

Hemijski medijatori inflamacije

Prof. dr Dragan Gvozdić

Patološka fiziologija

Definicija

- Hemijski medijatori inflamacije su biološki aktivna jedinjenja koja svojim delovanjem omogućavaju njeno odigravanje.
- Vode poreklo iz plazme ili ćelija, a pripadaju grupi kratko živećih molekula, koji se brzo enzimski ili spontano razgrađuju.
- U ćelijama se već nalaze kao sintetisani molekuli ili se sintetišu po aktivaciji ćelija

Klasifikacija:

- Medijatori koji postoje već sintetisani u ćelijama (npr. histamin, serotonin)
- Medijatori koji se sintetišu u toku akutne inflamacije (npr. PG i LT)
- Složeni enzimski sistemi krvi (npr. sistem koagulacije krvi)
- Citokini

Histamin

- Oslobađa se iz mastocita degranulacijom pod dejstvom:
 - fizičkih insulta,
 - hemijskih jedinjenja, među kojima su i neki lekovi (dekstran, jedinjenja joda, otrov pčela, osa, zmija i dr),
 - imunskih reakcija izazvanih IgE antitelima i
 - anafilatoksina - C3a i C5a
- Uglavnom sve što oštećuje ćelije i dovodi do degranulacije mastocita uzrokuje oslobađanje histamina
- U perifernim tkivima histamin deluje preko dve vrste receptora: H1 i H2
- Koliko je poznato, sva dejstva histamina, osim pojačanog lučenja želudačnog soka, rezultat su aktiviranja H1 receptora

Efekti histamina

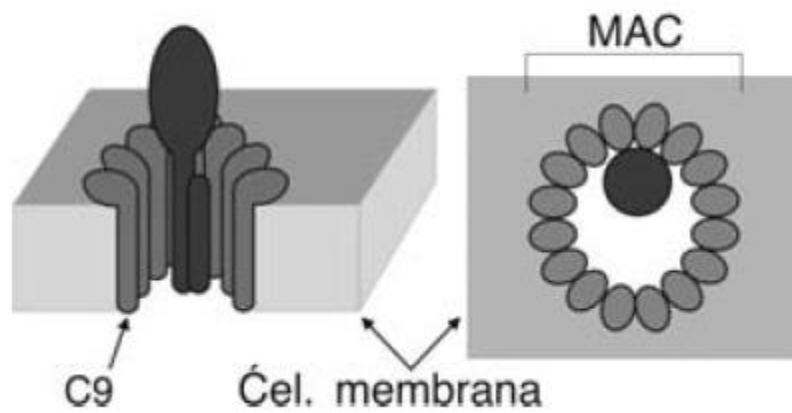
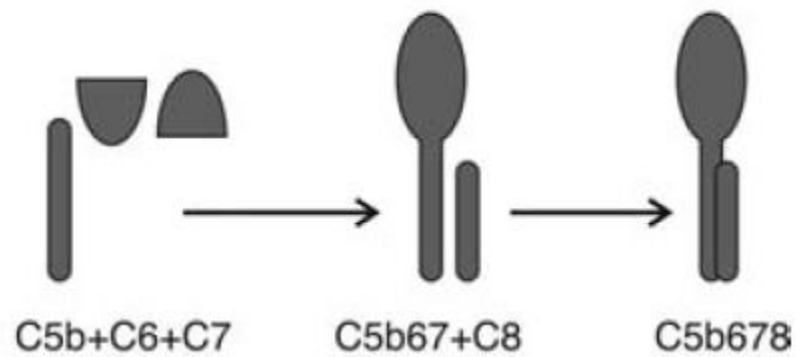
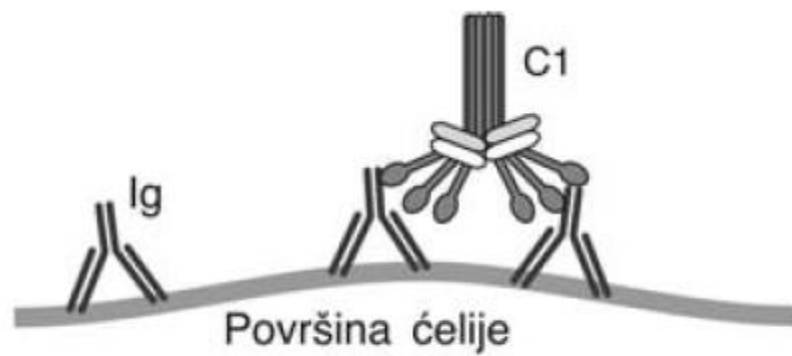
- Dilatira kapilare i venule (vazodilatacija)
- Ali izaziva i vazokonstrikciju u plućima herbivora i hepatičnoj veni pasa
- Glavni je medijator početne faze povećane propustljivosti krvnih sudova tokom akutne inflamacije

Serotonin (5-hidroksitriptamin)

- Biogeni amin koji se nalazi u trombocitima i enterohromafinim ćelijama želudačno - crevnog trakta
- Serotonin može da izazove i vazokonstrikciju i vazodilataciju, što zavisi od koncentracije i mesta delovanja
- Uglavnom se smatra da sužava arterije i vene, a širi arteriole i kapilare
- Glavni je proinflamacioni medijator u ranoj fazi inflamacije kod goveda i mačaka

Sistem komplementa

- Sastoji se od najmanje 30 proteinskih komponenti, koje zajedno čine 10% mase ukupnih cirkulišućih serumskih proteina
- Njegove aktivirane komponente mogu direktno da razore patogene ili da aktiviraju druge komponente inflamatornog procesa
- Njegova uloga se ogleda u **lizi ćelija**, posredstvom MAC kompleksa (eng. *membrane attack complex*), u **opsonizaciji** antigenskih struktura i u inflamaciji



Komponente sistema komplementa

- C3a i C5a imaju **indirektno vazoaktivno dejstvo**
 - Kao anafilatoksini dovode do degranulacije mastocita uz oslobađanje histamina i drugih značajnih proinflamacionih medijatora
- C5a je moćan **hemoatraktant** za neutrofilne granulocyte, monocite, eozinofilne i bazofilne granulocyte.
 - Aktivira leukocyte i povećava njihovu adheziju za endotel.
 - Aktivacijom leukocita aktivira se i sinteza metabolita arahidonske kiseline, prostaglandina i leukotrijena, značajnih medijatora inflamacije.
- C3b i iC3b su komponente komplementa koje imaju ulogu **opsonina** i tako olakšavaju fagocitozu.

Plazmakininski sistem

- U toku oštećenja endotela se aktivira XII factor koagulacije koji dalje može da aktivira:
 - Prekalikreine
 - Unutrašnji put koagulacije krvi
 - Pretvaranje plazminogena u plasmin (fibrinolitički sistem)

Kalikreini

- Proteolitički enzimi koji od supstrata kininogena oslobađaju kinine
- Razlikuju se plazmatski i žlezdani kalikreini
- U plazmi se kalikreini nalaze u obliku proenzima, **prekalikreina**, čiju aktivaciju obavlja aktivni **Hagemanov faktor**
- Obrazovani kalikrein plazme ima nekoliko funkcija:
 - Povratno aktivira Hagemanov faktor
 - Oslobađa bradykinin i kalidin iz kininogena
 - Ima hemotaksično dejstvo na neutrofilne granulocite
- Alternativni enzimski sistem krvi, koji takođe oslobađa kinine, su kininogenaze neutrofilnih granulocita (elastaza, kolagenaza, neutralne proteaze)

Bradikinin

- Polipeptid koji se oslobađa prilikom aktivacije plazmakininskog sistema deluje preko dve vrste receptora na endotelnim ćelijama: B1 i B2
 - Aktivacija B1 receptora ima **antitrombotičko** dejstvo zbog indukcije sinteze NO i PGI₂ u endotelu, a
 - B1 dejstva su proinflamatorna:
 - To znači da bradikinin **povećava vaskularnu propustljivost, izaziva kontrakciju glatke muskulature, dilataciju arteriola, podražaj slobodnih nervnih završetaka i nastanak osećaja bola**

Trombociti

- Cirkulišuće trombocite mogu direktno da **aktiviraju brojni inflamacioni agensi**, kao što su bakterije, virusi i antigen/antitelo kompleksi
- Ovako aktivirani trombociti oslobađaju **vazoaktivne komponente**: serotonin i PAF, a sekretuju i **citokine**, npr. IL-1

Sistem koagulacije krvi

- Koagulacioni sistem, pored toga što obrazuje ugrušak i zaustavlja krvarenje iz oštećenih krvnih sudova tokom inflamacije:
 - a) sprečava širenje** patogena u okolna tkiva
 - b) drži mikroorganizme i strana tela na mestu** najveće inflamatorne ćelijske aktivnosti i
 - c) obezbeđuje „okvir“ za nastupajući proces oporavka i ozdravljenja**

Fibrinolitički sistem

- **Fibrinolitički sistem** je integralni deo sistema hemostaze, koji se sastoji u **enzimskoj razgradnji obrazovanog fibrina** pod dejstvom plazmina
- Plazmin je značajan u **razgradnji fibrin** i stvaranju fibrinopeptida
- Ali ima i **vazoaktivno dejstvo**, može da **razgradi C3 i C5 komponentu komplementa**, pri čemu se obrazuju C3a, C5a i C3b sa proinflamacionim svojstvima

Granulociti

- U lizozomima NG se nalazi **elastaza**, koja razlaže elastine vezivnog tkiva pluća i krvnih sudova
- **Lizozim** razlaže muraminsku kiselinu proteoglikana bakterijskog zida
- **Defensini** najverovatnije deluju stvaranjem pora na bakterijskoj membrani i oštećuju DNK, a imaju i hemotoksična svojstva
- **Katepsin G** je neutralna proteaza, slična himotripsinu, koja hidrolizuje proteoglikane i kolagen
- **Faktor inaktivacije C5a** komponente komplementa kontroliše aktivnost ovog značajnog molekula.

Granulociti

- **Laktoferin** ima uglavnom bakteriostatičko dejstvo, koje se ogleda u tome što vezuje gvožđe, koje je neophodno za rast mikroorganizama
- **Kolagenaza** razlaže kolagena vlakna
- **Heparinaza** razlaže heparin subendotelne bazalne membrane i na taj način olakšava migraciju neutrofila kroz ekstracelularni prostor
- Eozinofilni granulociti svojim **glavnim baznim proteinom (MBP)** ubijaju larve trihinele spiralis i velikog metilja, ali toksično deluju i na epitelne ćelije respiratornog sistema domaćina

Slobodni radikali kiseonika

- U **slobodne radikale** spadaju:
 - Superoksid anjon ($\bullet\text{O}_2$),
 - Hidroksilni radikal ($\bullet\text{OH}$),
 - Hidroperoksilni radikal (HO_2)
 - Peroksinitril ($\text{NOO}\bullet$).
- U **reaktivne kiseonikove vrste** – ROS (eng. *reactive oxygene species*), koje nemaju nesparene elektrone, zajedno sa kiseonikovim radikalima se ubrajaju i drugi neradikalni molekuli, kao što su
 - hipohlorna kiselina (HOCl), H_2O_2 i ozon

Nastanak radikala

- Aktiviranjem leukocita, aktivira se **membranska NADPH zavisna oksidaza**, složen multienzimski sistem, čijom aktivnošću nastaje velika količina superoksidnog anjona $\bullet\text{O}_2$, koji spontanom dismutacijom prelazi u H_2O_2 i $\bullet\text{OH}$ radikal
- Slobodni radikali kiseonika deluju lokalno jer su kratko živeće vrste i vrše peroksidaciju proteina i lipida ćelijskih membrana
- Na taj način izazivaju membranska oštećenja, čime se objašnjava njihovo **baktericidno dejstvo**

Lizozomi NG sadrže mijeloperoksidazu

- Enzim **mijeloperoksidaza** u reakciji sa vodonik peroksidom i hloridnim jonima stvara jak oksidans - **hipohlornu kiselinu** (HClO)
- Ona **ubija bakterije halogenacijom** (vezivanje hlora za ćelijske molekule) ili peroksidacijom lipida i proteina, ali oštećuje i tkivo domaćina
- ROS vrše **oksidativnu modifikaciju proteina**, pri čemu se menja konformacija proteina, a time i njihova biološka svojstva

Zaštita od radikala!

- Funkciju uklanjanja i inaktiviranja slobodnih radikala u organizmu vrši sistem antioksidativne odbrane
- Najvažniji enzimi antioksidativne zaštite su:
 - superoksid dismutaza (SOD)
 - katalaza (CAT)
 - glutation peroksidaza (Gpx)

Ravnoteža!

- U organizmu se slobodni radikali kiseonika stvaraju kao posledica:
 - pojačane aktivnosti fagocita
 - hipoksije ili hiperoksije
 - dejstva jonizujućih zračenja
 - dejstva nekih ksenobiotika
 - starenja životinja
- Ukoliko stvaranje slobodnih radikala kiseonika postane nekontrolisano i premaši antioksidativnu odbranu nastaje stanje koje se zove **oksidativni stres**

PG i LT

- Prostaglandini i leukotrijeni su jedinjenja iz grupe eikosanoida koja nastaju iz arahidonske kiseline, sastavne komponente fosfolipida ćelijskih membrana
- U plazminoj membrani leukocita nalazi se fosfolipaza A2, koja hidrolizuje arahidonil grupu sa položaja 2 fosfolipida i oslobađa arahidonsku kiselinu

PG i LT

- Do sada su poznata dva glavna puta metabolizma arahidonske kiseline:
- ciklooksigenazni put (PG)
- linearni (lipooksigenazni) put (LT)

Ciklooksigenazni put:

- **U ciklooksigenaznom putu** se, pod dejstvom PGH2 sintaze (ciklooksigenaza-2, COX-2), obrazuju **prostaglandini** (PGD2, PGF2 α i PGE2)
- Tromboksani (TxA2, TxB2) nastaju pod uticajem tromboksan sintetaze, a prostaciklini (PGI2 i PG1 α) nastaju uz pomoć prostaciklin sintaze

Dejstva PG, Tx i Prostaciklina

- Prostaglandin D₂, PGF₂ α i PGE₂ izazivaju **vazodilataciju** i nastanak edema u inflamiranom tkivu
- Tromboksani koji se intenzivno sintetišu u trombocitima imaju **vazokonstriktorno** delovanje
- Prostaciklini iz endotela krvnih sudova imaju **vazodilatatorno** dejstvo

Lipooksigenazni put:

- **U linearnom metaboličkom putu** arahidonske kiseline nastaju leukotrijeni i lipoksini
- U daljem toku nastaju LTB₄ i peptidoleukotrijeni - LTC₄, LTD₄ i LTE₄
- Leukotrijen B₄ je snažan hemotaksin
- Peptidoleukotrijeni su se nekad zvali sporo-reagujuća supstanca anafilaksije (SRS-A)
- Izazivaju bronhospazam i hipersekreciju u plućima

PAF

- PAF, je fosfolipid **plazmalogen** i ima ga u mastocitima, trombocitima, NG i ćelijama MMA sistema
- Nastaje iz fosfolipida membrana uz enzimsko dejstvo fosfolipaze A2
- Stimuliše **agregaciju trombocita** i podstiče njihovu sekreciju
- **Indukuje ekspresiju integrina** na NG i tako im olakšava adheziju za endotelne ćelije
- Podstiče **degranulaciju neutrofila**, njihovu hemotaksu i oksidativni prasak, sa **stvaranjem slobodnih radikala** kiseonika
- Faktor aktivacije trombocita u višim koncentracijama izaziva **vazokonstrikciju** i bronhokonstrikciju
- U veoma niskim koncentracijama izaziva **vazodilataciju** i povećava vaskularnu propustljivost

Citokini u inflamaciji

- Proteini koje sintetišu brojne ćelije (MMA sistem, endotelne ćelije itd.)
- Interleukini (IL1, IL5, IL6, IL12, IL18, hemokini)
- IL-1 je primarni medijator odgovora akutne faze, naročito važan u
 - sintezi proteina akutne faze
 - povećanju telesne temperature
 - gubitku apetita

Hemokini:

- Proteina male molekulske mase a jedan od najvažnijih predstavnika je **hemotaksični IL-8**
- Njega sintetišu fibroblasti, makrofagi, limfociti, granulociti, endotelne ćelije i keratinociti
- **Privlači neutrofile**, bazofile i neke populacije T ćelija
- Interleukin-8 **aktivira neutrofile**, povećava eksprimiranje $\beta 2$ -integrina na njihovoj površini, oslobađa sadržaj lizozoma, **stimuliše respiracioni prasak i sintezu leukotrijena**

Faktor nekroze tumora (TNF)

- Protein koga sekretuju makrofagi, T i B limfociti, fibroblast, neutrofili
- Deluje na veliki broj ćelija i ispoljava
 - autokrino,
 - parakrino i
 - endokrino delovanje

TNF – glavni medijator sepse i septičnog šoka

- TNF aktivira neutrofile, izazivajući **oksidativni prasak**
- **Endogeni je pirogen** i izaziva groznicu
- **Povećava ekspresiju mnogih adhezivnih molekula**, čime se pojačava veza između leukocita i endotelne ćelije
- **Stimuliše sintezu hemokina**
- TNF najviše **ugrožava endotelne ćelije**, izazivajući njihovo oštećenje i razvoj **hemoragičnih nekroza**
- Ovaj citokin je zbog svojih brojnih delovanja **glavni medijator toksičnog šoka i sepse**