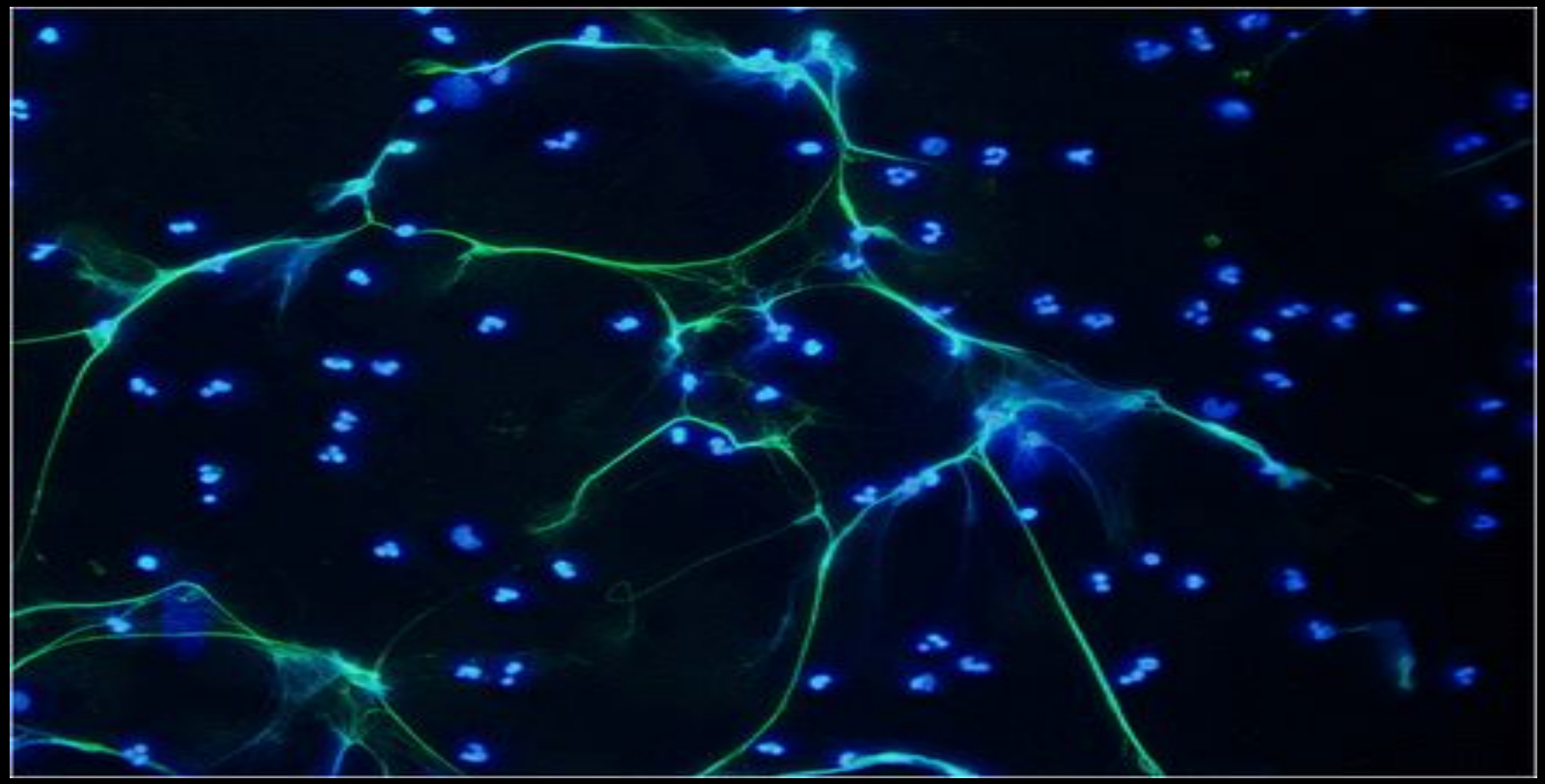
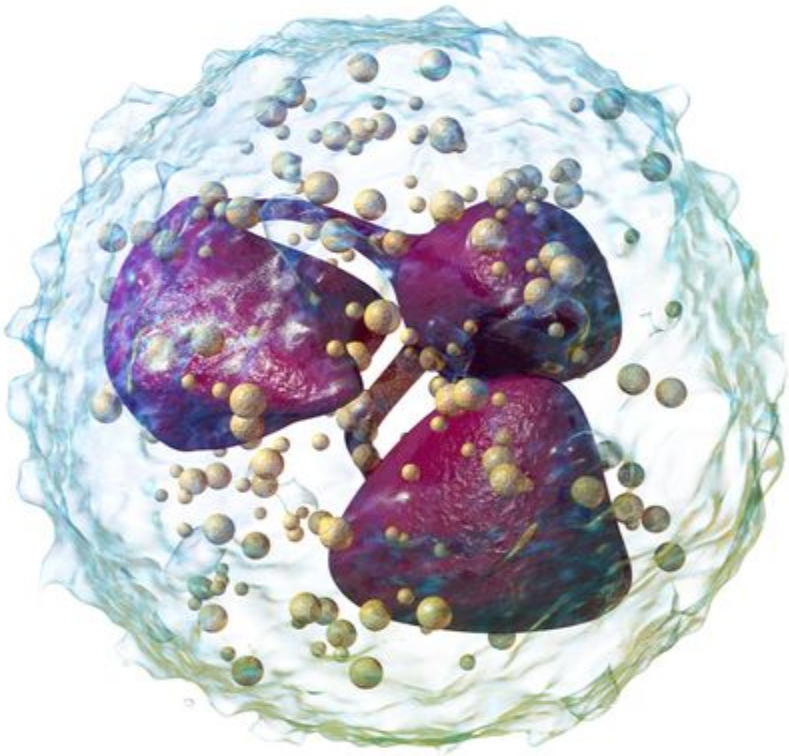
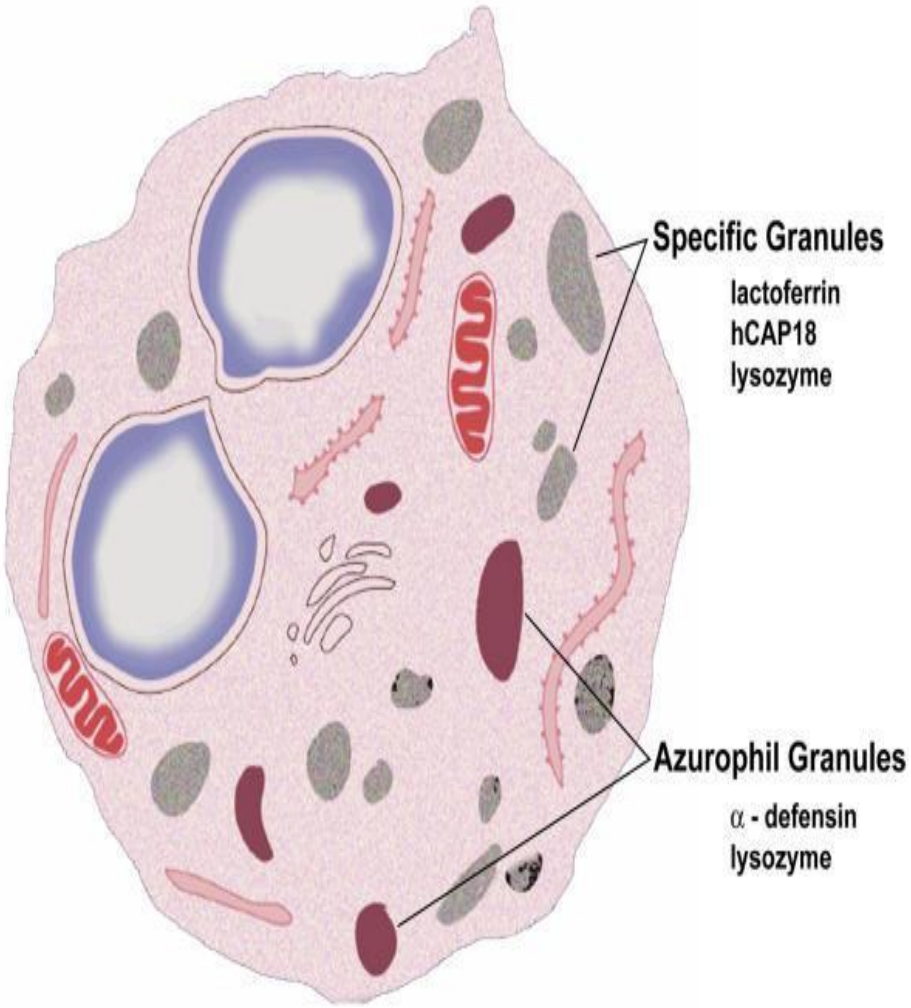
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ.
Нейтрофільні позаклітинні пастки. Роль NETозису у патогенезі системного червоного вовчака



Доповідач – Гречуха Євгеній (студент 3 курс, медичний факультет №3, НМУ ім. Богомольця)



Neutrophil



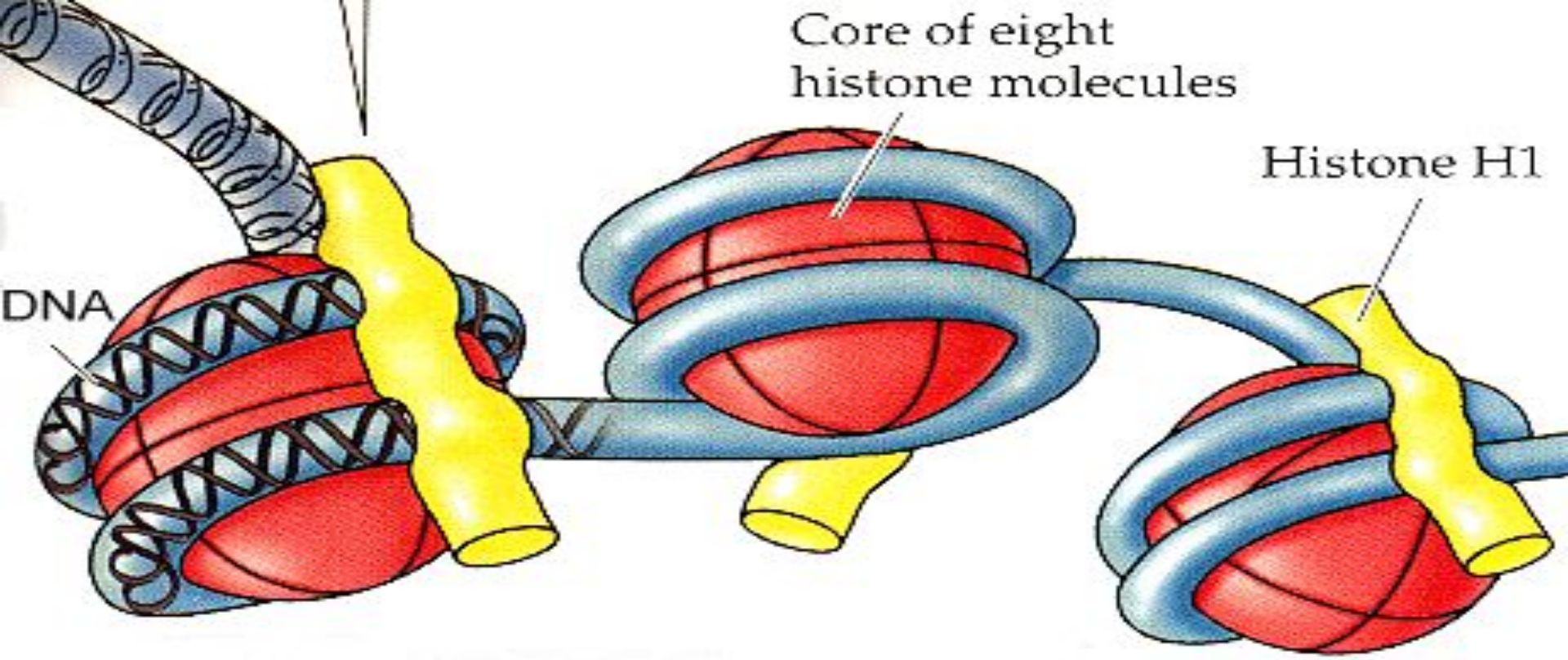
Склад вторинних специфічних гранул:

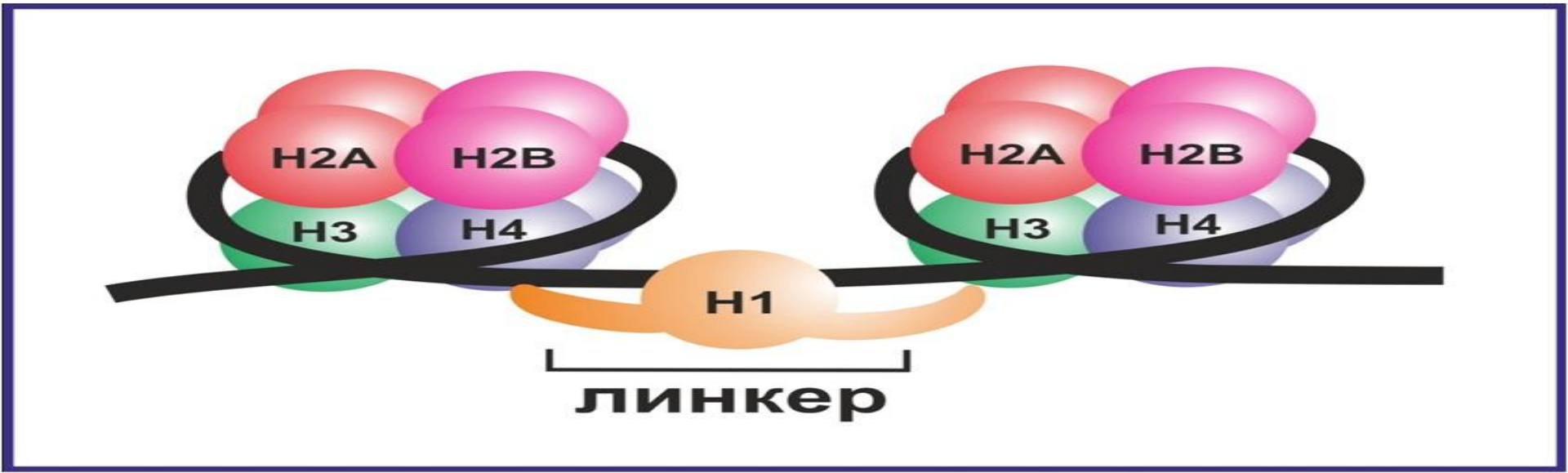
- лужна фосфатаза;
- колагеназа;
- лактоферин
- лізоцим;
- фагоцитини.

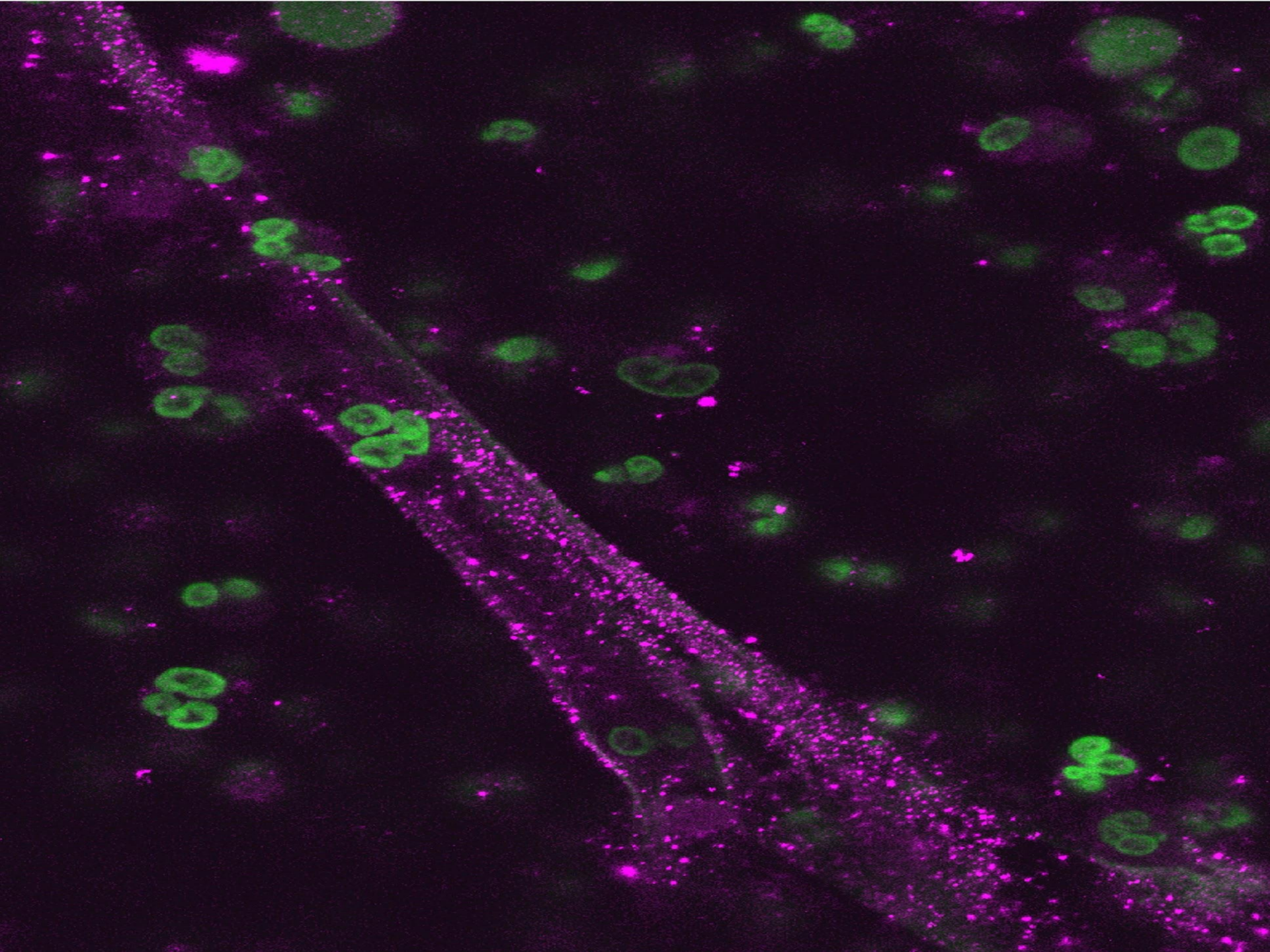
Склад первинних азурофільних гранул:

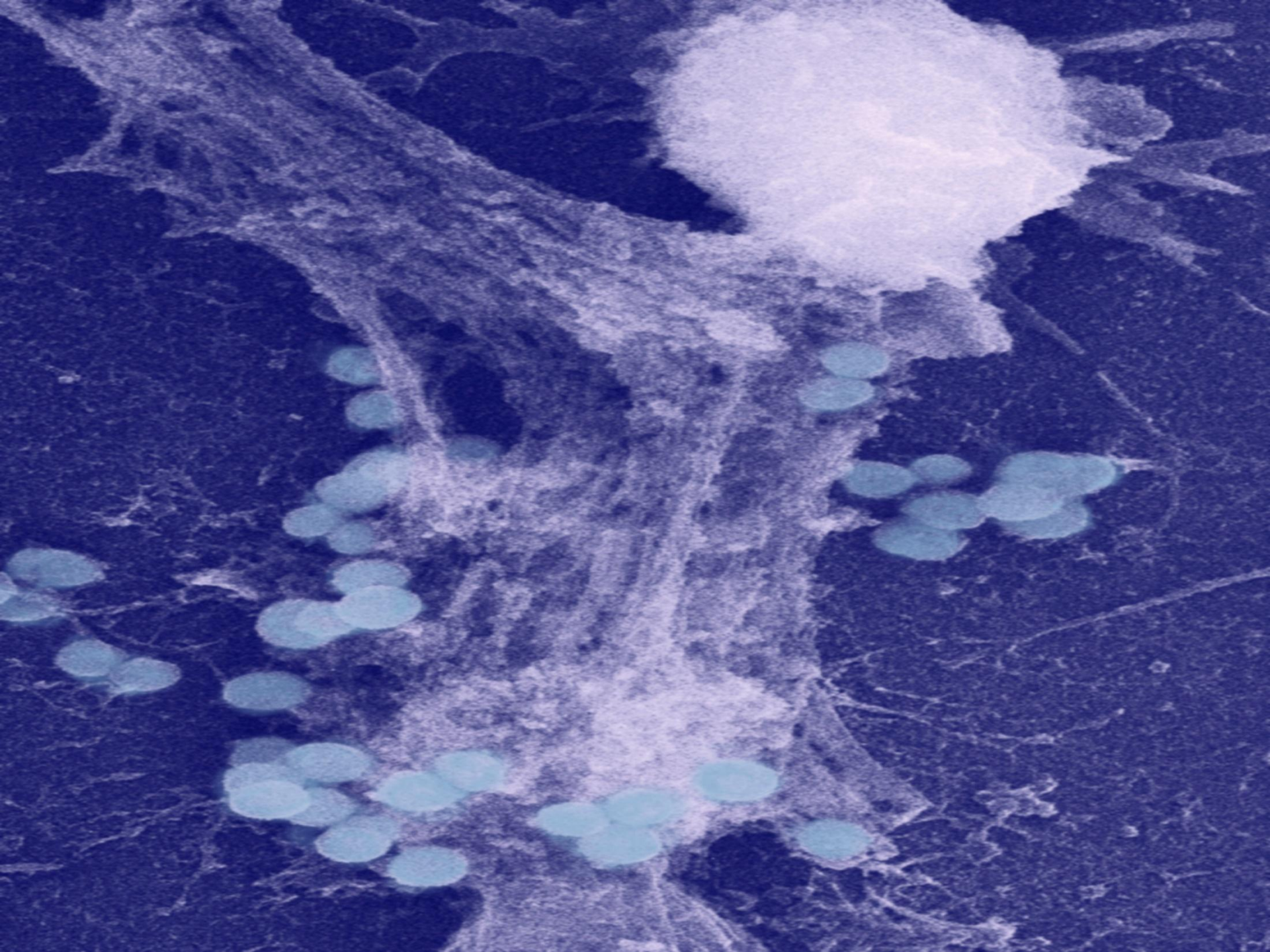
- мієлопероксидаза;
- лізоцим;
- кисла фосфатаза;
- катепсин;
- катіонні антибактеріальні білки.

Некроз	Апоптоз	Нетозис
Розпад мембрани та органел	Порушення будови цитоскелета та «опуклість» ядра	Вакуолізація в ядрі та цитоплазмі
Наявність та дія фосфатидилсерину на ранніх етапах некрозу	Постійна наявність фофатидилсерину	Відсутність фосфатидилсерину
Набряк клітини та її розрив	Конденсація ядерного хроматину без розпаду ядерної мембрани	Деконденсація ядерного хроматину з розпадом ядерної мембрани
Пошкодження клітини з подальшим вивільненням внутрішньоклітинного вмісту у позаклітинний простір	Запрограмована клітинна смерть	Запрограмована клітинна смерть


Core of eight
histone molecules
Histone H1
DNA

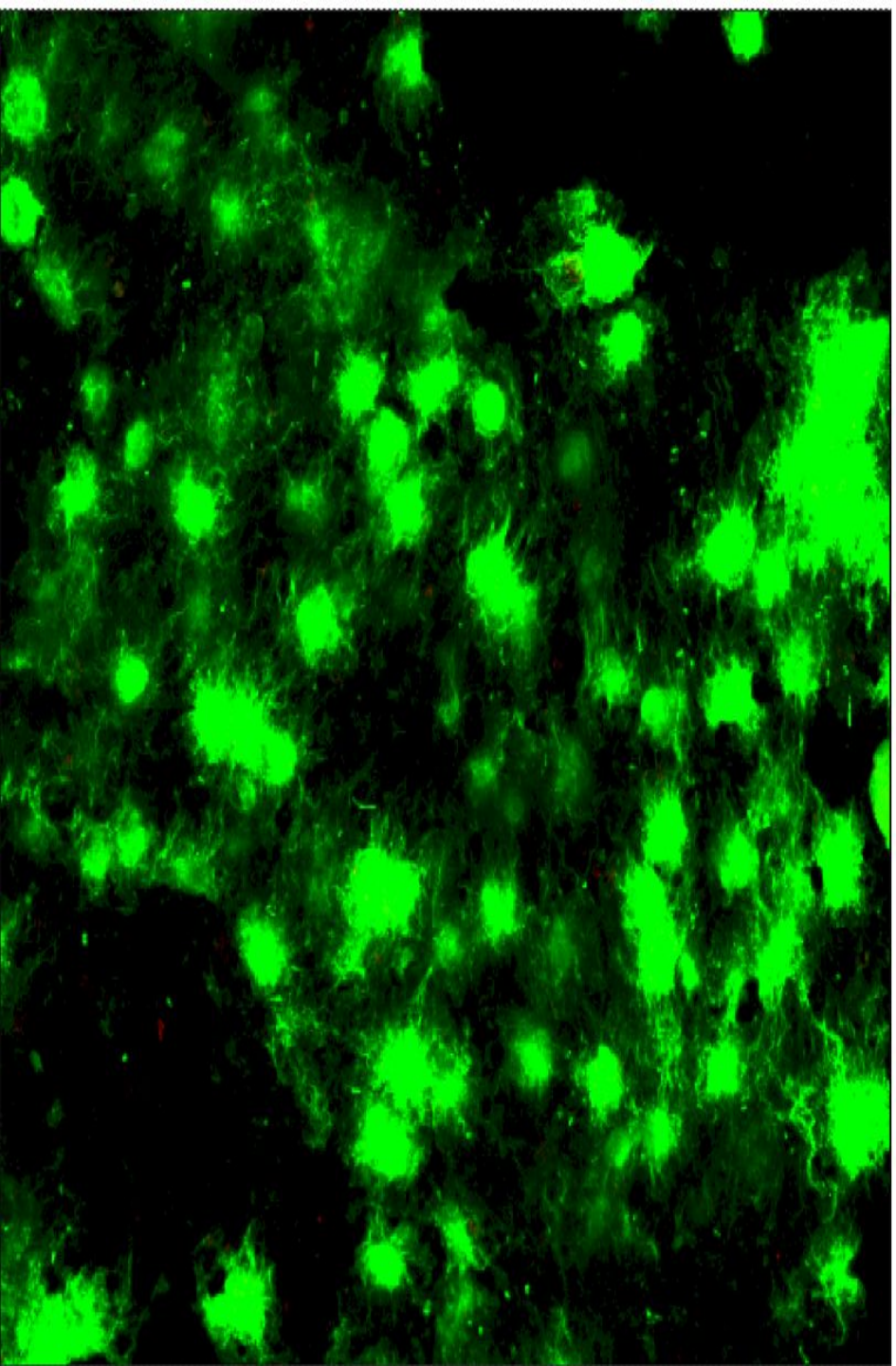

H2A
H2B
H3
H4
H2A
H2B
H3
H4
H1
линкер

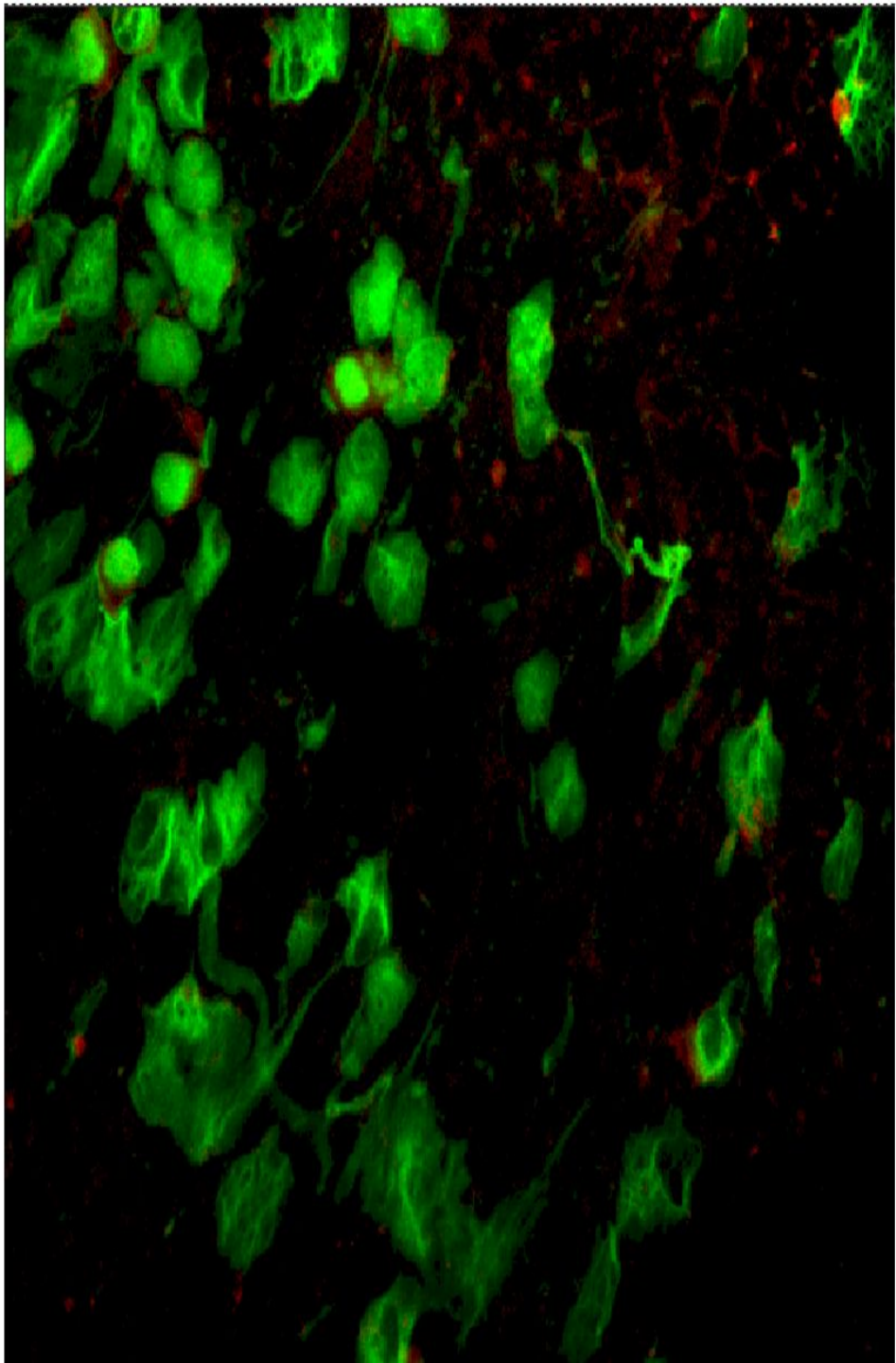


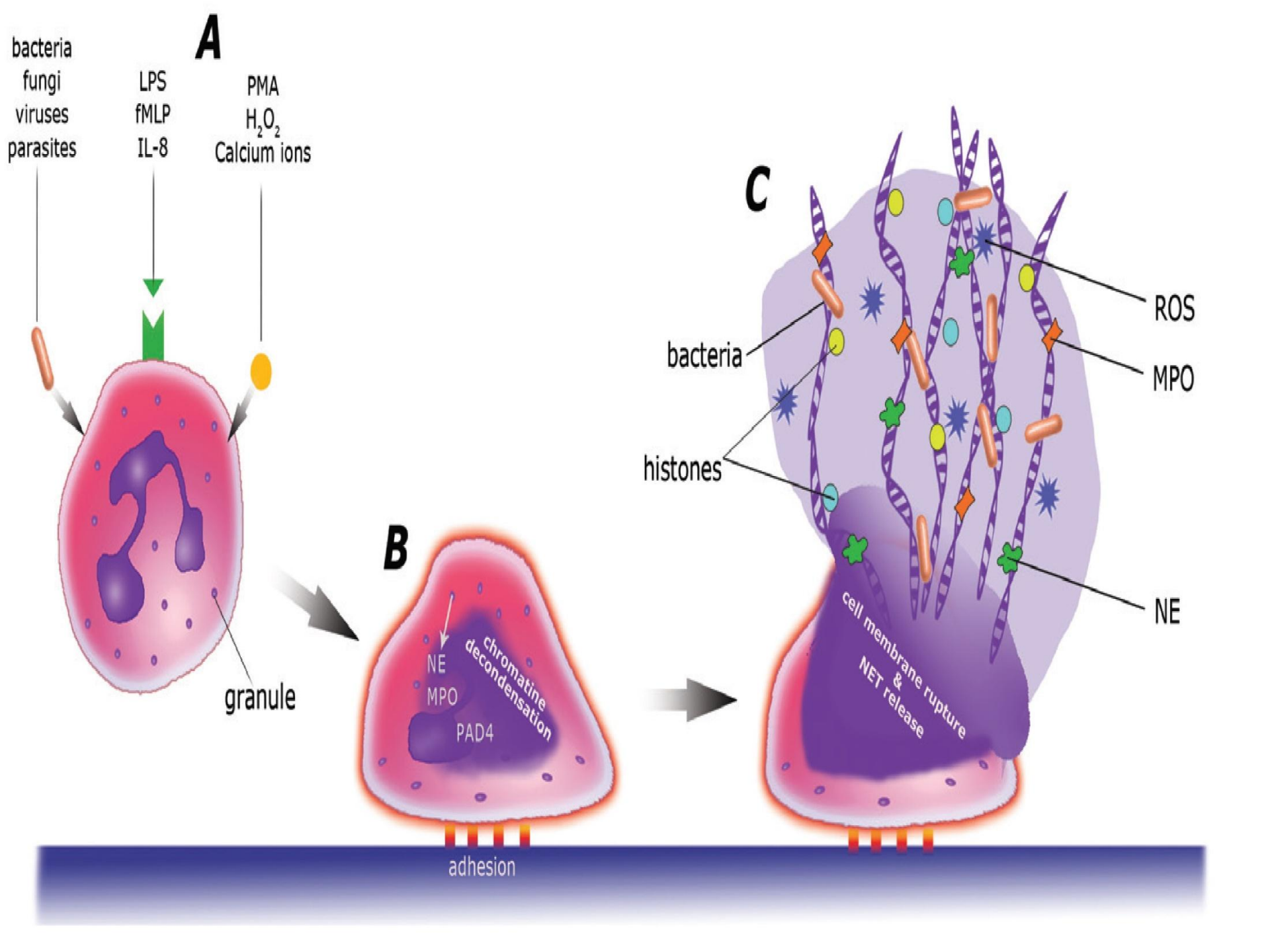


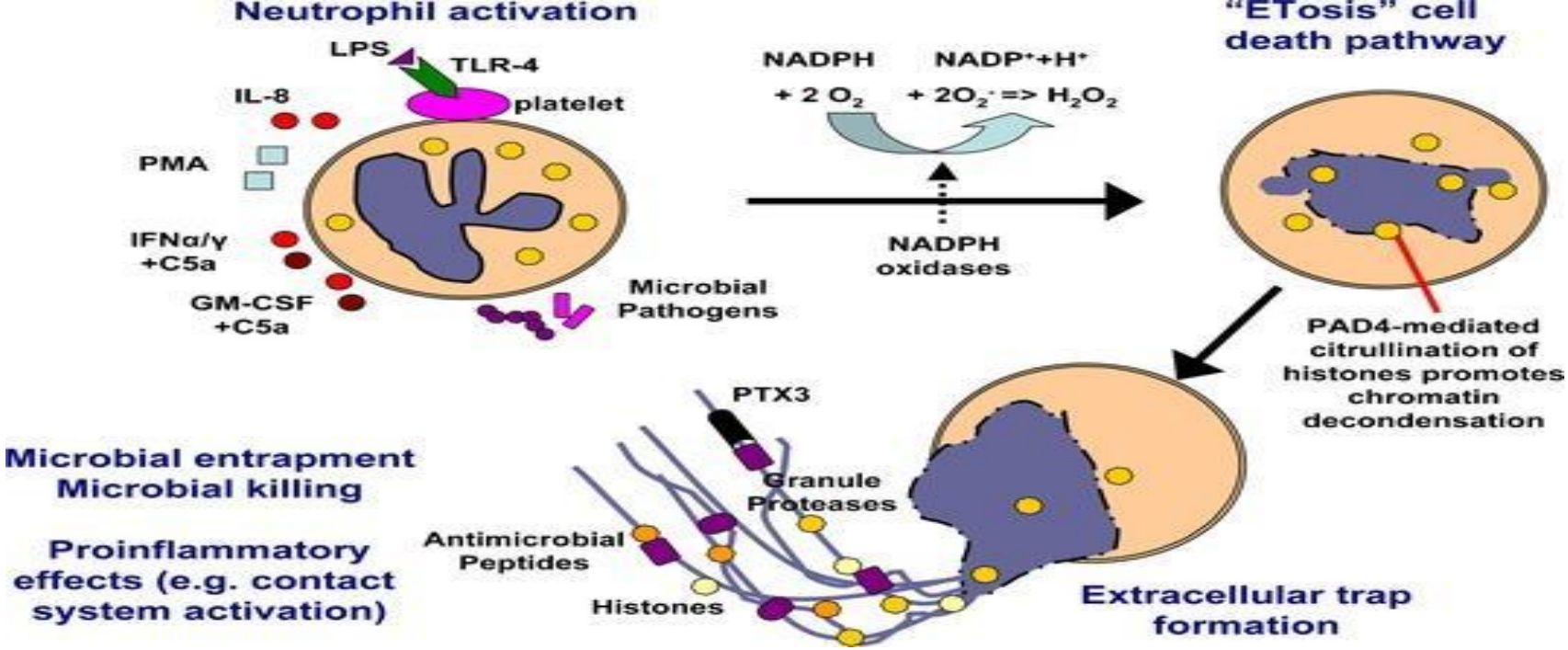
Фактори, які запускають нетозис:

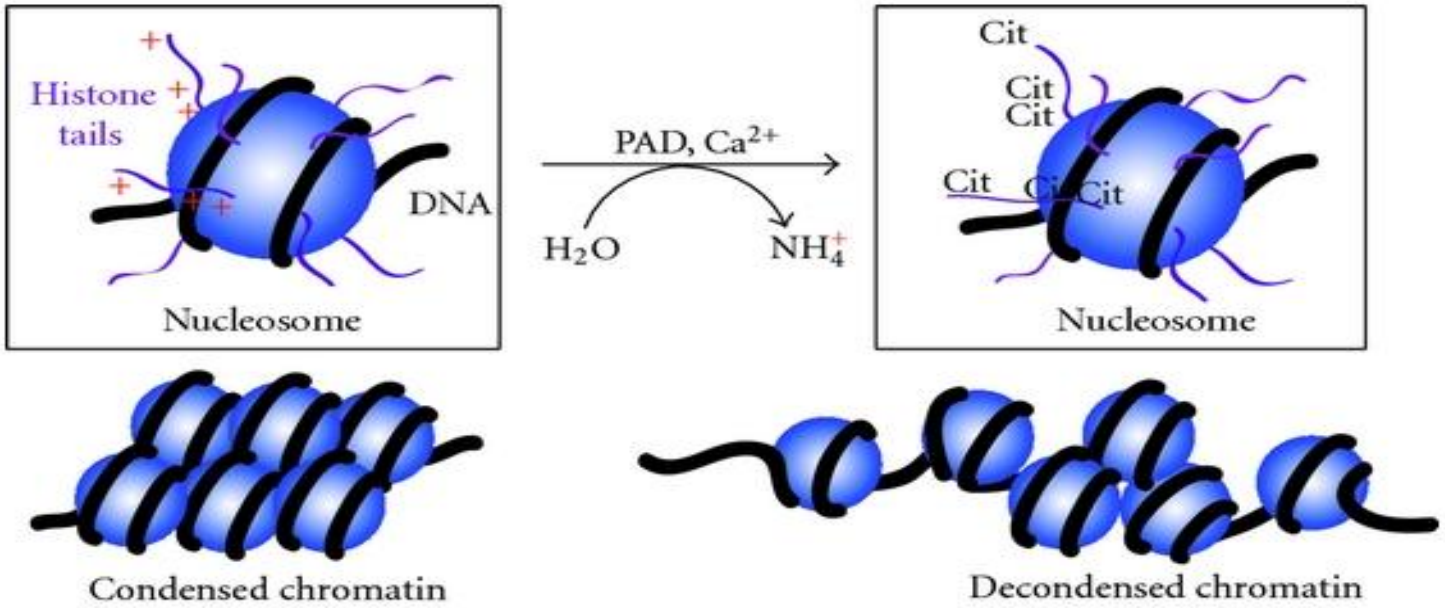
Мікробні фактори	Хімічні фактори
Aspergillus fumigatus	Форбол-12-міристат-13-ацетат (форболовий ефір
Candida albicans	Ліпополісахарид (LPS)
Esherichia coli	Грануломоноцитарний-колоніє стимулюючий фактор + C5a / LPS
Leishmania amazonesis donovani/major	Інтерферон альфа + C5a
Shigella flexneri	Інтерлейкін 8
Staphylococcus aureus	M1 протеїн (матричний протеїн вірусу грипу)
Streptococcus pneumonia	TLR-4
Helicobacter pylori	TNF-альфа (фактор некрозу пухлин)
Haemophilus influenzae	
Enterococcus faecalis	
Lactococcus lactis	
Mycobacterium tuberculosis	
Yersinia enterocolitica	

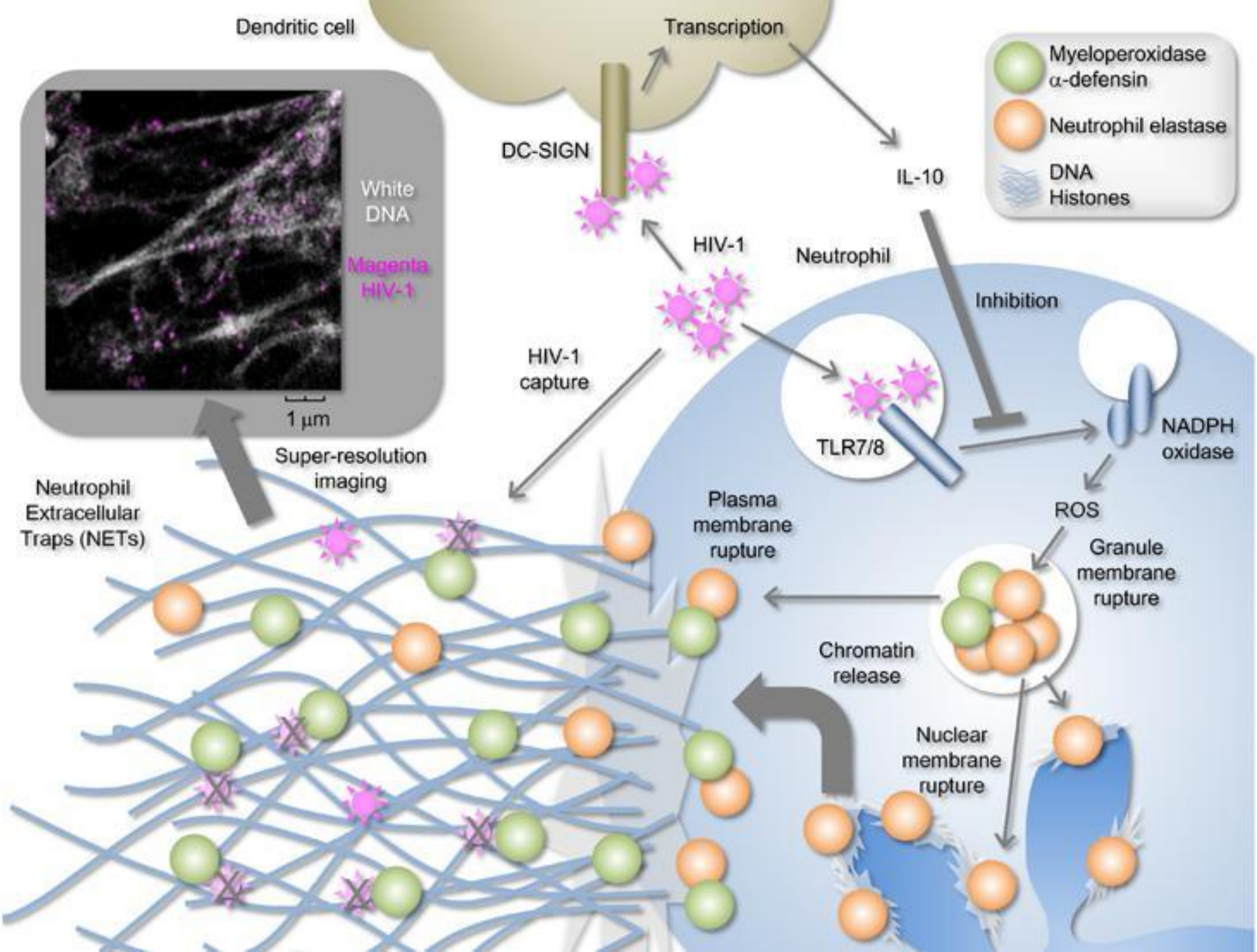


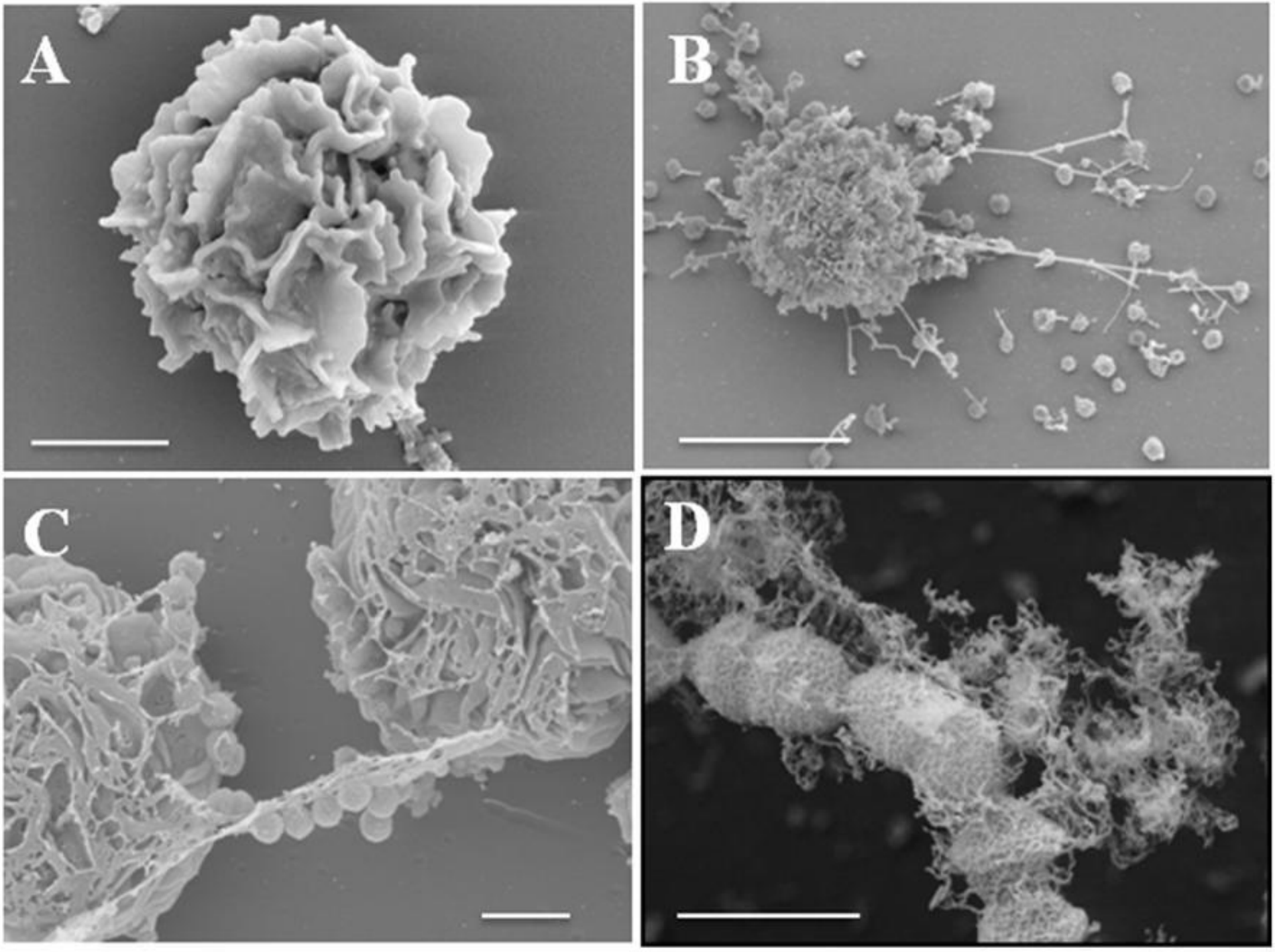


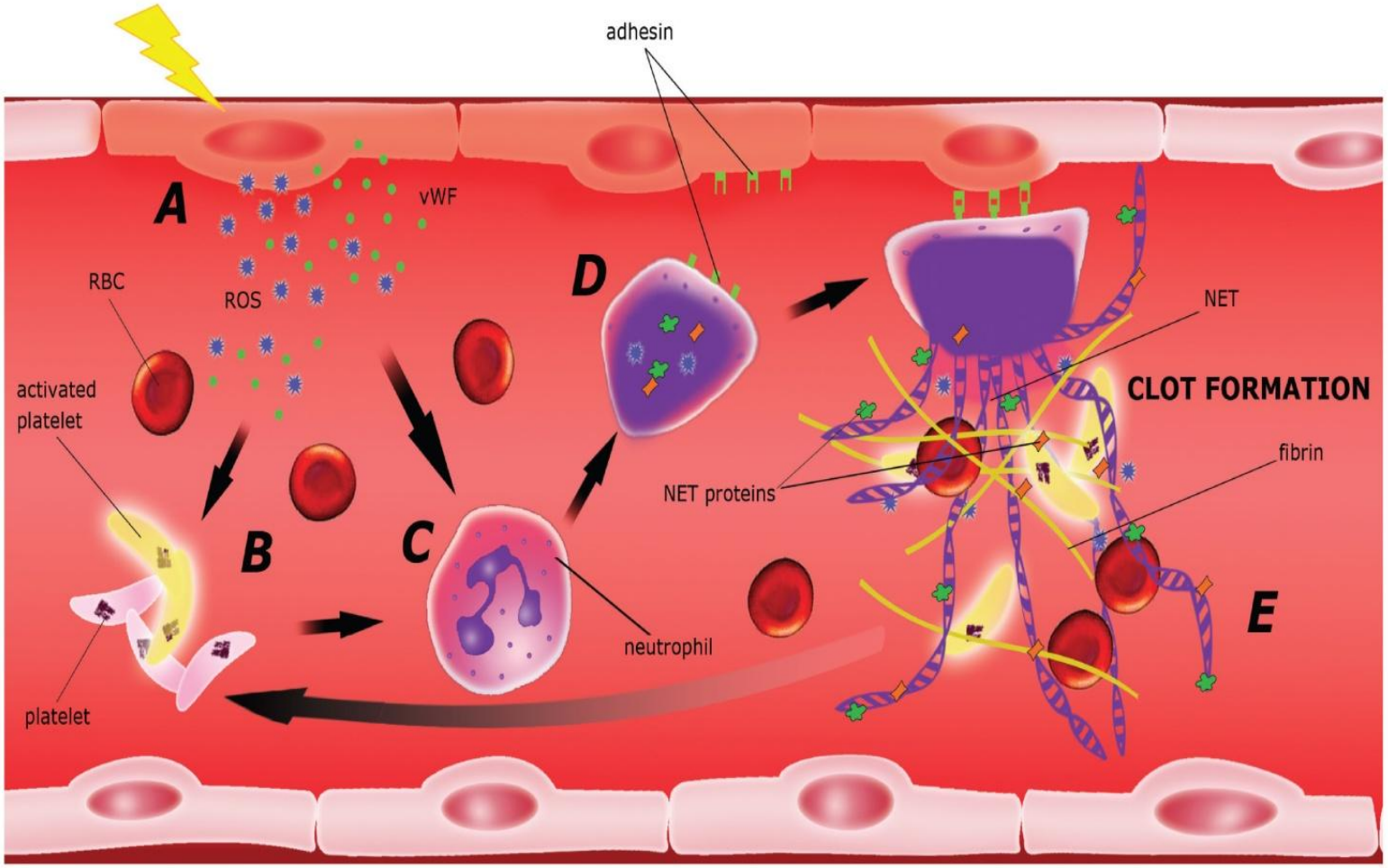

A
bacteria
fungi
viruses
parasites
LPS
fMLP
IL-8
PMA
H_2O_2
Calcium ions
granule
B
NE
MPO
PAD4
chromatine decondensation
adhesion
C
bacteria
histones
ROS
MPO
NE
cell membrane rupture & NET release

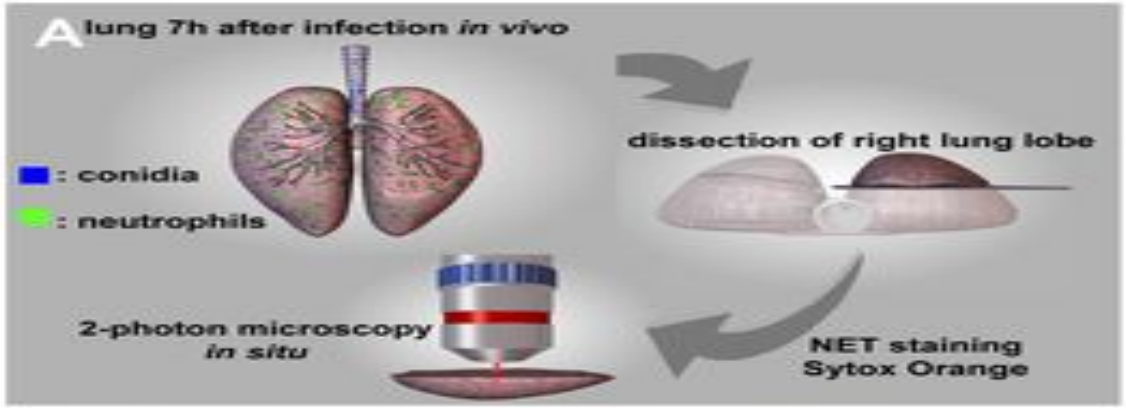

Neutrophil activation
LPS
TLR-4
IL-8
platelet
PMA
IFNα/γ
+C5a
GM-CSF
+C5a
Microbial
Pathogens
NADPH
+ 2 O2
NADP+ +H+
+ 2O2- => H2O2
NADPH
oxidases
"ETosis" cell
death pathway
PAD4-mediated
citrullination of
histones promotes
chromatin
decondensation
PTX3
Granule
Proteases
Antimicrobial
Peptides
Histones
Microbial entrapment
Microbial killing
Proinflammatory
effects (e.g. contact
system activation)
Extracellular trap
formation

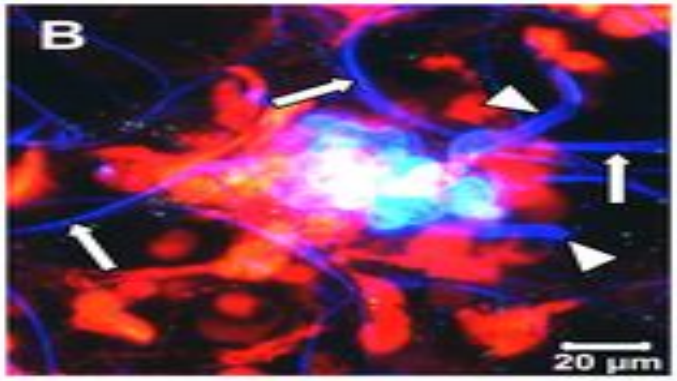

Histone
tails
DNA
Nucleosome
PAD, Ca2+
H2O
NH4+
Cit
Cit
Cit
Cit
Cit
Cit
Nucleosome
Condensed chromatin
Decondensed chromatin

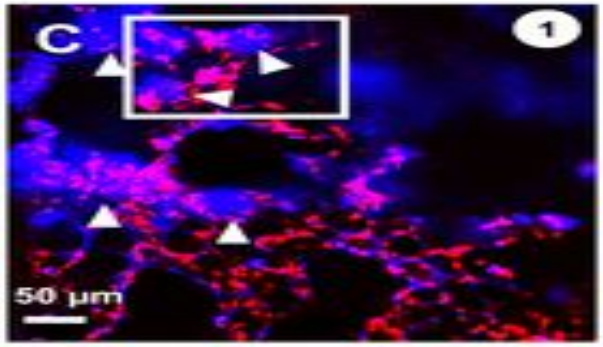

Dendritic cell
Transcription
Myeloperoxidase
α-defensin
Neutrophil elastase
DNA
Histones
DC-SIGN
IL-10
White
DNA
Magenta
HIV-1
HIV-1
Neutrophil
Inhibition
HIV-1
capture
TLR7/8
NADPH
oxidase
1 μm
Super-resolution
imaging
Neutrophil
Extracellular
Traps (NETs)
Plasma
membrane
rupture
ROS
Granule
membrane
rupture
Chromatin
release
Nuclear
membrane
rupture

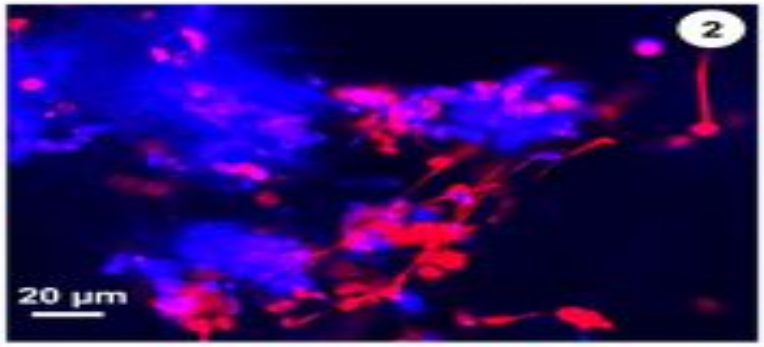

A
B
C
D


tissue damage
(Virchow's triad)
adhesin
A
vWF
RBC
ROS
D
NET
activated
platelet
CLOT FORMATION
fibrin
NET proteins
B
C
neutrophil
E
platelet

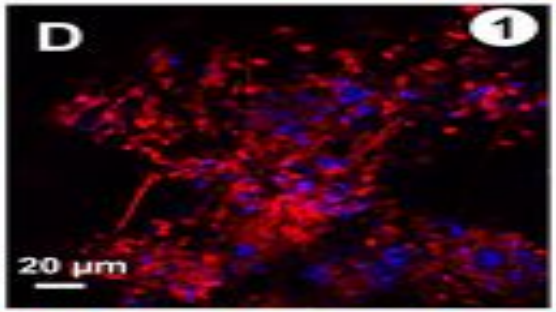


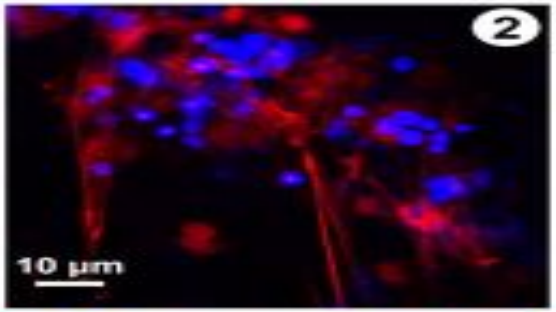


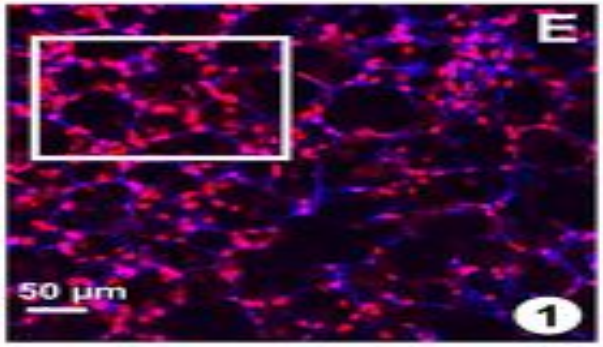


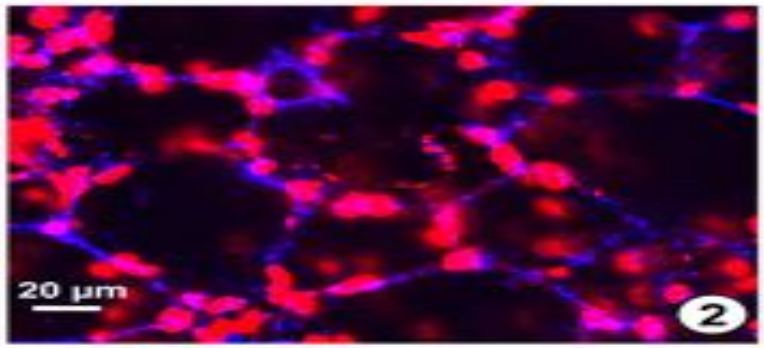


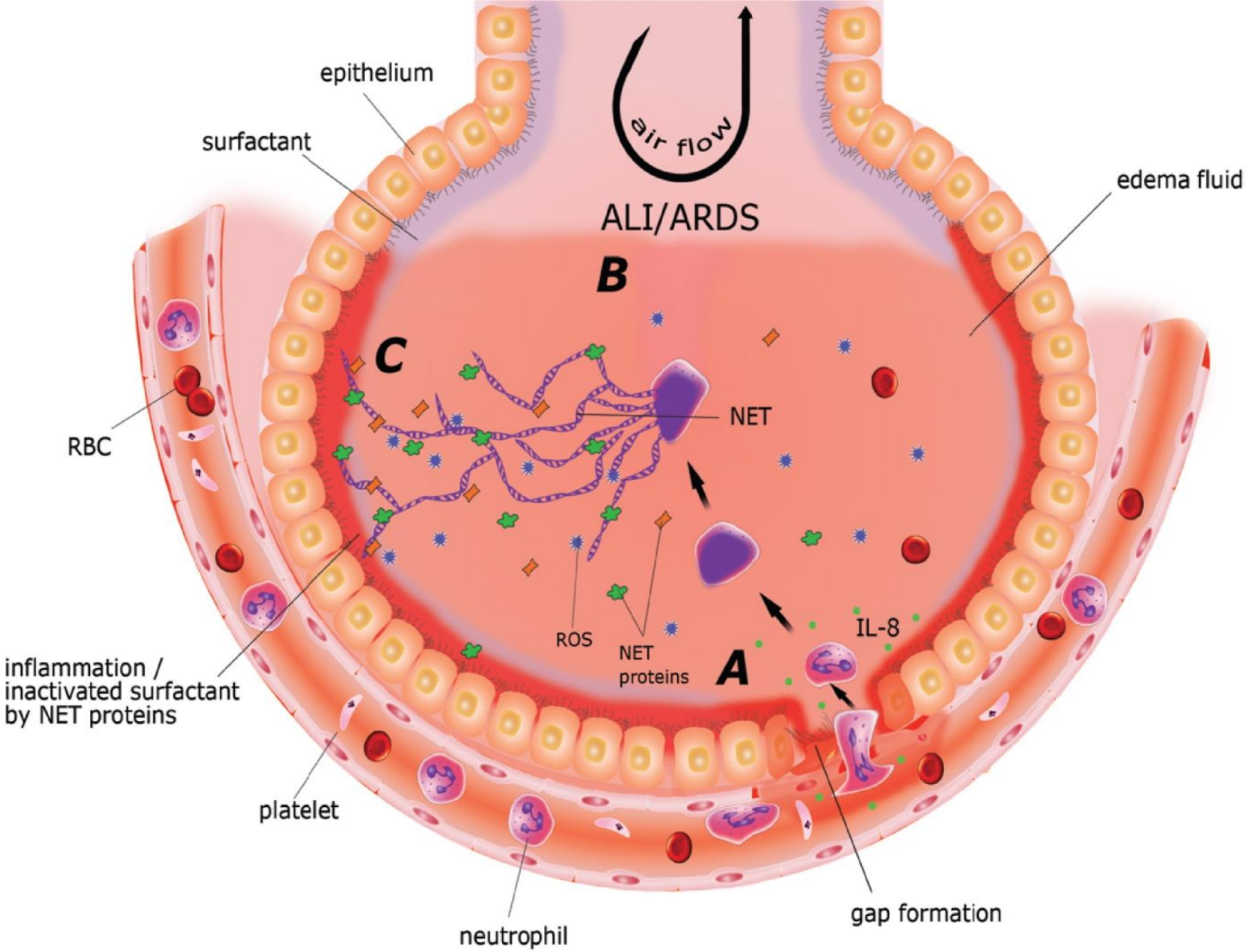
Color code:
A. fumigatus and/or lung tissue
DNA/NETs

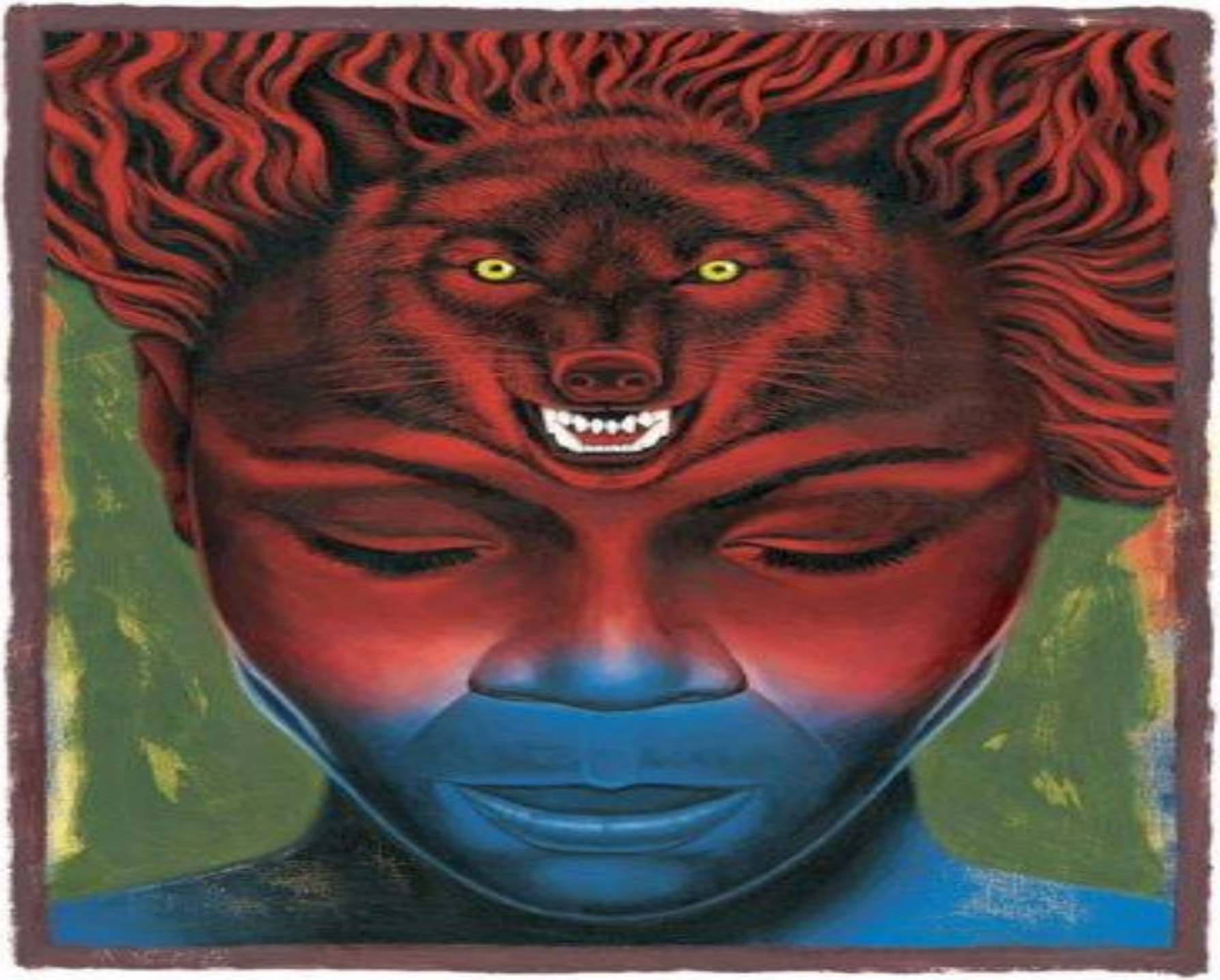




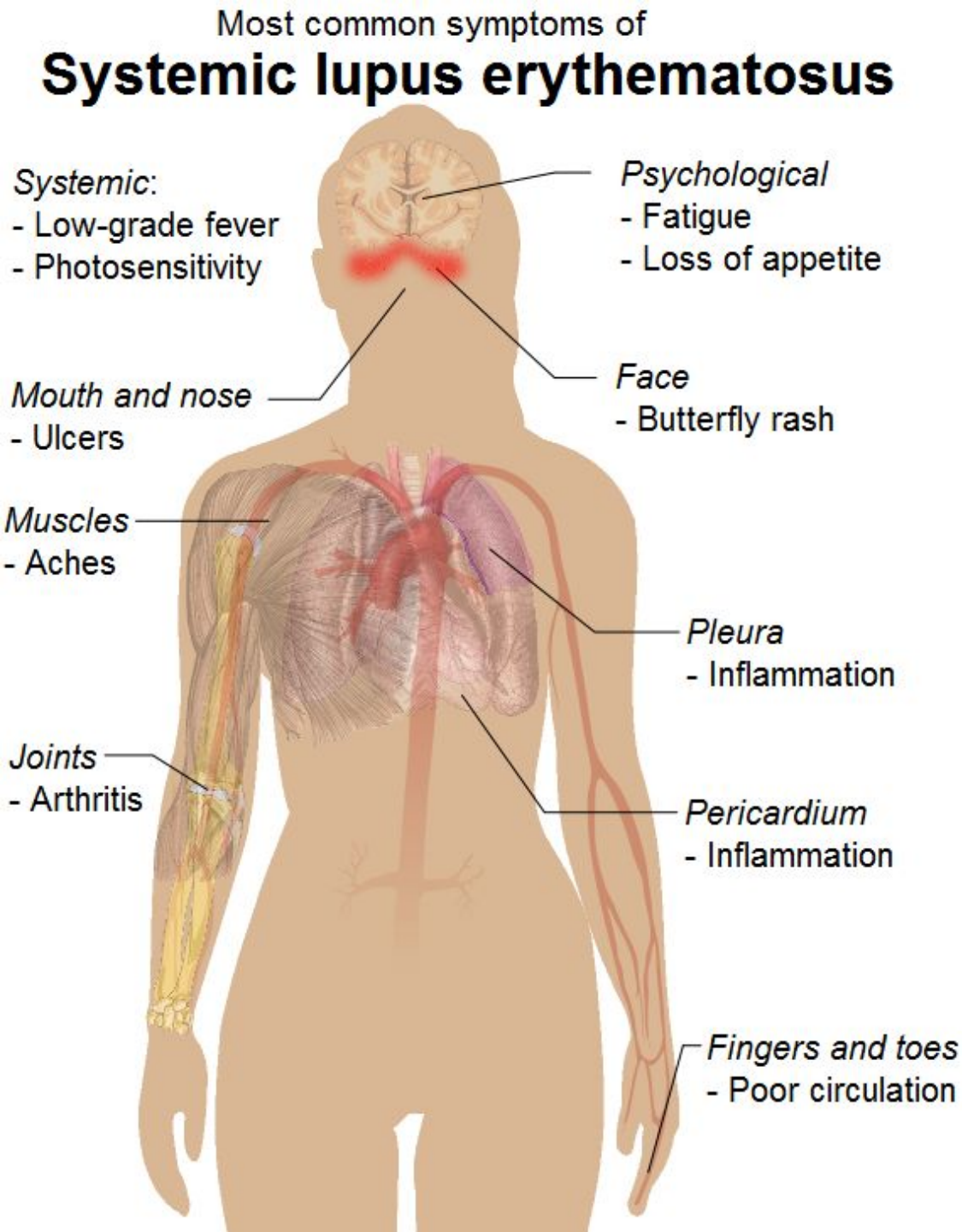





epithelium
surfactant
air flow
ALI/ARDS
edema fluid
B
C
NET
RBC
ROS
NET
proteins
IL-8
A
inflammation /
inactivated surfactant
by NET proteins
platelet
neutrophil
gap formation

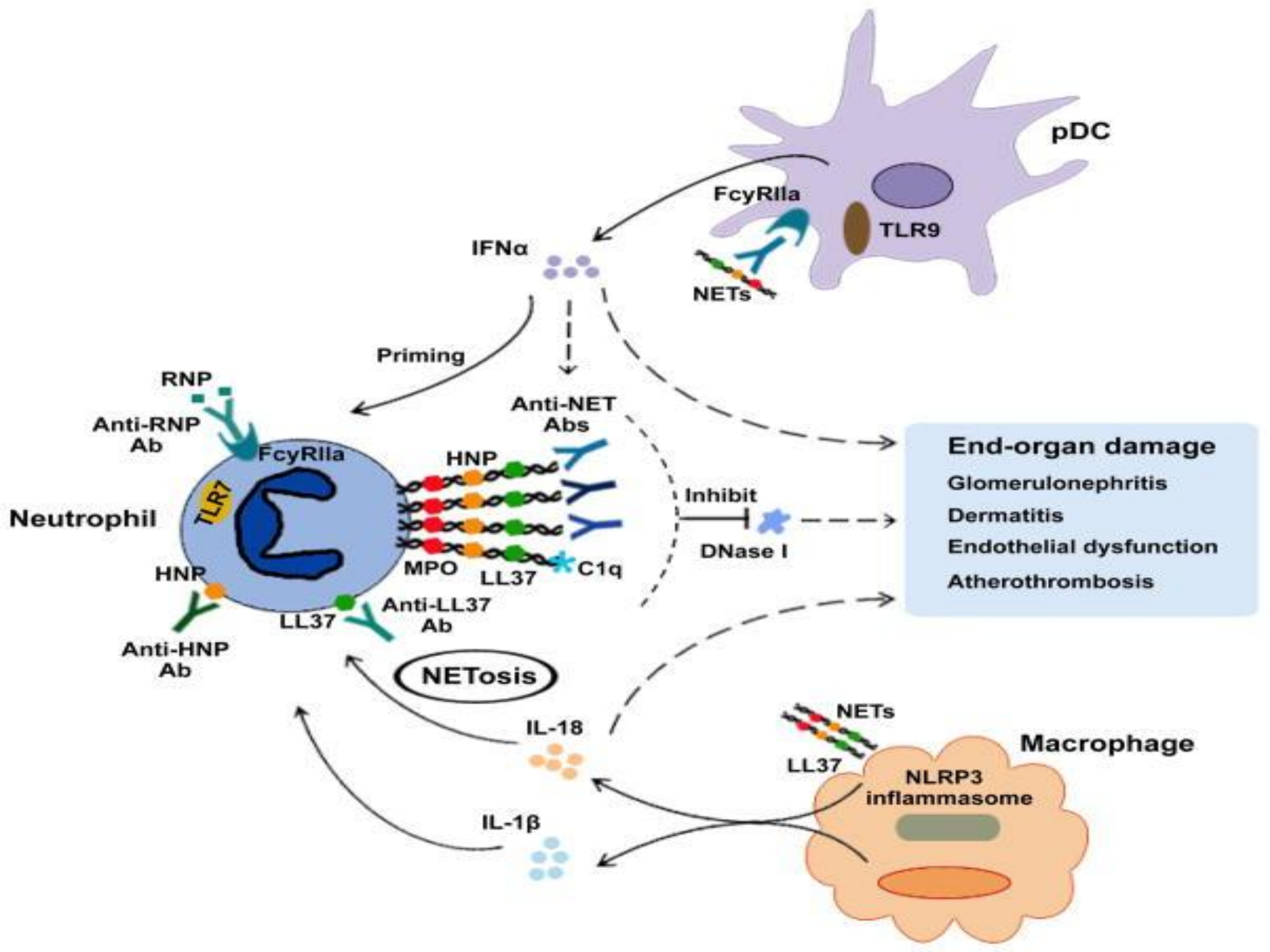


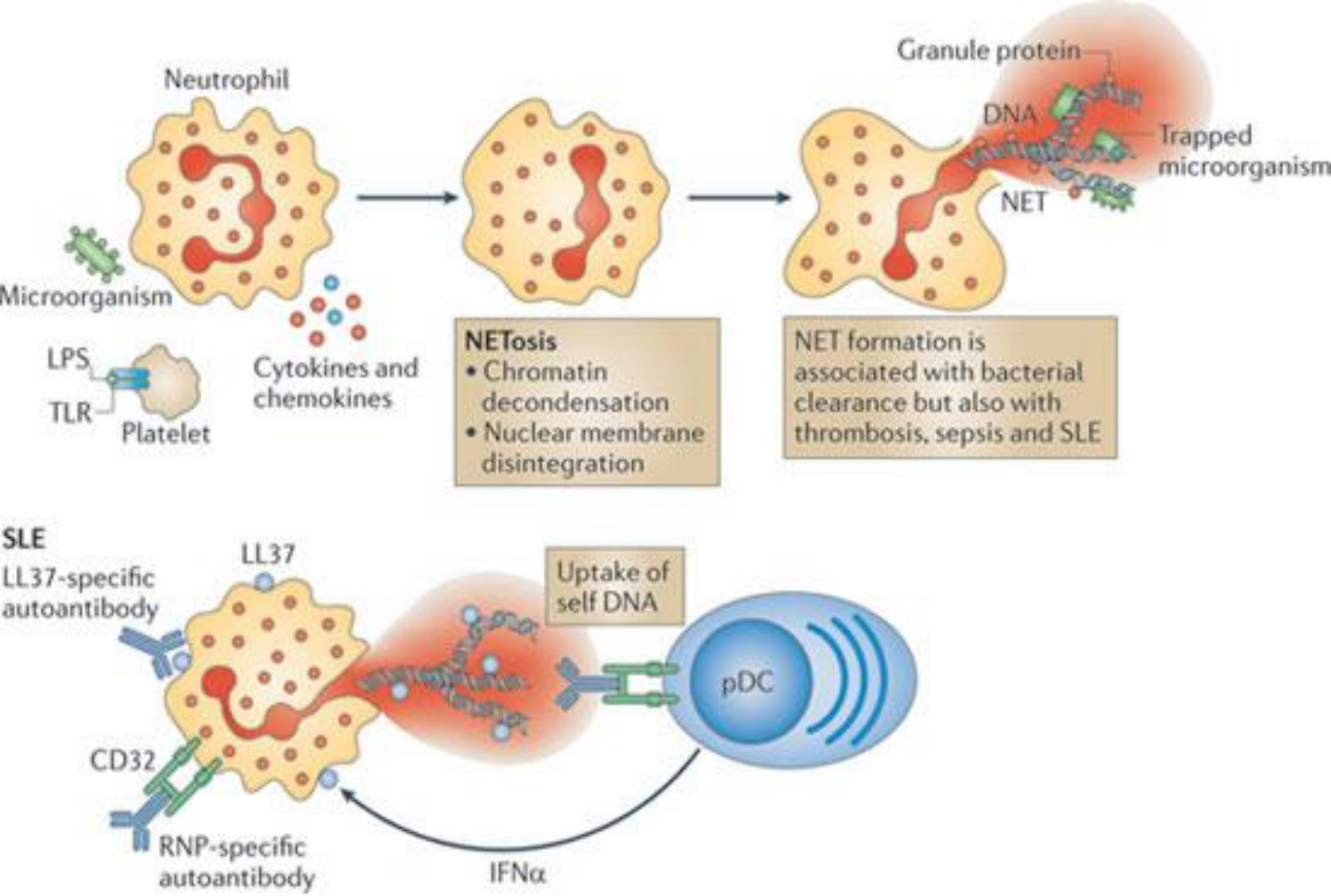
From *"Diseases of the skin. An Outline of the principles and practice of Dermatology"* Malcolm Morris, Cassel & Co., London, 1894

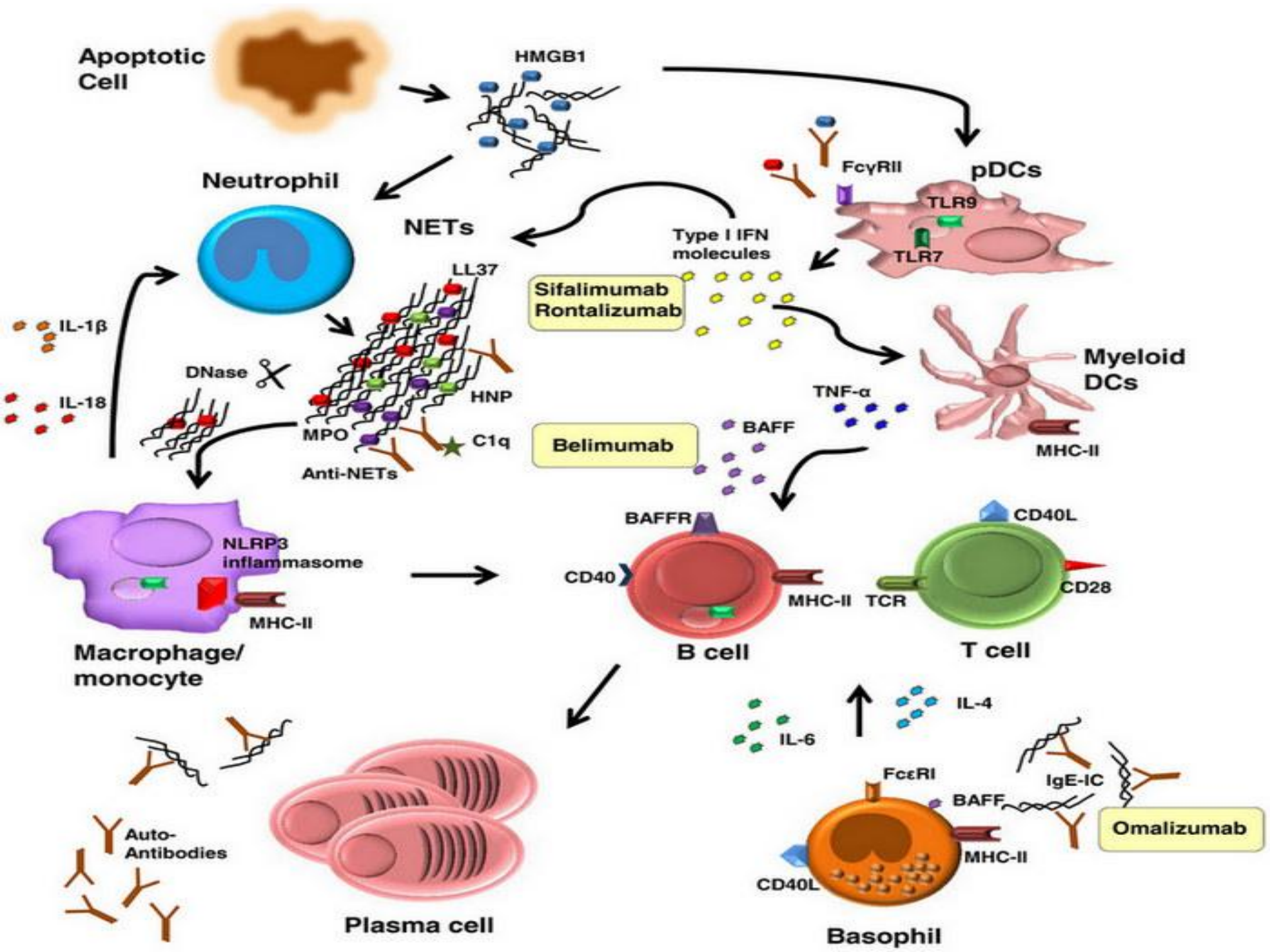


Комплексне аутоімунне захворювання, що головним чином характеризується втратою імунної толерантності та виробленням аутоантитіл. Основні дослідження вчених були направлення на дослідження ролі В- та Т-лімфоцитів в патогенезі вовчка. Але згодом, була озвучена думка, що роль неспецифічної ланки також є актуальною, для розуміння перебігу хвороби та ймовірних способів лікування.

Отже, ми розглянемо клітинну ланку неспецифічного імунітету: дендритні клітини, макрофаги і звісно ж нейтрофіли – найбільш поширені клітини вродженого імунітету.


pDC
FcγRIIa
TLR9
NETs
IFNα
Priming
RNP
Anti-RNP Ab
FcγRIIa
TLR7
Neutrophil
HNP
Anti-HNP Ab
LL37
Anti-LL37 Ab
Anti-NET Abs
HNP
MPO
LL37
C1q
Inhibit
DNase I
End-organ damage
Glomerulonephritis
Dermatitis
Endothelial dysfunction
Atherothrombosis
NETosis
IL-18
IL-1β
NETs
LL37
Macrophage
NLRP3 inflammasome


Neutrophil
Microorganism
LPS
TLR
Platelet
Cytokines and chemokines
NETosis
• Chromatin decondensation
• Nuclear membrane disintegration
Granule protein
DNA
Trapped microorganism
NET
NET formation is associated with bacterial clearance but also with thrombosis, sepsis and SLE
SLE
LL37-specific autoantibody
LL37
Uptake of self DNA
pDC
CD32
RNP-specific autoantibody
IFNα


Apoptotic Cell
HMGB1
Neutrophil
NETs
FcγRII
pDCs
TLR9
TLR7
Type I IFN molecules
Sifalimumab
Rontalizumab
LL37
IL-1β
IL-18
DNase
HNP
MPO
C1q
Anti-NETs
Myeloid DCs
TNF-α
BAFF
Belimumab
MHC-II
NLRP3 inflammasome
MHC-II
Macrophage/ monocyte
BAFFR
CD40
MHC-II
B cell
CD40L
TCR
CD28
T cell
IL-4
IL-6
FcεRI
BAFF
IgE-IC
Omalizumab
MHC-II
CD40L
Basophil
Auto-Antibodies
Plasma cell

Бабушка,
у тебя волчанка.
Это аутоиммунное.
Я принесла тебе
преднизолон и
стероиды.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!