

Patologia wykład 2 - 20.03.2026

Spis zagadnień

1. Apoptoza – definicja, morfologia i mechanizmy
2. Szlaki apoptozy – zewnątrzpochodny i wewnątrzpochodny
3. Kaspazy – enzymy apoptozy
4. Nekroza – definicja, mechanizm i porównanie z apoptozą
5. Inne rodzaje śmierci komórki – katastrofa mitotyczna, onkoza, pyroptoza, autofagia
6. Starzenie komórkowe, telomery i telomeraza
7. Patogeneza zapalenia – definicja, komórki zapalne i etapy rekrutacji leukocytów
8. Podział zapaleń – ostre, podostre, przewlekłe oraz patomorfologiczny
9. Zapalenia wysiękowe – rodzaje i charakterystyka
10. Przykłady kliniczne zapaleń – AZS, zapalenie płuc, opryszczka, ropnie

Apoptoza - definicja, morfologia i mechanizmy

Definicja i znaczenie apoptozy

Apoptoza jest to zaprogramowana, fizjologiczna śmierć komórki. W odróżnieniu od nekrozy (martwicy), apoptoza jest procesem **aktywnym**, wymagającym nakładów energii w postaci ATP, i przebiega według ściśle określonego programu molekularnego. Termin ten pochodzi z języka greckiego i oznacza dosłownie „opadanie liści” – co trafnie oddaje naturę tego procesu: komórki odpadają od organizmu w sposób kontrolowany i cichy, nie wywołując reakcji zapalnej.

Apoptoza jest procesem **nieodwracalnym** – raz uruchomiony program śmierci nie może zostać zatrzymany. Jest to fundamentalna różnica w stosunku do procesów odwracalnych, takich jak stłuszczenie wątroby czy zwyrodnienie komórkowe, które omawiane były wcześniej jako procesy adaptacyjne. Apoptoza należy do grupy procesów nieodwracalnych, obok nekrozy.

Morfologia apoptozy – co dzieje się z komórką?

Zmiany morfologiczne zachodzące podczas apoptozy są charakterystyczne i pozwalają odróżnić ten typ śmierci od nekrozy pod mikroskopem:

1. **Odwodnienie cytoplazmy** – cytoplazma komórkowa traci wodę. Jest to proces odwrotny niż w nekrozie, gdzie woda wnika do komórki. W wyniku utraty wody wszystkie struktury wewnątrzkomórkowe ulegają zagęszczeniu i kurczeniu się.
1. **Zmniejszenie rozmiarów komórki** – komórka kurczy się, zmienia kształt i wielkość. Pod mikroskopem widać wyraźnie mniejszą komórkę w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Jest to cecha odróżniająca apoptozę od nekrozy, gdzie komórka pęcznieje jak balon.
1. **Kondensacja chromatyny – chromatyna** (struktura zawierająca DNA) ulega kondensacji, czyli skracaniu. Częsteczka DNA zostaje pofragmentowana – pocięta na mniejsze kawałki. Jest to jeden z kluczowych etapów apoptozy, widoczny pod mikroskopem jako silnie wybarwione, skondensowane jądro komórkowe.
1. **Zanikanie otoczki jądrowej** – otoczka jądrowa, czyli błona otaczająca jądro komórkowe, zaczyna zanikać. Fragmenty jądra komórkowego wraz z cytoplazmą zostają otoczone kawałkami błony cytoplazmatycznej.
1. **Tworzenie ciałek apoptotycznych** – kawałki błony cytoplazmatycznej tworzą charakterystyczne kuleczki, zwane **ciałkami apoptotycznymi**. Cała komórka zostaje jakby pofragmentowana na wiele mniejszych struktur. Ciałka apoptotyczne zawierają materiał jądrowy i cytoplazmatyczny.
1. **Fagocytoza ciałek apoptotycznych** – ciała apoptotyczne są natychmiast rozpoznawane i pochłaniane przez sąsiednie komórki, przede wszystkim przez **makrofagi** – komórki posiadające zdolność fagocytozy (pożerania). Dzięki temu zawartość umierającej komórki nie dostaje się do otoczenia.
1. **Brak stanu zapalnego** – ponieważ zawartość komórki nie wycieka na zewnątrz, apoptoza **nie wywołuje stanu zapalnego**. Jest to fundamentalna cecha odróżniająca ją od nekrozy.

Etapy morfologiczne apoptozy pod mikroskopem

Obserwując komórkę przechodzącą apoptozę pod mikroskopem, można wyróżnić kolejne etapy:

- **Etap A** – prawidłowa komórka, bez widocznych zmian
- **Etap B** – komórka traci kontakt z komórkami przyległymi – pierwszy sygnał ostrzegawczy
- **Etap C – karioreksja** – materiał genetyczny zaczyna się dzielić na fragmenty; tworzą się tzw. **bomble** (ang. *blebbing process*) – są to uwypuklenia błony komórkowej, jeszcze nie ciała apoptotyczne

- **Etap D** – tworzą się typowe ciała apoptotyczne zawierające materiał jądrowy, które ulegają fagocytozie

Fizjologiczne znaczenie apoptozy

Apoptoza jest procesem niezbędnym dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jej prawidłowa regulacja prowadzi do utrzymania **homeostazy** – stałej liczby komórek w organizmie. Przykłady fizjologicznej apoptozy:

- **Niszczenie erytrocytów** – krwinki czerwone produkowane przez szpik kostny żyją 120 dni, po czym są zsyłane do śledziony i wątroby, gdzie ulegają apoptozie
- **Rozwój zarodkowy** – tworzenie palców: błony między palcami zarodka muszą ulec apoptozie, aby wykształciły się oddzielne paluszki
- **Regeneracja krypt jelitowych** – zużyte komórki krypt muszą umierać drogą apoptozy, aby na ich miejsce pojawiły się nowe
- **Inwolucja narządów** – np. zanik grasicy w wieku 12 lat odbywa się poprzez apoptozę jej komórek
- **Eliminacja niepełnowartościowych plemników** – słabe, niezdolne do zapłodnienia plemniki są eliminowane drogą apoptozy, co zapewnia jakość gamet

Konsekwencje zaburzeń apoptozy

Apoptoza musi zachodzić z odpowiednią częstotliwością – ani zbyt rzadko, ani zbyt często:

Zbyt rzadka apoptoza (niedobór):

- Indukcja **nowotworów** – uszkodzone komórki, które powinny umrzeć, zaczynają się dzielić, dając początek komórkom nowotworowym
- **Choroby autoimmunologiczne** – układ odpornościowy niszczy własne komórki
- **Zakażenia wirusowe** – wirusy mogą blokować apoptozę zakażonych komórek

Zbyt częsta apoptoza (nadmiar):

- **Choroby niedokrwienne** – zbyt szybkie niszczenie komórek prowadzi do niedokrwienia narządów
- **Choroby układu nerwowego** – nadmierna apoptoza neuronów

Zmiany biochemiczne podczas apoptozy

Oprócz zmian morfologicznych, w komórce apoptotycznej zachodzą charakterystyczne zmiany biochemiczne:

- **Translokacja fosfatydylocyterydy** z zewnętrznej warstwy błony komórkowej do warstwy wewnętrznej
- Aktywacja **fosfataz i kinaz białkowych**
- Wydzielanie **cytochromu C** z mitochondriów
- Aktywacja **kaspaz** w cytoplaźmie
- Fragmentacja DNA
- Wszystkie procesy wymagają energii z **ATP** – apoptoza jest procesem czynnym

Szlaki apoptozy – zewnątrzpochodny i wewnątrzpochodny

Dwa główne szlaki apoptozy

Apoptoza może być uruchomiona dwiema drogami, które różnią się punktem wyjścia sygnału śmierci, ale obie prowadzą do aktywacji kaspaz i śmierci komórki.

Szlak zewnątrzpochodny (receptorowy)

Szlak zewnątrzpochodny – jak sama nazwa wskazuje, sygnał do śmierci pochodzi z zewnątrz komórki. Mechanizm polega na połączeniu specyficznych białek zewnętrznych z receptorami na powierzchni komórki.

Receptory śmierci (DR – Dead Receptors):

- Znajdują się na powierzchni błony komórkowej
- Należą do nadrodziny **TNF** (ang. *Tumor Necrosis Factor* – czynnik martwicy nowotworu)
- Posiadają charakterystyczną **domenę śmierci (DD – Death Domain)**
- Poprzez domenę DD receptor wiąże zarówno ligand śmierci, jak i cytoplazmatyczne białka adaptorowe (tzw. białka DISC)

Mechanizm szlaku zewnątrzpochodnego:

1. **Ligand śmierci** (białko zewnętrzne) łączy się z **receptorem śmierci** na powierzchni komórki
2. Połączenie to zapoczątkowuje kaskadową aktywację kaspaz
3. Aktywowane zostają kaspazy inicjatorowe (kaspaza 8, 10)
4. Kaspazy inicjatorowe aktywują kaspazy egzekutorowe (kaspaza 3)
5. Komórka ulega śmierci

Ceramidy – ważny element łączący szlak zewnątrzpochodny z wewnątrzpochodnym. Ceramidy są przekaźnikami sygnału apoptotycznego i mogą łączyć oba szlaki, działając jako swoisty „most” między nimi.

Szlak wewnątrzpochodny (mitochondrialny)

Szlak wewnątrzpochodny – sygnał do śmierci pochodzi z wnętrza komórki, a konkretnie z mitochondriów.

Mechanizm szlaku wewnątrzpochodnego:

1. Na skutek **uszkodzenia DNA** lub pozbawienia komórki czynników wzrostu, komórka jest niedotleniona
2. W błonie mitochondrialnej tworzą się kanały – **zwiększa się przepuszczalność błony mitochondrialnej**
3. Z przestrzeni międzybłonowej mitochondriów uwalniane są czynniki apoptotyczne:
 - **Cytochrom C** – kluczowy czynnik proapoptotyczny
 - **Białko APAF1** (ang. *Apoptotic Protease Activating Factor 1*)
4. Cytochrom C łączy się z APAF1, tworząc **apoptosom**
5. Apoptosom inicjuje aktywację **kaspazy 9** (kaspaza inicjatorowa)
6. Kaspaza 9 aktywuje kaspazę 3 (kaspaza egzekutorowa)
7. Komórka ulega śmierci

Białka rodziny BCL2 - regulatory apoptozy

Apoptozę regulują białka z grupy **BCL2**. Ich funkcja jest niejednorodna – należą do nich zarówno czynniki proapoptotyczne, jak i antyapoptotyczne. Wzajemne oddziaływania tych białek decydują o śmierci lub przeżyciu komórki.

Typ białka	Przykłady	Działanie
Antyapoptotyczne	BCL2, BCLXL, BCLW	Hamują apoptozę, promują przeżycie komórki
Proapoptotyczne	BAX, BAD, BH3	Pobudzają apoptozę, promują śmierć komórki

Uwaga: Białko BCL2 może należeć zarówno do czynników antyapoptotycznych, jak i proapoptotycznych – zależy to od kontekstu komórkowego.

Białko P53 - strażnik genomu

Białko P53 jest jednym z kluczowych regulatorów apoptozy. Znajduje się między grzebieniem mitochondrialnym a zewnętrzną błoną mitochondrium. W momencie uszkodzenia DNA lub innych zaburzeń, P53 wypływa do cytoplazmy i uruchamia procesy prowadzące do śmierci komórki.

P53 jest białkiem **bezw warunkowym** dla procesu apoptozy – musi być aktywne, aby apoptoza mogła zajść prawidłowo. Niestety, u większości chorych na nowotwory białko P53 jest **uszkodzone lub zmutowane**, co uniemożliwia naturalne uruchomienie apoptozy w komórkach nowotworowych. Próby syntetycznego wprowadzania lub aktywacji P53 u chorych onkologicznych nie przyniosły oczekiwanych rezultatów właśnie z tego powodu.

Enzymy biorące udział w apoptozie

W procesie apoptozy biorą udział trzy główne grupy enzymów:

1. **Kaspazy** – enzymy proteolityczne trawią białka jądrowe i cytoplazmatyczne; podzielone na inicjatorowe i egzekutorowe
2. **Enzymy endonukleolityczne** – odpowiadają za degradację kwasów nukleinowych (DNA i RNA) w komórce
3. **Transglutaminazy** – tworzą ciała apoptotyczne w końcowym etapie apoptozy

Kaspazy - enzymy apoptozy

Definicja i charakterystyka kaspaz

Kaspazy (ang. *caspases*) to enzymy proteolityczne – białka, które trawią inne białka. Są absolutnie kluczowe dla procesu apoptozy i od dzisiaj powinny się kojarzyć wyłącznie z tym procesem. Kaspazy indukują kaskadę reakcji łańcuchowych, kierując komórkę nieodwracalnie na drogę apoptozy.

Charakterystyczne cechy kaspaz:

- **Tną łańcuch białkowy w miejscu po kwasie asparaginowym** – jest to ich cecha charakterystyczna, odróżniająca je od innych proteaz
- **Aktywują jedna drugą** – jedna kaspaza pobudza kolejną, tworząc kaskadę amplifikacyjną (np. kaspaza 9 aktywuje kaspazę 3)
- **Degradują białka strukturalne i enzymatyczne** w komórce
- **Niszczą polimerazę** – białko odpowiedzialne w warunkach prawidłowych za naprawę DNA; musi zostać zniszczone, aby komórka nie mogła się „naprawić” i uciec przed śmiercią

- **Uszkadzają białka RB, MDM i P53** – białka uczestniczące w regulacji cyklu komórkowego

Podział kaspaz

Kaspazy dzielą się na dwie główne grupy funkcjonalne:

1. Kaspazy inicjatorowe (aktywatorowe, indukujące):

- Rozpoczynają proces apoptozy
- Zapoczątkowują kaskadę aktywacji kolejnych kaspaz
- Należą do nich: **kaspaza 2, 8, 9, 10, 12**
- Kaspaza 8 i 10 – aktywowane w szlaku zewnątrzpochoďnym
- Kaspaza 9 – aktywowana w szlaku wewnątrzpochoďnym (mitochondrialnym)

2. Kaspazy egzekutorowe (wykonawcze, efektorowe):

- Przeprowadzają właściwą śmierć komórki
- Niszczą struktury komórkowe
- Należą do nich: **kaspaza 3, 6, 7**
- **Kaspaza 3** – najważniejsza kaspaza egzekutorowa, ostateczny wykonawca śmierci komórki

Prokaspazy – nieaktywna forma kaspaz

Kaspazy są produkowane i przechowywane w komórce w postaci nieaktywnych **zymogenów**, zwanych **prokaspazami**. Prokaspaza to nieaktywna forma kaspazy, która zostaje aktywowana dopiero w momencie zainicjowania procesu apoptozy. Aktywacja prokaspazy polega na jej przecięciu w odpowiednich miejscach biochemicznych – po tym cięciu kaspaza staje się aktywna i może działać.

Kaskada aktywacji kaspaz

Aktywacja kaspaz przebiega kaskadowo:

1. Sygnał apoptotyczny (zewnętrzny lub wewnętrzny) → aktywacja kaspaz inicjatorowych
2. Kaspazy inicjatorowe → aktywacja kaspaz egzekutorowych
3. Kaspazy egzekutorowe → degradacja białek strukturalnych i enzymatycznych → śmierć komórki

Przykładowa kaskada w szlaku wewnątrzpochoďnym:

- Uszkodzenie DNA → zwiększona przepuszczalność błony mitochondrialnej → uwolnienie cytochromu C → połączenie z APAF1 → apoptosom → aktywacja kaspazy 9 → aktywacja kaspazy 3 → śmierć komórki

Kaspaza 1 – specyfika pyroptozy

Warto zaznaczyć, że **kaspaza 1** jest charakterystyczna dla innego rodzaju śmierci komórki – **pyroptozy** (omówionej w dalszej części). W pyroptozie kaspaza 1 przekształca nieaktywne formy cytokin prozapalnych (interleukiny) w aktywne, co prowadzi do stanu zapalnego – co odróżnia pyroptozę od apoptozy.

Nekroza – definicja, mechanizm i porównanie z apoptozą

Definicja nekrozy

Nekroza (martwica) to patologiczna, nieodwracalna śmierć komórki, która jest zawsze procesem patologicznym. W odróżnieniu od apoptozy, nekroza jest procesem **biernym** – nie wymaga nakładów energii (ATP). Nekroza zawsze wywołuje **stan zapalny** w otaczających tkankach, co jest jej fundamentalną cechą.

Mechanizm nekrozy

Nekroza zachodzi w wyniku działania czynników fizycznych, chemicznych lub biologicznych (bakterie, niska temperatura, promieniowanie UV, toksyny bakteryjne). Jednak – co ważne – nie wystarczy jeden czynnik ani krótkotrwałe działanie. Aby doszło do nekrozy:

> **Czas działania czynnika oraz jego stężenie muszą przekroczyć próg wrażliwości komórki.**

Oznacza to, że czynnik musi być:

- **Bardzo silny** (wysokie stężenie lub intensywność)
- **Długotrwały** – często działający przez wiele lat

Przykład: jednorazowe spożycie alkoholu nie spowoduje nekrozy wątroby; wieloletnie nadużywanie alkoholu może doprowadzić do martwicy hepatocytów.

Morfologia nekrozy – co dzieje się z komórką?

Zmiany morfologiczne w nekrozie są diametralnie różne od apoptozy:

1. **Gwałtowny spadek ATP** – nekroza jest procesem biernym, ATP przestaje być syntetyzowane
2. **Destrukcja organelli** – w kolejności: mitochondria → siateczka śródplazmatyczna → polisomy → lizosomy → jądro komórkowe

3. **Autoliza** – enzymatyczny proces trawienia; komórka sama się strawia. Dochodzi do utraty kontroli nad aktywnością enzymów proteolitycznych, co prowadzi do rozpadu białek wewnątrzkomórkowych
4. **Pęcznienie komórki** – do wnętrza komórki wnika woda (odwrotnie niż w apoptozie), komórka rośnie jak balon
5. **Pęknięcie błony komórkowej** – błona komórkowa pęka, a zawartość cytoplazmy wylewa się na zewnątrz
6. **Sygnal do kolejnych komórek** – uwolniona toksyczna zawartość komórki przekazuje sygnał „umieraj” do sąsiednich komórek, powodując lawinowe obumieranie kolejnych komórek
7. **Stan zapalny** – uwolniona zawartość komórki wywołuje silną reakcję zapalną

Porównanie apoptozy i nekrozy

Cecha	Apoptoza	Nekroza
Charakter procesu	Fizjologiczny (czasem patologiczny)	Zawsze patologiczny
Aktywność procesu	Czynny (wymaga ATP)	Bierny (nie wymaga ATP)
Zasięg	Pojedyncze komórki	Grupy komórek, narządy
Morfologia komórki	Zmniejszenie, kondensacja	Pęcznienie, pęknięcie
Błona komórkowa	Zachowana do końca	Pęka
Mitochondria	Względnie zachowane	Całkowicie zdegradowane
Stan zapalny	Brak	Zawsze obecny
Biosynteza białek	Zachowana	Ustaje
DNA	Fragmentacja w określonych miejscach	Niespecyficzna degradacja
Ciałka apoptotyczne	Tworzą się	Nie tworzą się
Fagocytoza	Ciałka apoptotyczne są fagocytowane	Brak fagocytozy

Rodzaje nekrozy (martwicy)

Na poprzednich wykładach omawiane były rodzaje martwicy:

- **Martwica skrzepowa** – białkowa koagulacja, zachowany zarys tkanki
- **Martwica rozpułniona** – upłynnienie tkanki (typowe dla mózgu i ropy)
- **Zgorzel** – martwica z udziałem bakterii gnilnych (biała, czerwona, gazowa)

Inne rodzaje śmierci komórki – katastrofa mitotyczna, onkoza, pyroptoza, autofagia

Katastrofa mitotyczna

Katastrofa mitotyczna to śmierć komórki wywołana rozregulowaniem lub niekompletną mitozą (podziałem komórkowym). W trakcie tego procesu nie zachodzi prawidłowa segregacja chromosomów ani ich podział.

Mechanizm:

- Nieprawidłowy przebieg mitozy → brak prawidłowej segregacji chromosomów
- Powstają komórki **poliploidalne** (np. 4N zamiast prawidłowego 2N)
- Nieaktywny punkt kontrolny na pograniczu fazy G1 i S cyklu komórkowego
- Destabilizacja **mikrotubul** – elementów cytoplazmatycznych utrzymujących integralność komórki

Objawy morfologiczne:

- Aberracje chromosomowe (mutacje)
- Fragmentacja jądra komórkowego
- Tworzenie dużych komórek z jednym wielkim jądrem lub wieloma małymi jądrami

Dwie postacie katastrofy mitotycznej:

1. **Postać wczesna** – zachodzi w komórkach, które zaczynają się dzielić po zadziałaniu czynnika uszkodzającego, zanim zostanie zakończona replikacja DNA
2. **Postać późna** – zachodzi w komórkach, które weszły w cykl podziałowy po wcześniejszym zatrzymaniu wzrostu

Kontrowersje naukowe: Jedni badacze twierdzą, że katastrofa mitotyczna jest związana z aktywacją kaspaz i przepuszczalnością błony mitochondrialnej (podobnie jak apoptoza). Inni sugerują, że procesy charakterystyczne dla apoptozy nie zachodzą. Nie jest wykluczone, że śmierć mitotyczna może być odmiennym modelem umierania komórek lub nieprawidłowo przebiegającym etapem apoptozy.

Onkoza

Onkoza (od gr. *onkos* – opuchnięcie) to pośredni etap umierania komórek, prowadzący do apoptozy. Charakteryzuje się:

- **Pęcznieniem organelli i całych komórek** – na skutek wzrostu przepuszczalności błony komórkowej
- Nieprawidłowościami w funkcjonowaniu **pomp jonowych** w błonie komórkowej
- Obniżeniem aktywności metabolicznej komórek
- Pojawieniem się ciałek apoptotycznych w końcowym etapie

Kluczowy regulator onkozy: wzrost stężenia jonów wapnia (Ca^{2+}) wewnątrz komórki aktywuje proteazy z rodziny **Calvas**, co prowadzi do rozpadu błony komórkowej i fragmentacji cytoplazmy.

Czynniki wywołujące onkozę:

- **Rotawirusy** – główny wirus podejrzany o indukcję onkozy
- **Bakterie Pseudomonas** – ich nagromadzenie może doprowadzić komórkę do onkozy

Pyroptoza

Pyroptoza (od gr. *pyr* – ogień, *ptosis* – upadek) to specyficzny rodzaj śmierci komórki, charakteryzujący się:

- Zależnością od **kaspazy 1** – to jej cecha charakterystyczna (w apoptozie kluczowa była kaspaza 3)
- Wywoływana przez specyficzne bakterie: **Salmonella** i **Shigella**
- Może dotyczyć wszelkich komórek organizmu
- Komórki skierowane na drogę pyroptozy to komórki zakażone bakteriami, wirusami, uszkodzone przez czynniki fizyczne lub chemioterapię

Mechanizm pyroptozy:

1. Aktywacja kaspazy 1
2. Przekształcanie nieaktywnych form cytokin prozapalnych (interleukiny) w aktywne formy – zanim pojawi się jakikolwiek morfologiczny symptom śmierci
3. Tworzenie kanałów w błonie cytoplazmatycznej przez zmiany w cytoszkieletcie
4. Wyptywanie czynników prozapalnych do środowiska
5. Pęcznienie i pękanie komórki (zmiana osmotyczności)

Cytokiny aktywowane w pyroptozie:

- **Interleukina 1 β** – pobudza migrację leukocytów, aktywuje panel cytokin prozapalnych
- **Interleukina 18** – aktywuje limfocyty T i makrofagi, pobudza interleukiny 1 α i 6, utrzymuje lokalny stan zapalny

Kluczowa różnica od apoptozy: pyroptoza wywołuje **stan zapalny** – co odróżnia ją od apoptozy, w której stanu zapalnego nie ma.

Pyroptoza obserwowana jest w układzie odpornościowym oraz w centralnym układzie sercowo-naczyniowym.

Autofagia

Autofagia (od gr. *auto* – sam, *phagein* – jeść) to ewolucyjnie konserwatywny proces zachodzący we wszystkich komórkach eukariotycznych. Polega na **fagocytowaniu przez komórkę jej własnych uszkodzonych lub niepotrzebnych fragmentów** w celu odbudowy niezbędnych cząsteczek.

Charakterystyka autofagii:

- Przebiega dużo wolniej niż apoptoza
- Inicjowana przez inny zestaw genów niż apoptoza
- Jest procesem aktywnym w warunkach stresowych
- Charakteryzuje się **częściową kondensacją chromatyny**, ale **bez fragmentacji jądra komórkowego** (różnica od apoptozy)

Warunki aktywacji autofagii:

- Niedobór substancji odżywczych w komórce
- Uszkodzenia wywołane toksynami
- Działanie czynników uszkadzających czynniki wzrostu komórki

Mechanizm autofagii:

1. Błona komórkowa otacza wybrany obszar cytoplazmy (uszkodzone organellum) tworząc pęcherzyk
2. Do pęcherzyka przyłącza się **lizosom**
3. Powstaje **autofagosom** (pęcherzyk + lizosom)
4. W obrębie autofagosomu odbywa się trawienie niepotrzebnej struktury
5. Odzyskane składniki są ponownie wykorzystywane przez komórkę

Funkcje autofagii:

- Ochronna – udział w odporności nabytej i wrodzonej
- Homeostaza komórkowa – kontrola monocytów, limfocytów B, komórek nabłonkowych
- Walka z chorobami i nowotworami

Autofagia jako „miecz obusieczny” w nowotworach:

Rola	Mechanizm	Skutek
Supresor nowotworzenia	Ogranicza akumulację uszkodzonych białek i organelli	Hamuje rozwój nowotworu
Promotor nowotworzenia	Utrzymuje wzrost guza, podtrzymuje stabilność energetyczną komórek	Sprzyja przeżyciu komórek nowotworowych

Badania wskazują, że zahamowanie autofagii uwrażliwia komórki nowotworowe na cytostatyki i przyspiesza ich umieranie. Jednak blokowanie autofagii nie zawsze jest korzystne dla pacjenta onkologicznego.

Starzenie komórkowe, telomery i telomeraza

Starzenie komórkowe - definicja i cechy

Starzenie komórkowe to proces, w którym komórka wchodzi na ścieżkę starzenia się, wykazując trzy charakterystyczne cechy:

1. **Zatrzymany cykl komórkowy** – komórka przestaje się dzielić
2. **Zahamowanie apoptozy** – komórka nie umiera, lecz starzeje się
3. **Charakterystyczny fenotyp sekrecyjny** – tzw. **SASP** (ang. *Senescence-Associated Secretory Phenotype*) – kompleks związany z procesem starzenia się

Rodzaje starzenia komórkowego

1. Starzenie replikacyjne:

- Wynika z wyczerpania limitu procesu replikacji
- Telomery stopniowo się skracają przy każdym podziale
- Po osiągnięciu krytycznej długości telomerów komórka wchodzi w stan starzenia

2. Starzenie przyspieszone:

- Wywołane przez czynniki zewnętrzne uszkodzające DNA:
- Stres oksydacyjny
- Onkogeny
- Związki toksyczne
- Promieniowanie

3. Starzenie zaprogramowane:

- Nie wymaga uszkodzenia DNA
- Istotny jest czynnik genetyczny – nadekspresja określonych genów uruchamia SASP

Historia odkrycia starzenia komórkowego

W latach 60. XX wieku **Hayflick i Moorhead** (dwóch naukowców) po raz pierwszy opisali, że prawidłowe ludzkie komórki somatyczne mają **ograniczone możliwości podziału**. Obserwując komórki in vitro (poza organizmem), zauważyli, że każda komórka ma określoną, skończoną liczbę podziałów, po których wchodzi w stan starzenia. Jest to tzw. **limit Hayflicka**.

Telomery - ochronne czapeczki chromosomów

Telomery to struktury znajdujące się na końcach chromosomów – tzw. „czapeczki”. Chromosomy zawierają materiał genetyczny (DNA), a telomery chronią ich końce przed degradacją.

Budowa telomerów:

- Zawierają wiele kopii sekwencji **TTAGGG** (sekwencja powtarzalna)
- Długość: od 2 do 20 par zasad (różni się w zależności od wieku i tkanki)
- Nie kodują żadnych białek – są sekwencjami niekodującymi

Funkcja telomerów:

- Zapobiegają skracaniu chromosomów podczas kolejnych podziałów komórkowych
- Chronią chromosomy przed fuzją i degradacją
- Umożliwiają pełną replikację nici opóźnionej DNA z udziałem telomerazy

Mechanizm skracania telomerów:

Przy każdym podziale komórkowym telomery ulegają stopniowemu skracaniu. Gdy telomery osiągną krytyczną długość, komórka nie może się dalej dzielić i wchodzi w stan starzenia lub apoptozy. Telomery działają jak „bufor” – zamiast skracać się sam chromosom (co prowadziłoby do utraty genów), skracają się telomery.

Telomeraza - enzym odbudowujący telomery

Telomeraza to enzym, który odbudowuje skracające się telomery po podziale komórki. Jest to kompleks zależny od RNA (kompleks HTERT/HTRC).

Gdzie występuje telomeraza:

- Komórki płciowe (męskie i żeńskie)
- Macierzyste komórki hematopoetyczne (krwiotwórcze)
- Keratynocyty skóry
- Komórki mezotelium otrzewnej
- Komórki nabłonka serca
- **Komórki nowotworowe** – co jest kluczowe klinicznie

Gdzie NIE występuje telomeraza:

- Komórki somatyczne (wszystkie komórki ciała poza wymienionymi powyżej)
- Dlatego komórki somatyczne mają ograniczoną liczbę podziałów i starzeją się

Telomeraza w nowotworach:

Komórki nowotworowe posiadają wysoką aktywność telomerazy, co pozwala im dzielić się praktycznie bez końca. Wykazano, że aktywna telomeraza dotyczy nawet **90% nowotworów**. To jeden z powodów, dla których nowotwory są tak odporne na leczenie – komórki nowotworowe nie starzeją się i nie wyczerpują swojego limitu podziałów.

Stres oksydacyjny a starzenie komórkowe

Stres oksydacyjny występuje, gdy w organizmie jest zbyt dużo **wolnych rodników** przy jednoczesnym niedoborze **antyoksydantów** (wymiataczy wolnych rodników). Wolne rodniki uszkadzają DNA, białka i lipidy komórkowe, przyspieszając starzenie.

Głównym mediatorem odpowiedzi na uszkodzenia DNA i telomerów jest **białko P53** – kluczowy regulator zarówno apoptozy, jak i starzenia komórkowego.

Choroby związane z przedwczesnym starzeniem

Zespół Wernera:

- Choroba genetyczna, rzadka
- Opisywana jako przedwczesne starzenie się
- Objawy: przedwczesne siwienie, utrata włosów, zaćma
- Brak chorób degeneracyjnych typowych dla starości (Alzheimer, otępienie)
- Ujawnia się w pierwszej połowie drugiej dekady życia
- Związana z nieprawidłowym funkcjonowaniem naprawy DNA

Zespół Blooma:

- Uwarunkowany genetycznie
- Zwiększona predyspozycja do uszkodzeń chromosomów
- Objawy: niskorosłość, niska masa urodzeniowa, wysoki ton głosu, cechy dystroficzne twarzy (długa, wąska czaszka, wydarty nos)
- Teleangiektazje (popękane naczynka) na skórze, szczególnie po ekspozycji na słońce
- Opóźnienie umysłowe, przewlekłe choroby płuc, cukrzyca, niedobory odpornościowe
- Nawracające zapalenia (płuc, ucha środkowego)

Zespół Cockayne'a:

- Defekt w genach zaangażowanych w usuwanie zmian DNA spowodowanych promieniowaniem UV
- Objawy: zahamowanie wzrostu i rozwoju mózgowego, ataksja mózdkowa, spastyczność, niepełnosprawność intelektualna, utrata słuchu, retinopatia barwnikowa, wady zębów

Xeroderma pigmentosum (skóra pergaminowata barwnikowa):

- Bardzo niebezpieczna choroba
- Skóra jest niezwykle cienka i wrażliwa na promieniowanie UV
- Ekspozycja na słońce może prowadzić do natychmiastowych poparzeń, a nawet zgonu
- Choroba śmiertelna

Zespół Wiedemanna (progeria noworodkowa):

- Rzadki zespół
- Objawy: wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu, niska masa urodzeniowa, niezrośnięcie czaszki, upośledzenie umysłowe, dystrofia twarzy (zanik tkanki tłuszczowej)
- Już po urodzeniu skóra wygląda jak skóra osoby starszej
- Ostry zarys twarzy, rzadkie włosy, łagodne upośledzenie umysłowe

Patogeneza zapalenia - definicja, komórki zapalne i etapy rekrutacji leukocytów

Definicja i cel zapalenia

Zapalenie (łac. *inflammatio*) to reakcja obronna organizmu na uszkodzenie, zakażenie lub działanie czynnika szkodliwego (bakterie, grzyby, wirusy). Jest to proces o ściśle określonym celu:

1. **Rozpoznanie przyczyny** – identyfikacja czynnika szkodliwego
2. **Usunięcie przyczyny** – zniszczenie patogenu lub uszkodzonej tkanki
3. **Naprawa uszkodzonej tkanki** – regeneracja po usunięciu zagrożenia

Czy zapalenie jest procesem pozytywnym?

- **Zapalenie ostre** – tak, jest procesem pozytywnym; pomaga zwalczyć infekcje i goić rany
- **Zapalenie przewlekłe** – nie, jest procesem szkodliwym; ciągnie się długo, nie eliminuje patogenu, prowadzi do uszkodzeń tkanek

Warunek konieczny: zapalenie może zachodzić tylko w tkankach **unaczynionych**, ponieważ komórki odpornościowe (leukocyty) muszą dotrzeć do miejsca zapalenia przez naczynia krwionośne.

Klasyczne objawy zapalenia (łac. *rubor, tumor, dolor, calor + functio laesa*):

- **Rubor** – zaczerwienienie
- **Tumor** – obrzęk
- **Dolor** – ból
- **Calor** – ciepło
- **Functio laesa** – utrata funkcji narządu

Komórki biorące udział w zapaleniu

Neutrofile

- Pochłaniają i niszczą drobnoustroje poprzez **fagocytozę**
- Wytwarzają substancje bakteriobójcze
- Tworzą **sieci neutrofilowe** (NETs – Neutrophil Extracellular Traps) – sieci łapiące bakterie
- **Dominują w zapaleniu ostrym**, szczególnie bakteryjnym
- Aktywne już w **pierwszych godzinach** zapalenia
- Są „pierwszymi naprawcami” na miejscu zdarzenia

Monocyty

- Białe krwinki, które po przejściu do tkanek przekształcają się w **makrofagi**
- Makrofagi pożerają patogeny (fagocytoza)
- Podwyższone miano (monocytoza) wskazuje na:
 - Infekcje wirusowe i bakteryjne
 - Przewlekłe stany zapalne (np. nieswoiste choroby jelit: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego)
 - Choroby autoimmunologiczne
 - Choroby nowotworowe

Limfocyty

- Działają **precyzyjnie i długofalowo** (w przeciwieństwie do neutrofilów)
- Kluczowe dla **odporności swoistej (nabytej)**
- Tworzą **pamięć immunologiczną**

Typ limfocyty	Symbol	Funkcja
Limfocyty B	B	Produkcja przeciwciał (immunoglobulin)
Limfocyty T pomocnicze	TH	Koordinacja odpowiedzi immunologicznej
Limfocyty T cytotoksyczne	TC	Niszczenie komórek zakażonych wirusami
Limfocyty NK (Natural Killer)	NK	Zabijanie komórek nowotworowych i zakażonych wirusami

Limfocytoza (podwyższone limfocyty) → często reakcja wirusowa (przeziębienie, mononukleozą)

Limfopenia (obniżone limfocyty) → osłabiona odporność, stres, niektóre choroby

Komórki plazmatyczne (plazmocyty)

- Powstają z limfocytów B
- Główna funkcja: **produkcja przeciwciał (immunoglobulin)**
- Są „fabrykami przeciwciał” – kumulują i wydzielają ogromne ilości immunoglobulin

- Żyją kilka dni, ale niektóre przekształcają się w **komórki pamięci** (żyją bardzo długo)
- Choroba związana z plazmocytami: **szpiczak plazmocytowy**

Eozynofile

- Kluczowa rola w zwalczaniu **pasożytów** i w **reakcjach alergicznych**
- Uwalniają toksyczne białka i enzymy niszczące pasożyty
- Biorą udział w powstawaniu stanu zapalnego w: astmie oskrzelowej, AZS, alergiach
- Uczestniczą w procesie gojenia ran

Eozynofilia (podwyższone eozynofile) → alergia, pasożyty (glista ludzka, tasiemiec, lamblia)

Eozynopenia (obniżone eozynofile) → początkowa faza silnych infekcji bakteryjnych (sepsa), silny stres

Bazofile

- Granulocyty zasadochłonne – **najmniej liczne** spośród granulocytów
- Magazynują dwie kluczowe substancje:
- **Histamina** – rozszerza naczynia krwionośne
- **Heparyna** – zapobiega krzepnięciu krwi
- Kluczowa rola w **reakcjach alergicznych**
- Uwalniają substancje podczas kontaktu z alergenem (katar, obrzęk, swędzenie)

Bazofilia → alergia, astma, przewlekłe stany zapalne, choroby hematologiczne, niedoczynność tarczycy

Bazopenia → silny stres, nadczynność tarczycy, ostra faza infekcji

Fibroblasty

- Najliczniejsze komórki **tkanki łącznej właściwej**
- Produkują **kolagen i elastynę** – białka nadające skórze i tkankom elastyczność i wytrzymałość
- Wytwarzają **macierz pozakomórkową**
- Kluczowa rola w **gojeniu ran** – napływają do miejsca uszkodzenia i tworzą bliznę
- Regulują stan zapalny poprzez wydzielanie cytokin
- Biorą udział w procesie **włóknienia (fibrozy)** – patologiczne namnażanie fibroblastów prowadzi do zastąpienia tkanki narządu tkanką łączną, co uniemożliwia powrót do pierwotnej funkcji

Miofibroblasty

- Przejściowa forma między fibroblastem a komórką mięśniową
- Posiadają zdolność **kurczenia się** (zawierają białko α -aktynę mięśni gładkich)
- Powstają w miejscu uszkodzenia tkanki
- Mechanizm działania: zaczepiają się o brzegi rany i kurczą się, fizycznie przyciągając brzegi rany do siebie
- Niezbędne do prawidłowego gojenia ran
- Wada: mogą powodować **włóknienie i bliznowacenie** (np. włóknienie płuc po COVID-19)

Etapy rekrutacji leukocytów do miejsca zapalenia

Proces rekrutacji leukocytów z krwi do tkanek przebiega w kilku etapach:

Etap 1: Marginacja

- Leukocyty przemieszczają się z głównego strumienia krwi w kierunku ściany naczynia (śródbłónka)
- Są „wypychane” z centrum naczynia ku jego ścianom

Etap 2: Toczenie (rolling)

- Leukocyty stykają się ze ścianą naczynia (śródbłónką)
- Na powierzchni leukocyta znajdują się receptory, które wiążą się z białkami na powierzchni śródbłónki – **selektynami**
- Leukocyty toczą się jak piłeczki po śródbłónku, zaczepiając się o selektyny
- W tym etapie leukocyty są jeszcze **nieaktywne**

Etap 3: Aktywacja

- Podczas toczenia leukocyt napotyka na śródbłónku białko zwane **hemokina (chemokiną)**
- Po połączeniu z hemokina leukocyt zostaje **zaktywowany**
- Jeśli leukocyt odłączy się od śródbłónki przed aktywacją, może wrócić do krwioobiegu

Etap 4: Ścisła adhezja

- W wyniku aktywacji leukocyt zmienia kształt – z kulistego staje się **płaski**
- Mocno przylega do śródbłónki dzięki białkom adhezyjnym (integryny wiążą się z ICAM na śródbłónku)
- Leukocyt wypuszcza pseudopodia (niby-nóżki) i pełza po śródbłónku

Etap 5: Diapedeza (transmigracja)

- Leukocyt przechodzi przez barierę śródbłonna
- Przemieszcza się do tkanki, gdzie jest ognisko zapalenia
- W tkance rośnie stężenie chemokin, które kierują leukocyt do celu
- Po dotarciu do celu leukocyt spełnia swoje funkcje obronne

Uproszczony schemat procesu zapalnego

Faza 1 - Alarm i mobilizacja:

- Sygnał z uszkodzonej tkanki → rozszerzenie naczyń krwionośnych
- Bazofile i mastocyty uwalniają histaminę → rozszerzenie naczyń
- Obrzęk, zaczerwienienie, ocieplenie, ból

Faza 2 - Sprzątanie i walka:

- Jako pierwsze docierają **neutrofile** (walka z bakteriami)
- Następnie **monocyty** → makrofagi (fagocytoza, „odkurzanie”)
- Przy alergii/pasożytach → **eozyneofile**
- **Plazmocyty** produkują przeciwciała

Faza 3 - Naprawa:

- Zagrożenie opanowane → czas na regenerację
- **Fibroblasty** produkują kolagen → tworzenie blizny
- **Miofibroblasty** kurczą brzoży rany → zamknięcie rany

Podział zapaleń - ostre, podostre, przewlekłe oraz patomorfologiczny

Podział ze względu na czas trwania

1. Zapalenie ostre (łac. *Inflammatio acuta*)

- Natychmiastowa reakcja obronna
- Trwa do kilku dni
- Obraz wysiękowy
- Proces pozytywny – pozwala usunąć patogen
- Dominują neutrofile

2. Zapalenie podostre (łac. *Inflammatio subacuta*)

- Obraz wysiękowy
- Trwa kilkanaście dni
- Pośrednie między ostrym a przewlekłym

3. Zapalenie przewlekłe (łac. *Inflammatio chronica*)

- Trwa kilka miesięcy, nawet kilka lat
- Nie eliminuje patogenu
- Zawsze szkodliwe dla organizmu
- Przykłady: gruźlica (można zatrzymać objawy, ale choroba pozostaje), alergia (można kontrolować objawy)
- Dominują limfocyty i makrofagi

Podział patomorfologiczny

1. Zapalenia uszkodzające (łac. *Alterativa*)

- Dominuje uszkodzenie tkanek i narządów
- Może prowadzić do martwicy, zwyrodnienia
- Lokalizacja: wątroba, serce, nerki
- Przyczyny: toksyny bakteryjne, trucizny chemiczne, wirusy

2. Zapalenia wysiękowe (łac. *Exsudativa*)

- Towarzyszy im **wysięk** – płyn zawierający białka, enzymy, składniki osocza
- Wysięk może gromadzić się w jamach ciała lub na zewnątrz
- Różne rodzaje w zależności od składu wysięku (omówione szczegółowo poniżej)

3. Zapalenia wytwórcze (łac. *Proliferativa*)

- Często mylone z nowotworem
- Narząd ulega przemieszczeniu lub komórki zanikają/rozrastają się
- Różnego typu wytwory tkankowe

Zapalenia wysiękowe - rodzaje i charakterystyka

Zapalenie krwotoczne

Zapalenie krwotoczne to jedna z cięższych postaci zapalenia wysiękowego. Charakteryzuje się:

- Uszkodzeniem naczyń krwionośnych
- Przedostawaniem się dużej ilości **krwinek czerwonych** do wysięku
- Bardzo szybkim wzrostem przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych i włosowatych
- Krwistym wyglądem wysięku

Przyczyny:

- Wirusy (np. wirus grypy w ciężkich przypadkach)
- Bakterie (np. wąglik - *Bacillus anthracis*)
- Czynniki chemiczne (leki, toksyny)

Przykłady kliniczne:

- Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (po radioterapii, lekach cytostatycznych)
- Krwotoczne zapalenie płuc (ciężkie przypadki grypowe, wąglik płucny)
- Krwotoczne zapalenie jelita grubego (po niektórych antybiotykach)

Zapalenie nieżytowe

Zapalenie nieżytowe dotyczy wyłącznie **błon śluzowych**. Wysięk składa się z:

- Płynu surowiczego
- Śluzu z komórek kubkowych i gruczołów śluzowych
- Złuszczonych komórek nabłonka

Podtypy według rodzaju wydzieliny:

- **Nieżyt surowiczy** - wydzielina przejrzysta (np. katar alergiczny)
- **Nieżyt śluzowy** - wydzielina gęsta, lepka, ciągnąca się
- **Nieżyt ropny** - wydzielina mętna, żółto-zielona (zakażenie bakteryjne)

Przebieg: zazwyczaj łagodny, odwracalny; może prowadzić do atrofii lub hipertrofii błony śluzowej.

Przykłady: katar, nieżyt żołądka/jelit (objawy biegunkowe), zapalenie spojówek.

Zapalenie ropne

Zapalenie ropne - dominuje gęsta, mętna ciecz (**ropa**). Skład ropy:

- Martwe neutrofile
- Bakterie
- Resztki złuszczonych komórek
- Osocze

Wywołane przez bakterie ropotwórcze:

- *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty)
- *Streptococcus pyogenes* (paciorkowiec)

Podział zapaleń ropnych:

Powierzchniowe:

- **Ropotok** - na powierzchni błon śluzowych (np. ropotok cewki moczowej)
- **Ropniak** - w jamach surowiczych lub narządach jamistych (np. ropniak opłucnej, ropniak jajowodu)

Głębokie ograniczone:

- **Ropień** - w tkance podskórnej lub narządach mięsistych (np. ropień wątroby)

Głębokie rozlane:

- **Ropowica** - rozlane zapalenie ropne (np. ropowica jamy brzusznej)
- **Zastrzał** - ropowica tkanki podskórnej dłoniowej powierzchni palca
- **Zanokcica** - ropowica wału paznokciowego; niebezpieczna, bo może uszkadzać torebki ścięgna

Czyraki:

- **Czyrak** - ropne zapalenie torebki włosa z martwiczym czopem
- **Karbunkul (karmulek)** - czyrak mnogi (kilka czyraków tworzących jeden duży)
- **Czyraczność** - mnogie czyraki nawracające w różnych okresach
- **Jęczmień** - czyrak torebki rzęsy

Posocznica i pokrewne:

- **Posocznica (sepsa)** - obecność we krwi zjadliwych bakterii i ich toksyn; stan zagrożenia życia
- **Ropnica** - posocznica z bakteriami ropotwórczymi osiedlającymi się w narządach (ropnie przerzutowe)
- **Toksemia** - obecność toksyn bakteryjnych we krwi (długotrwała)

- **Bakteriemia** – okresowa obecność bakterii we krwi

Zapalenie rzekomo błoniaste

Zapalenie rzekomo błoniaste – na powierzchni błon śluzowych tworzy się szaro-żółto-biały nalot przypominający błonę. Nalot składa się z:

- Gęstej sieci fibryny (włókniaka)
- Obumarłych komórek nabłonka
- Leukocytów
- Bakterii

Cechy charakterystyczne:

- Błona rzekoma jest mocno związana z podłożem
- Próba oderwania jej (np. kolonoskopem) może spowodować uszkodzenie naczyń krwionośnych i krwawienie
- Powstaje w wyniku działania silnych toksyn bakteryjnych

Przykłady:

- **Rzekomo błoniaste zapalenie jelit** – wywołane przez *Clostridium difficile* (często po nadużywaniu antybiotyków; częsta bakteria szpitalna)
- **Błonica** – wywołana przez maczugowca błonicy (*Corynebacterium diphtheriae*); naloty w gardle; u dzieci może prowadzić do uduszenia; zapobieganie przez szczepienia
- **Czerwonka bakteryjna** – wywołana przez *Shigella*; atakuje jelito grube

Zapalenie surowicze

Zapalenie surowicze – najłagodniejsza postać zapalenia wysiękowego. Charakteryzuje się:

- Przezroczystym, wodnistym, słomkowym wysiękiem
- Małą zawartością białka i albumin
- Brakiem włókniaka (fibryny)
- Szybkim wchłanianiem

Przykłady:

- Pęcherz oparzeniowy (oparzenie II stopnia)
- Katar sienny (wodnista wydzielina)
- Wodniak stawu (nadmiar płynu w torebce stawowej)
- Zapalenie opłucnej/osierdzia/otrzewnej we wczesnej fazie
- Obrzęk po ukąszeniu owada

Zapalenie włóknikowe

Zapalenie włóknikowe – przez uszkodzone naczynia wydostaje się osocze bogate w **fibrynogen**, który w tkankach przekształca się w **włóknik (fibrynę)**. Tworzy charakterystyczne szaro-białawe kożuchy/naloty.

Podtypy:

- **Powierzchniowe** – na błonach surowiczych (opłucna, osierdzie)
- **Serce kosmate** – zapalenie osierdzia, gdzie nitki włókniaka sprawiają, że powierzchnia serca wygląda owłosiona
- **Głębokie:**
- **Krupowe** – włóknik leży luźno na powierzchni, łatwo daje się oddzielić (np. płątowe zapalenie płuc)
- **Rzekomo błoniaste** – włóknik mocno związany z podłożem

Zapalenie wrzodziejące

Zapalenie wrzodziejące – dochodzi do zniszczenia tkanki (błony śluzowej lub skóry), prowadzącego do ubytku zwanego **wrzodem** (łac. *ulcus*). Proces martwicy i złuszczenie tkanek postępuje szybciej niż procesy naprawcze.

Lokalizacja: błony śluzowe, skóra.

Przykłady:

- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Wrzody troficzne (np. stopa cukrzycowa)
- Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej

Powikłania:

- **Krwotok** – gdy wrzód nadżre ścianę naczynia krwionośnego
- **Perforacja** – przebicie przez całą grubość ściany narządu (np. żołądka)
- **Bliznowacenie** – gojenie wrzodów zawsze kończy się powstaniem blizny

Zapalenie zgorzelinowe

Zapalenie zgorzelinowe – najcięższa i najbardziej niebezpieczna postać zapalenia wysiękowego. Dochodzi do martwicy tkanek spowodowanej przez **bakterie gnilne**.

Rodzaje zgorzeli:

- **Zgorzel biała** – mało ukrwiona
- **Zgorzel czerwona/czarna** – ukrwiona
- **Zgorzel gazowa** – bakterie wytwarzają duże ilości gazów; tkanka przy dotyku daje charakterystyczne trzeszczenie (jak pocieranie styropianu o styropian)

Cechy morfologiczne:

- Tkanka staje się brudnozielona, brunatna lub czarna
- Wydziela silny, nieprzyjemny zapach (zgniłe mięso)
- Tkanka ulega gniciu i rozkładowi

Przyczyny: *Clostridium perfringens* i inne bakterie beztlenowe.

Przykłady kliniczne:

- **Zgorzelinowe zapalenie wyrostka robaczkowego** – stan zagrożenia życia; ściany wyrostka umierają i mogą pęknąć, powodując zapalenie otrzewnej
- **Zgorzelinowe zapalenie miazgi zęba** – bakterie gnilne w miazdze; charakterystyczny zapach
- **Zgorzel gazowa** – często po wypadkach komunikacyjnych
- **Zgorzel płucna** – powikłanie zachyłstowego zapalenia płuc
- **NOMA (rak wodny)** – zgorzelinowe zapalenie policzka i dziąseł; historycznie u dzieci niedożywionych

Przykłady kliniczne zapaleń - AZS, zapalenie płuc, opryszczka, ropnie

Atopowe zapalenie skóry (AZS)

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła choroba zapalna skóry o złożonej, wieloczynnikowej etiologii. Zmiany chorobowe dotyczą naskórka.

Czynniki etiologiczne:

- **Genetyczne** – skłonności dziedziczne (sposób dziedziczenia i halotyp nie zostały w pełni określone)
- **Immunologiczne** – nadmierna reaktywność komórek Langerhansa
- **Środowiskowe** – alergen (perfumy, mydła, rozpuszczalniki, sierść zwierząt, pokarmy: jajka, truskawki, czekolada)

Mechanizm immunologiczny:

1. Nadmierna reaktywność komórek Langerhansa → nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna na alergen
2. Nadmierne wytwarzanie przeciwciał **IgE** skierowanych przeciwko alergenom
3. Przeciwciała IgE wiążą alergen → prezentacja limfocytom T-pomocniczym
4. Proliferacja komórek TH2 → wydzielanie cytokin prozapalnych (**interleukiny 4 i 5**)
5. Uszkodzenie bariery ochronnej naskórka (płaszcz lipidowy)

Genetyka AZS:

- Ryzyko u bliźniąt jednojajowych: **~70%**
- Ryzyko u bliźniąt dwójajowych: **20-30%**
- Ryzyko gdy oboje rodziców choruje: **~70%**
- Ryzyko gdy żadne z rodziców nie choruje: **5-15%**

Fazy kliniczne AZS:

Faza	Wiek	Lokalizacja zmian
Niemowlęca	do 2. roku życia	Twarz, skóra głowy, kończyny, tułów; zmiany wysiękowe, strupy
Dziecięca	3-11 lat	Zgięcia łokciowe i podkolanowe, kark, nadgarstki; łupież białawy, pękające kąciaki ust
Młodzieżowa/dorośła	12-23 lata	Podobna do dziecięcej + grzbiety rąk; pogrubienie i podrażnienie skóry

Zapalenie płuc

Zapalenie płuc to stan zapalny mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych), prowadzący do zmniejszenia powierzchni wymiany gazowej.

Objawy kliniczne:

- Duszność
- Bóle w klatce piersiowej
- Przyspieszony oddech
- Kaszel
- Sinica (sinawe zabarwienie skóry i paznokci)

Klasyfikacja według czynnika wywołującego:

Typ	Odsetek	Przykładowe patogeny
Bakteryjne	~70%	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Wirusowe	~20%	Wirusy grypy, różyczki, odry, adenowirusy, koronawirusy
Pasożytnicze	rzadkie	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Plasmodium</i> <i>malariae</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i>
Grzybicze	rzadkie	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Alergiczne	rzadkie	Różne alergen
Chemiczne/zachłystowe	rzadkie	Treść żołądkowa (zespół Mendelсона)
Idiopatyczne	rzadkie	Nieznany czynnik etiologiczny; prowadzi do włóknienia płuc

Klasyfikacja według lokalizacji:

- **Odoskrzelowe (zrazikowe)** – rozpoczyna się od zapalenia oskrzeli
- **Krupowe (płatowe)** – zajmuje cały płat płuca; wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*
- **Segmentalne** – obejmuje konkretny segment płuc

Klasyfikacja według miejsca zachorowania:

- **Szpitalne** – wywołane przez bakterie odporne na antybiotyki (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*)
- **Pozaszpitalne** – wywołane przez typowe drobnoustroje środowiskowe

Opryszczka pospolita (HSV)

Opryszczka pospolita to zakażenie wirusowe wywołane przez dwa blisko spokrewnione wirusy:

- **HSV-1** (Herpes Simplex Virus 1) – zazwyczaj atakuje jamę ustną i wargi
- **HSV-2** – zazwyczaj atakuje narządy płciowe

Ważne zasady:

- HSV-1 **nie chroni** przed HSV-2 i odwrotnie
- **Nie ma możliwości całkowitego wyleczenia** zakażenia HSV

Drogi zakażenia:

- Bezpośredni kontakt z wydzielinami osoby zakażonej
- Zakażenie okołoporodowe (z matki na noworodka/płód) – rzadkie
- HSV-1: zazwyczaj w dzieciństwie
- HSV-2: podczas kontaktów seksualnych lub porodu

Zakażenie latentne:

Kluczową cechą obu wirusów jest **zakażenie latentne** – trwające całe życie. Wirus nie jest eliminowany z organizmu, lecz pozostaje w stanie uśpienia:

- **HSV-1** – śpi w neuronach czuciowych **zwoju trójdzielnego** (stąd lokalizacja na wardze)
- **HSV-2** – śpi w **nerwach rdzeniowych**

Czynniki reaktywujące wirusa:

- Stres
- Gorączka
- Promieniowanie (UV, słoneczne)
- Zakażenia
- Urazy
- Zabiegi stomatologiczne
- Miesiączka
- Stosowanie glikokortykosteroidów
- Obniżenie odporności

Nawroty:

- Mogą występować co kilka dni, tygodni, miesięcy lub lat
- Zależą od stanu układu odpornościowego
- U osób zdrowych – rzadsze i łagodniejsze nawroty

Ropień pachy (hidradenitis suppurativa)

Ropień pachy (hidradenitis suppurativa) to ropne zapalenie **gruczołów potowych apokrynowych**, zwane też ropniami mnogimi.

Charakterystyka:

- Rozwija się zazwyczaj w okresie dojrzewania
- Ropnie są głęboko osadzone i bardzo bolesne
- Tworzą się guski i zatoki ropne
- Nieleczone ustępują w ciągu 7-10 dni
- Częściej dotyczą kobiet niż mężczyzn
- Mogą występować przed menopauzą i po niej

Patogeneza:

- Zanik gruczołów potowych (zniszczenie mieszkła włosowego)
- W mikroskopie widoczne ziarniniaczki
- Ważną rolę odgrywają **interleukina 12** i **czynniki TNF** (cytokiny prozapalne)
- Hipoteza immunologiczna: podwyższone cytokiny prozapalne

Predyspozycje do choroby:

- Uszkodzony układ immunologiczny (HIV/AIDS)
- Leczenie glikokortykosteroidami
- Cukrzyca
- Choroby nerek
- Chemioterapia
- Atopowe zapalenie skóry

Drogi szerzenia się zapalenia

Zapalenie może się szerzyć różnymi drogami:

1. **Przez naczynia krwionośne** – np. ropowicze zapalenie wyrostka robaczkowego
2. **Przez naczynia chłonne** – np. prątki gruźlicy
3. **Przez przewody naturalne** – np. zapalenie pęcherza moczowego
4. **Bezpośrednio** – np. szerzenie się ropnia wątroby do płuc

Zapalenia przewlekłe - zapowiedź kolejnego wykładu

Zapalenia przewlekłe, w tym ziarniniakowe (np. gruźlica, sarkoidoza), będą omawiane na kolejnym wykładzie.

Charakteryzują się one:

- Długim czasem trwania (miesiące, lata)
- Brakiem eliminacji patogenu
- Dominacją limfocytów i makrofagów
- Tworzeniem ziarniniaków (skupisk makrofagów i limfocytów)
- Przykłady: gruźlica, choroba Leśniowskiego-Crohna, sarkoidoza, reumatoidalne zapalenie stawów