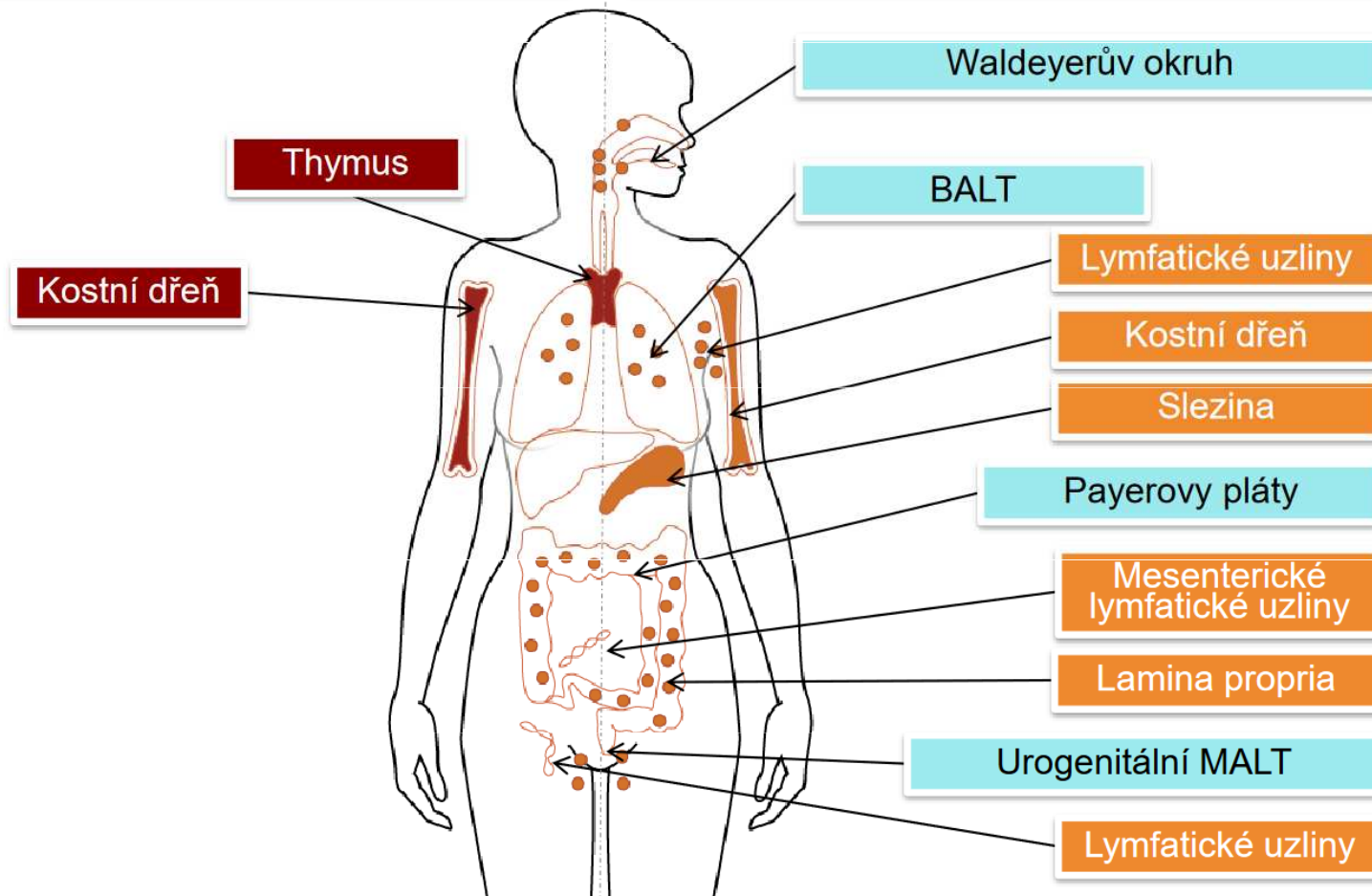




# Orgány imunitního systému

Primární lymfatické orgány

Sekundární lymfatické orgány



# Pojmy

- **IMUNOGEN** - molekulární nebo nadmolekulární struktura, která může u příjemce vyvolat imunitní odpověď
- **ANTIGEN** - schopnost molekuly reagovat s produkty získané imunity - s protilátkami,

*sloučeniny mohou reagovat s protilátkami, ale nemusí vyvolat imunitní odpověď  
všechny imunogeny jsou antigeny, ale ne všechny antigeny jsou imunogeny*

# Imunita

## **VROZENÁ** (nespecifická)

Už se s ní rodíme – obranné reakce jsou stále stejné, zasahují stejnou rychlostí, stejným způsobem

## **BUNĚČNÁ** **HUMORÁLNÍ**

**VS.**

## **ZÍSKANÁ** (specifická)

Vybudováváme si ji při setkávání se s různými antigeny; poprvé reaguje systém pomalu, ale při dalším setkání již rychleji a efektivněji

## **BUNĚČNÁ** **HUMORÁLNÍ**

# Vrozená (přirozená, nespecifická) imunita

- Přetrvává ve fylogeneze
- Dokonale odlišuje vlastní od cizího
- Reakce na cizorodý materiál je bezprostřední
- Nevzniká (klasická) imunitní paměť
- Propojení s adaptivní imunitou
- První linie obrany proti patogenům
- Účast v normálních fyziologických procesech

## „Trained immunity“

některé mechanismy nespecifické imunity mají schopnost po opakované stimulaci nespecifickými podněty reagovat intenzivněji, efektivněji



# Signály nebezpečí

- **Exogenní** (PAMPs - Pathogen-associated molecular patterns):  
molekulární motivy (vzory) asociované s patogenitou
- **Endogenní** (DAMPs - Damage (Danger) associated molecular patterns):  
molekulární vzory asociované s postižením buněk těla
- PRRs (Pattern recognition receptors):  
receptory na buňkách hostitele, rozeznávající PAMPs, DAMPs

# Buněčná nespecifická imunita

- Fagocyty – neutrofilý, monocytý, makrofágy, eozinofily
- Fagocytóza – pohlcení antigenu buňkou
  - Migrace - fagocyty cestují směrem k částicím, které mají být pohlceny. Při cestě z cév přilnou k endotelu (**adherují**) a protáhnou se mezi jednotlivými endotelovými buňkami (**diapedéza**).
  - Fagocytóza - fagy sérií postupných kroků rozpoznají cizorodou částici, přilnou (**adherují**) a pohltní ji (**ingesce**). Následně uvolní obsah granul do fagocytárních vakuol (**degranulace**) a zintenzivní svůj oxidativní metabolismus (respirační vzplanutí).
  - Fagocytóza může být usnadněna navázáním „ochucovadel“ - **OPSONINŮ** (protilátky nebo komplement)

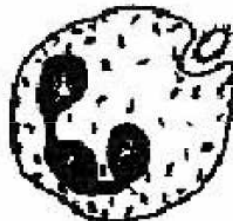
*migrace*



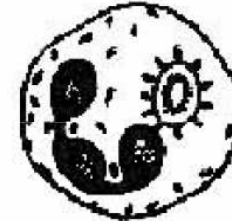
*adheze*



*ingesce*



*degradace*



# Funkce fagocytů

- Eliminace mikroorganismů (antigenu)
  - enzymy
  - reaktivní radikály
- Sekrece cytokinů – aktivace buněk, rozvoj imunitní odpovědi
- Prezentace antigenu – (MHC II. třídy) stimulace specifické imunity

# NK buňky

- „Přirození zabíječi“ – cytotoxické
- Morfologicky se jedná o velké granulované lymfocyty
- Zabíjí pozměněné buňky (napadené viry, rakovinné buňky)
- Nemají antigenní specifitu, nemají imunologickou paměť
- Snadno zabíjí buňky „ochuceny“ protilátkou



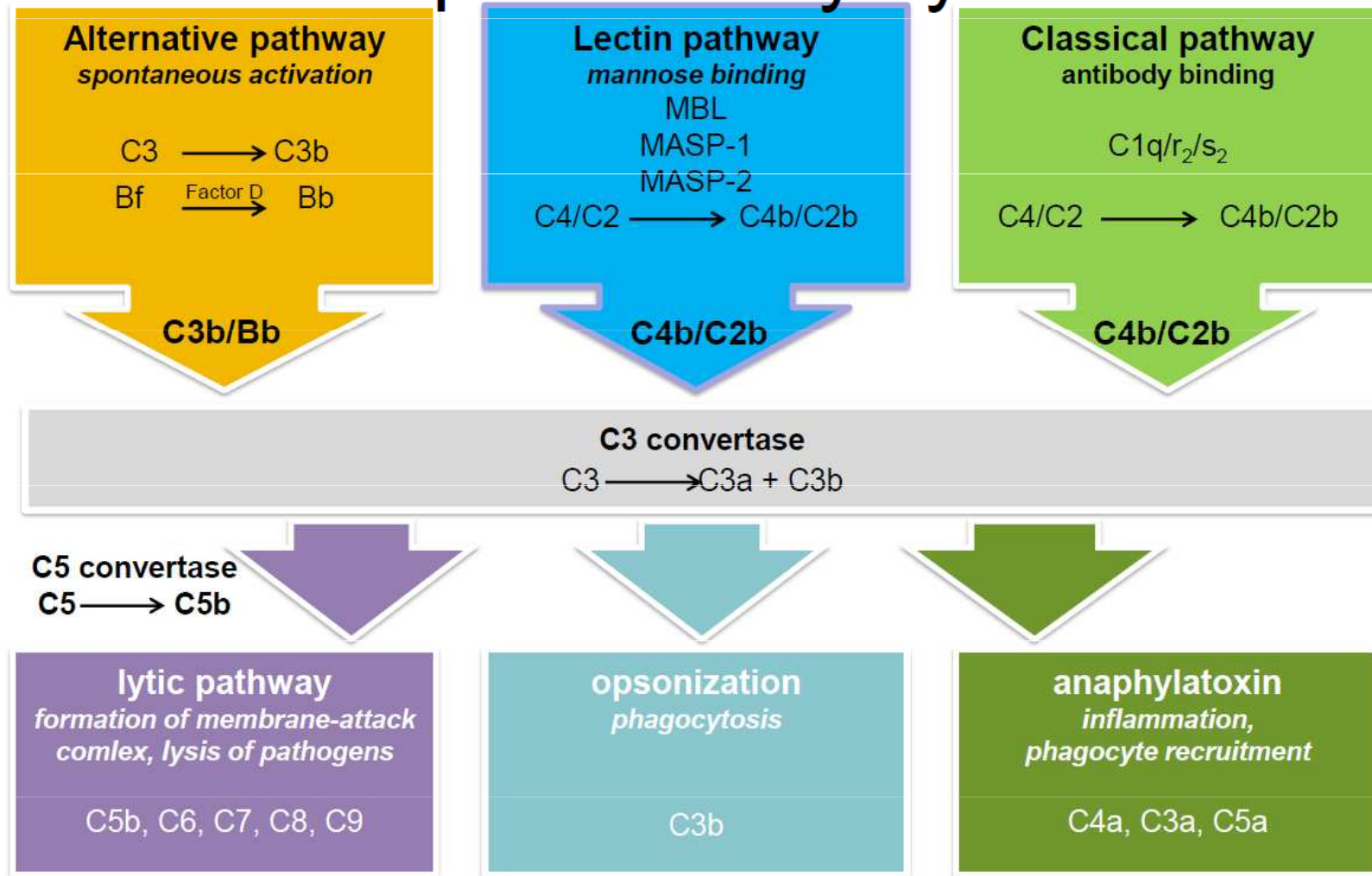
# Nespecifická humorální imunita

- Bazické polypeptidy – spermin, defenziny – které se vážou na mukopolysacharidy ve stěně bakterií – narušují jejich strukturu, tím nespecificky zabíjejí mikroba
- Kyselá látky – laktát, HCl v žaludku apod. – mohou navodit takové prostředí v našem organismu pro patogenní bakterie, které způsobí zpomalení jejich růstu až zánik
- Lysozym – enzym ve slinách, na sliznicích, v slzách – nám neublíží – štěpí peptidoglykan, který najdeme ve stěně bakterií
- Cytokiny – látky zajišťující komunikaci mezi buňkami

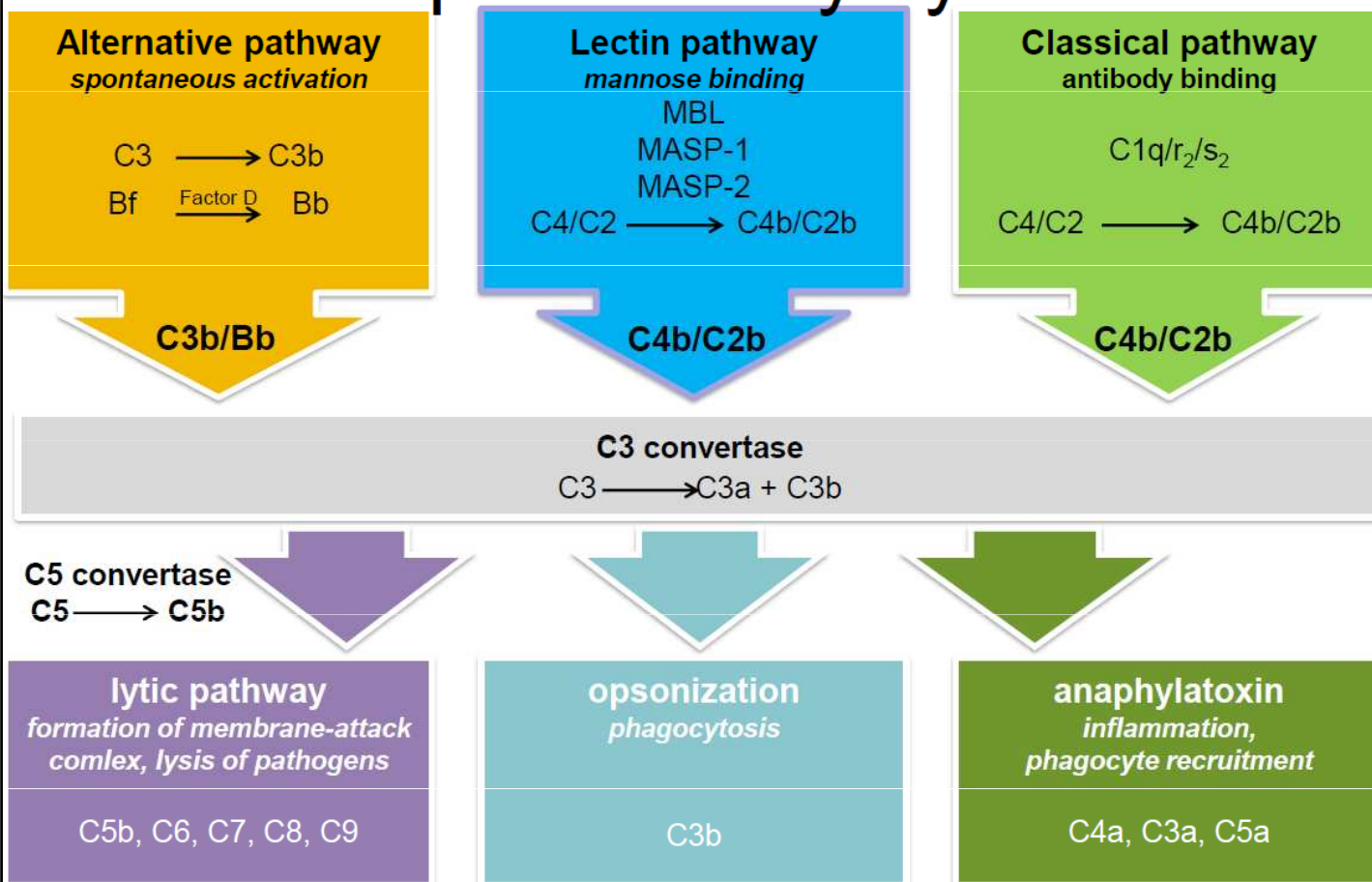
# Komplementový systém

- Skupina bílkovin v krevním séru (C1-C9) aktivovaných na určitý podnět kaskádovitým způsobem, za normálních okolností neaktivní
- Komplement po vazbě na antigen v povrchu buněk vede k nezvratnému poškození buňky - cytolýze

# Komplementový systém



# Komplementový systém







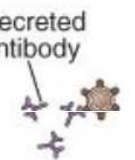
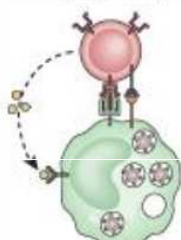



- Klasická cesta :
  - Komplexy IgG antigen, IgM antigen,
  - C - reaktivní protein
- Alternativní cesta
  - Lipopolysacharid bakterií
  - Buněčná stěna některých bakterií
  - Buněčná stěna kvasinek
- Lektinová cesta
  - Manóza a další sacharidy

## – Základní 3 funkce komplementu:

- Oponizace (označení „toto je cizí“ + zchutnění)
- Chemotaxe (nalákání ostatních buněk)
- Osmotická lýza mikroba

# Získaná (specifická) imunita

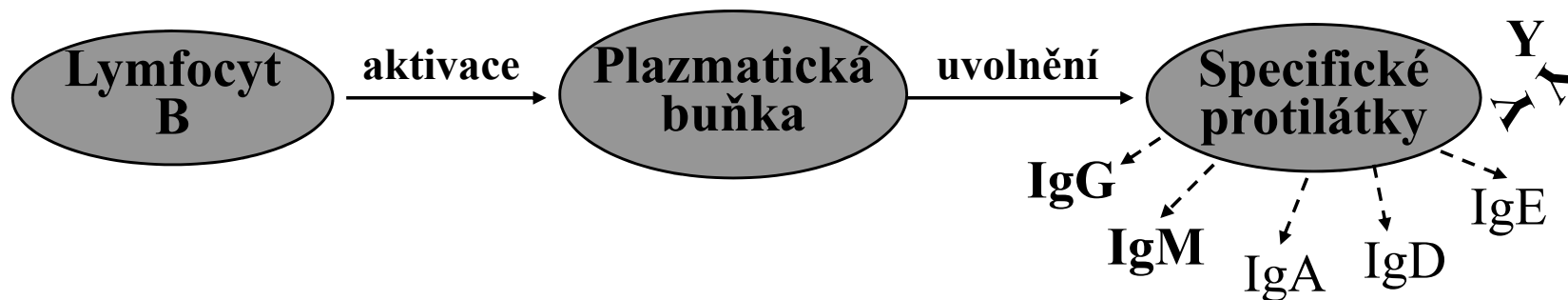
	Humoral immunity	Cell-mediated immunity	
Microbe	 Extracellular microbes	 Phagocytosed microbes in macrophage	 Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell
Responding lymphocytes	 B lymphocyte	 Helper T lymphocyte	 Cytolytic T lymphocyte
Effector mechanism	 Secreted antibody		
Functions	<b>Block infections and eliminate extracellular microbes</b>	<b>Activate macrophages to kill phagocytosed microbes</b>	<b>Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection</b>

© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

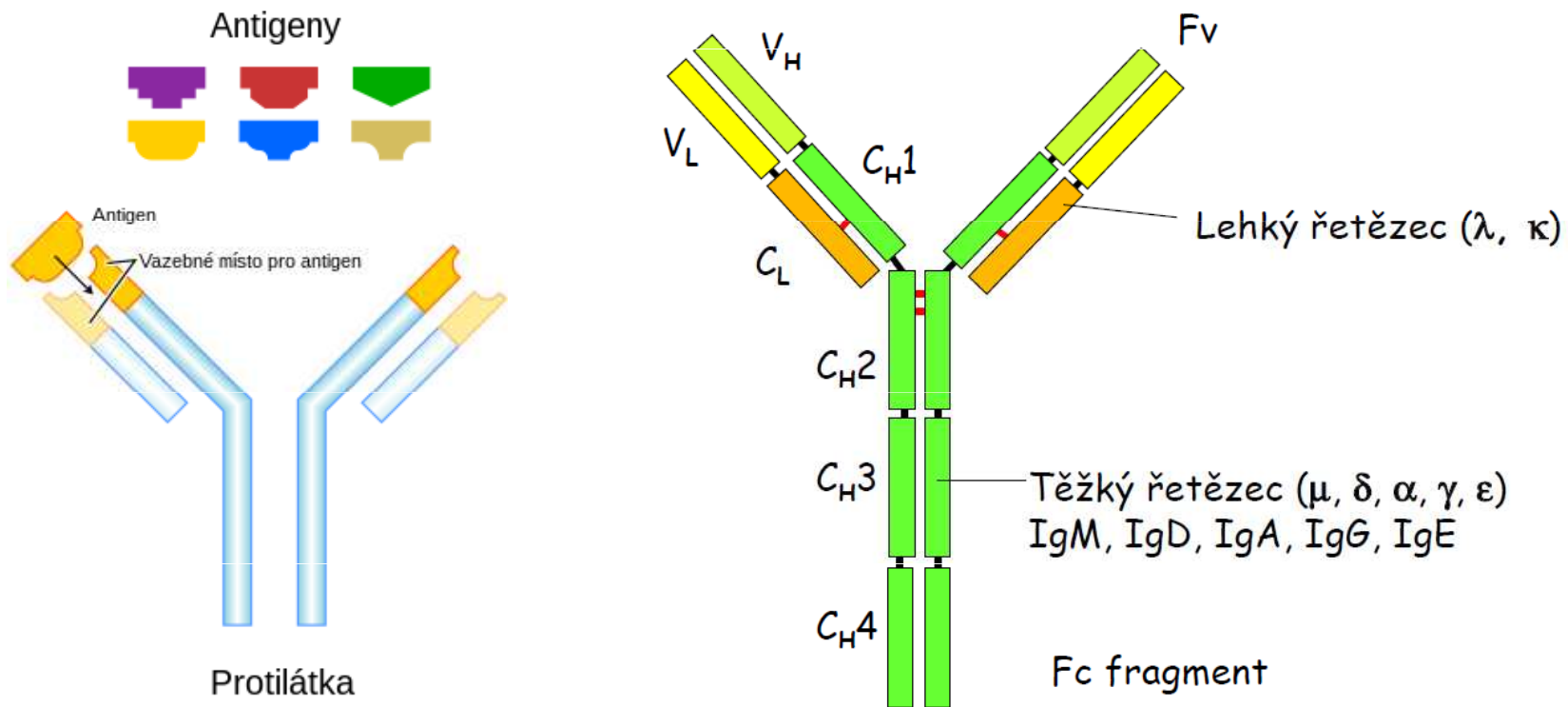
- Charakteristika lymfocytů pomocí povrchových antigenů
- CD antigeny – jedná se o antigeny exprimované na povrchu leukocytů
  - CD3+ – všechny T-lymfocyty
  - CD3+ CD4+ – pomocné a většina regulačních T-lymfocytů
  - CD3+ CD8+ – především cytotoxické T-lymfocyty
  - CD19+ – B-lymfocyty
  - CD16+/CD56+ – NK buňky

# Získaná (specifická) imunita

– HUMORÁLNÍ – zprostředkována B lymfocyty



# Imunoglobuliny



# Imunoglobuliny

- IgG (75% z celkového množství) - prochází placentou a zajišťuje obranu novorozence v prvních měsících života
  - fixují komplement (aktivace klasické cesty)
  - OPSONIN - usnadňují pohlcení bakterie fágem
- IgA (15%) - dominantní třída slizničního imunitního systému
- IgM (10%) - první protilátka časné imunitní odpovědi
- IgD (0,2%) - nejasný význam
- IgE (0,004%) - obrana proti parazitárním bakteriím
  - vazba na žírné buňky způsobuje uvolnění histaminu (alergie)



# Imunizace

## – Pasivní imunizace

- podání specifických protilátek (IgG)
- okamžitá reakce s antigenem, omezená délka ochrany
- neaktivuje se vlastní imunitní systém
- nevznikají paměťové buňky

## – Aktivní imunizace

- podání antigenního materiálu (mrtvé/oslabené viry, bakterie, toxiny)
- nutnost podání dlouho před stykem s antigenem
- aktivace vlastního imunitního systému
- vznikají paměťové buňky – dlouhodobá imunita

# Hlavní histokompatibilní komplex (MHC)

## – I. třída

- přítomný na všech jaderných buňkách
- předkládá „cizí“ molekulu (virovou, nádorovou) cytotoxickým T lymfocytům
- buňky specifické imunity se na HLA I.tř napojí a zkontrolují, zda protein(antigen) vystavený patří našemu organismu

## – II. Třída

- na povrchu antigen prezentujících buněk
- lymfocyty B, makrofágy; po aktivaci buňky T, buňky štítné žlázy, endotelové buňky
- předkládá cizí molekuly pomocným buňkám T

<https://www.youtube.com/watch?v=k9QAYp3bYmc>

<https://www.youtube.com/watch?v=d6qFPegEYV0>