

# Imunotoxikologie chemických látek

## Přehled toxických látek a agens:

- mechanismy imunotoxicity a jejich důsledky

## JAK chemické látky ovlivňují I.S. ?

### Jak chemické látky ovlivňují I.S. ?

- I.S.** - složitá struktura, fungování regulace  
**Působení ch.I.** - neexistuje jednoduchý mechanismus

#### 1) Význam prostorových změn molekul v I.S.

- změny povrchu proteinů
- ovlivnění funkcí APC a lymfocytů
- vyvolání autoimunitních reakcí
- imunomodulace: **reaktivní chemické látky** v těle

#### 2) (modulační) efekty na molekulární a enzymové úrovni

- narušení výkonných funkcí (enzymy, oxidázy ...)
- narušení syntézy DNA, proteinů
- ovlivnění signálních drah a molekul (receptory, cAMP, Ca<sup>2+</sup>)
- modifikace membrány opět signalizace
- ...atd...

### 1) Význam prostorových změn molekul v I.S.

- Chemická látka **pozmění mk v těle**  
- rozpoznání B-b. / aktivace T-b. -> auto Ab proti vlastním Ag
- Chemická látka **pozmění MHC** na APC  
-> Ab bez indukce Ag (i proti vlastním Ag - také auto Ab)
- Chemická látka **pozmění TCR**  
-> T-b. nerozezná cizorodou strukturu  
-> T-b. chybně rozezná vlastní strukturu

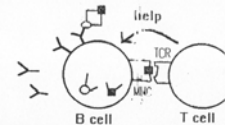
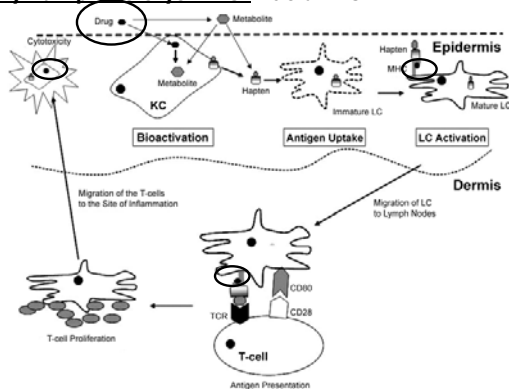


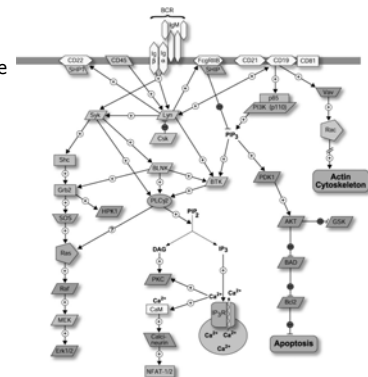
FIG. 2. A scheme showing how a drug might induce a response to unmodified self. The small open circles represent self while the small filled squares represent the drug-induced determinant to be recognized by the T cell. Otherwise, the scheme is identical to that shown in Fig. 1. Based on ideas from refs. 41 and 42.

### 1) Význam prostorových změn molekul v I.S.



### 2) Narušení regulací v I.S.

- **Regulace** založeny na velmi malých změnách (např. nízké koncentrace hormonů, Ca<sup>2+</sup> ...)
- Zásah do regulačních procesů: velké dopady in vivo
- Složitá a zatím málo prostudované:  
**Regulace a toxicita: v současnosti velká pozornost**



**2) Narušení regulací v I.S. - apoptoza**

**Apoptoza**

- centrální proces v řadě funkcí I.S.
- látky obecně modulující apoptoza - poškození I.S.

**2) Narušení regulací v I.S. - steroidní hormony**

Imunitní systém je pod kontrolou **NEUROENDOKRINNÍHO SYSTÉMU**

- (mimo jiné) **steroidní hormony**
- estrogény, androgeny, kortikoidy
- interference toxikantů (strukturně „blízke“ ch.l.)

zejm: ve srovnání s proteinovými hormony ...

**Glukokortikoidy a apoptoza**

**Chemikálie a hypersensitivity a autoimunity**

- často podobné mechanismy

**Chemické látky: alergie (hypersensitivity) a autoimunity**

**Nízkomolekulární reaktivní látky (LMW)**

- přímá reaktivita NEBO po aktivaci
- konjugace s endog. proteinem -> imunogen
- nebo i nekovalentní vazba s MHC

**Drug presentation to T cells**

**Chemické látky: alergie (hypersensitivity) a autoimunity**

**Prvskyřice, součásti lepidel - ALERGIE**

Typ I- rychlá reakce závislá na IgG

- **anhydridy kyselin, polyisokyanaty**

Typ II- vyžad. IgM a IgG + aktivace C

- **anhydrid kyseliny trimelitové (TMA)**

(Typ III- imunokomplexy - aktivace C)

Typ IV- zpožděná hypersensitivita (DTH)

- **toluen-diisokyanat**

## Léčiva

**AUTOIMUNITY:** např. LUPUS - velké množství léčiv  
**ALERGIE:** bleomycin, metotrexat, peniciliny, ampiciliny ...

Drug	Observation
Danzon	Phenytoin
Diclofenac	Pravastatin
1,2-Dimethyl-3-isopropylpyridine-4-yl	Propranolol
Diphencylhydantoin	Propafenone
Diopyramide	Propylthiouracil
Etacridin	Propylthiouracil
Ethinylestradiol	Propylthiouracil
Ethylphenacemide	Propylthiouracil
Gold salts	Propylthiouracil
Grisofulvin	Pyridoxine
Guanosin	Pyridoxine
Propofol	Quinine
Interferon alpha	Risperidone
Interferon gamma	Spiroolactone
Interferon 2	Serotonin
Labetalol	Sildenafil
Leuprolide acetate	Sulfamethoxazole
Levodopa	Sulfasalazine
Levomopron	Tetracycline
Lithium carbonate	Tetracycline
Lovastatin	Tetrazine
Mephentermine	Thiamazole
Methazone	Thiamazole
Methylergometrin	Thiazolidine
Methylphenidate	Tolamide
Methylphenidate	Tolamide
Metoprolol	Tolamide
	Trimethadione

\* Substantial observations and studies.  
 \* A few are single case reports but the majority represent good clinical observations.

## Další reaktivní látky - autoimunita & alergie

formaldehyd, chloramin, diazoniové soli, rozpouštědla thioamocoviny ...

TABLE 1. Possible relationships between human sclerotic and lupus-like diseases and environmental chemical exposures

Chemical	Reference	Observation
Occupational VC	Lange et al. (9); Waku et al. (5); Black et al. (1, 1)	Skin sclerosis Lung fibrosis Nervous system paresthesia Vessels—capillary Inflammation, infimal fibrosis Thrombocytopenia Symptoms—fatigue, cold burning pain, emotional instability, loss of libido, impotence
Tetrachloroethylene	Sparrow (70)	Autoantibodies—not detected 19-Year-old male dry cleaner, 4 years, elevated ANA titers, systemic sclerosis
CE	Reini (11)	24-Year-old woman, degreasing—s/r/erc derma
Solvents	Yamagaki and Ichi-kawa (14); Walder (12, 13)	7/9 Patients in Japan—Raynaud's phenomenon, sclerosis; 6 had lung fibrosis 6/7 Solvent workers in Australia; added 5 in 1983—scleroderma
Carbon tetrachloride and TCE	Saihan et al. (71)	43-Year-old male, neuropathy; Raynaud's phenomenon, sclerosis
Organic solvents	Sverdrup (72); Lockey et al. (5)	Scleroderma in B/G manufacturing workers 47-Year-old female, fatal scleroderma 6 months after 2.5-hr dermal exposure to TCE

## Hlavní imunotoxické látky

PCBs, PCDD/Fs

## Persistentní organochlorové látky

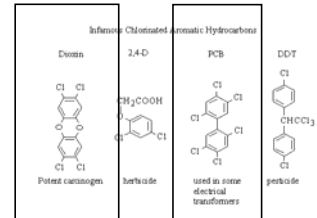
**Polychlorované dibenzo-p-dioxiny a furany (PCDD/Fs)**

- vedlejší produkty spalování

**Polychlorované bifenylly (PCBs)**

- průmyslové chemikálie

(stále) NEJVÝZNAMNĚJŠÍ ORGANICKÉ KONTAMINANTY ŽP:  
 odolávají degradaci, persistence v prostředí, bioakumulace v potravních řetězcích



## PCDD/Fs a PCBs - prokázané efekty in vivo

### Imunotoxicita u lab. zvířat

- NOEL 50 ng/kg (!!!!)
- zvýšení infekcí Salmonella / E.coli
- úmrtnost mláďat na Listeriozu
- citlivost na viry / vyšší růst nádorů

### Imunotoxicita u primátů

- NOEL 3 ng/kg - podobné účinky jako u hlodavců

### Epidemiologie - lidská populace

- 1973 - kontam. masa PBBs (USA, Michigan)
- 1979 - kontaminace oleje na Taiwanu (PCDF/PCB)
- vzrůst kožních a respir. infekcí
- pokles IgA a IgM a další efekty

### Imunosuprese u velkých vodních savců

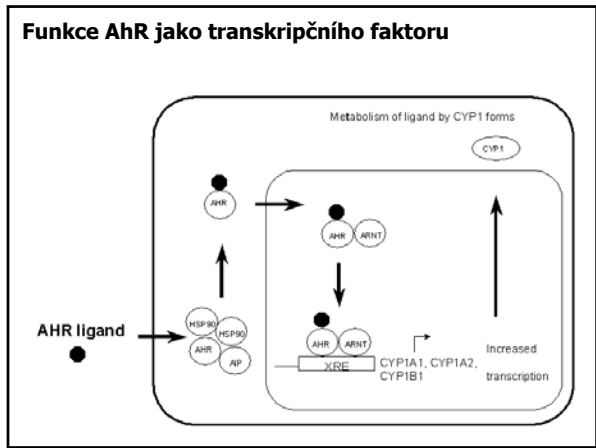
- tuleni, delfíni: hromadné úhyny na oportunní morbiliviry
- akumulace PCBs: imunosuprese

## Dioxiny, furany, bifenylly působí přes AhR

### AhR - Arylhydrocarbon receptor

(Receptor pro planární aromatické uhlovodíky)

- **intracelulární** transkripční faktor
- příbuzný ostatním „nukleárním“ receptorům (receptory pro nízkomk. Hormony: ER, AR, ThR, RAR/RXR ...)
- funkce (?) - reakce na toxické látky  
-> syntéza detoxikačních enzymů (CYP450)
- aktivace v přítomnosti PCDD/Fs, PCBs  
: MNOHO různých vedlejších toxických účinků  
: (karcinogenita...) + také IMUNOTOXICITA



### Imunotoxicita po aktivaci AhR (1)

- prenatální toxicita pro Thymus

AhR ve vysokých koncentracích v játrech (detoxifikace) a brzlíku (?)

- působení PCBs, PCDDs - apoptoza

**PRENATÁLNÍ ATROFIE THYMU:**  
(urychlení přirozené konvoluce)

- T-buňky nemohou dozrát

### Imunotoxicita po aktivaci AhR (2)

- toxicita PCDD/Fs, PCBs v dospělosti

**AhR menší význam**

- imunotoxicita u myši s i bez AhR  
(*experimenty s AhR knock-out kmeny*)

ALE: zvýšená citlivost v přítomnosti AhR

př. Suprese Ab proti SRBC

ID50 AhR (+) 0.54 ug/kg

AhR (-) 7.5 ug/kg

Prokázány především účinky **na B-bb. a protilátkovou odpověď'**

Pro připomenutí ...  
TCDD – toxicita zejména pro B-buňky

### Nepřímá toxicita PCDD/Fs, PCBs pro I.S.

**Působení na endokrinní systém**

- glukokortikoidy, steroidní h., thyroxin...

- vzrůst sérového kortikosteronu (*obecně: marker stresu !*)

- imunosuprese

- vzrůst nádorů u myši po působení PCBs (M > F)

- cross-talk mezi receptory (AhR vs. ER ...)

Direct inhibition via XREs

E2 synthesis & metabolism

ER degradation

ERα

ERβ

ERE

ERα

ERβ

ERE

Protein X

Cross-talk AhR vs. ER

### Hlavní imunotoxické látky

Syntetické xenoestrogeny

### Xenoestrogeny

**Syntetické látky aktivující ER**

- řada: součást antikonce

- mnoho látek syntetizovaných za jiným účelem (pesticidy, detergenty...)

17β-estradiol

diethylstilbestrol

coumestrol

bisphenol A

DDE

nonylphenol

endosulfan

dieldrin

## Xenoestrogeny

**Působení xenoestrogenů**  
 - řada mechanismů závislých na ER  
 - autoreaktivní buňky NEJSOU efektivně odstraňovány: **AUTOIMUNITA**

**Table 2. Immune biomarkers for estrogen.**

**Hyperactivity of B cells**  
 ↑ Immunoglobulins and autoantibodies  
 ↑ Number of plasma cells  
 ↑ Output of autoantibodies per B cell  
 ↑ Number of cells in the S phase of cell cycle  
 ↑ Survival of activation-induced apoptosis

**Impairment of T-cell function**  
 ↓ Proliferative response to T-cell stimulants  
 Unresponsive to activation signals for rescue from apoptosis  
 ↓ CD28 expression after T-cell stimulation  
 ↑ IFN-γ at protein and mRNA levels

**Dampened NK cell activity**  
 ↓ Increased granulocytes  
 ↑ Ly6P (Gr-1)

Abbreviations: IFN-γ, interferon-γ; NK, natural killer.

# Hlavní imunotoxické látky

## Polyaromatické uhlovodíky

## Polykondenzované aromatické uhlovodíky

**PAHs / PAU**

- vznik při hoření a spalování
- přítomné např. v dehtu
- velmi heterogenní skupina
- většina studií - **B[a]P**
- známá je karcinogenita po metabolické aktivaci (vznik **reaktivních epoxidů** ...)

## Bioaktivace PAHs = oxidace

FIG. 1. Metabolism scheme of BaP.

## Působení PAHs na imunitní systém

**Některé efekty podobné s PCBs, PCDD/Fs**  
 - planární struktury (PAHs jsou méně persistentní: degradace)  
 - toxicita závislá na AhR

**Řada účinků na regulace (zatím předmět studia)**  
 - ER, apoptóza, modulace interleukinů ...

**Selektivní toxicita pro makrofágy**  
 - fagocyt: řada oxidačních reakcí při vzplanutí  
 - **aktivace /oxidace/ PAHs -> TOXICITA**  
 - PAHs = redoxní cyklátory

Schema 3.1. Formation of 6-phenoxy radical from benzo[a]pyrene 6,12-quinone (see Chapter 3).

## - UV-B jako imunotoxikant

## - fotoaktivace imunotoxikantů

**UV-B**  
 = Karcinogen  
 = Imunosupresant

**Lokální imunosuprese**  
 - selektivní aktivace CD8 (Ts)  
 - pokles Langerhansových bb.  
 : neschopnos prezentovat Ag  
 - inhibice hypersensitivit (ekzémy, lupenky)  
 - aktivace keratinocytů - produkce cytokinů

**Systémová imunosuprese**  
 - selektivní indukce Ag-specifických supresorových T-b. (-> nádory)

**Fotoaktivace alergenů**

**Kontaktní fotoalergie**  
 : obdoba hypersensitivit po metabolické aktivaci  
 : fotoaktivace látek - po působení světla UV

FIG. 1. Immunologic mechanism of contact photoallergy.

**Kontaktní fotoalergeny**

TABLE 1. Substances reported to produce photoallergic contact dermatitis in humans: classes and compounds

Antimicrobial agents
3,3',4',5-Tetrachlorosalicylanilide (TCSA)
3,4',5-Tribromosalicylanilide (TBS)
3,4,4'-Tribromocarbaniilide (TCC)
Hexachloropropylene
Bithionol
Epsilone
Fragrances
Musk ambrettolide
6-Methylcoumarin
Plant derivatives
Balsam of Peru
Wood mixture
Lichen mixture
Sunscreens
p-Aminobenzoic acid (PABA)
Ocyl dimethyl PABA
Oxybenzones
Butyl methoxybenzoylmethane
Drugs
Sulfanilamide
Chlorpromazine
Promethazine

**Hlavní imunotoxické látky**

Zástupci (těžkých) kovů

**Olovo**

**Obecná toxicita = nefrotoxicita, CNS a hemopese**

**Epidemiologické studie**  
 - zvýšená nachlazení a chřipky  
 - snížení celkových hladin Ig a odpovědi na tetanový toxoid  
 - snížení aktivit komplementu  
 (neschopnost lyzovat imunokomplexy -> poškození ledvin)

**Mechanismy**  
 - účinky na B-buňky  
 - ZVÝŠENÍ hustoty MHC II mk (B-b., MF, dendritické b)  
 (Pb narušuje degradaci starých MHC II)  
 - efekty Pb na signální transdukcce  
 (Ca2+ / cAMP / proteinkinasa C...)

TABLE 1. Decreased host resistance to pathogens due to lead exposure

Host	Pathogen	Pb exposure	Pb effect	Reference
Mouse (Swiss Webster)	Salmonella typhimurium	Pb-nitrate, daily 30 d, 100-250 µg ip	10-fold ↓ in LD <sub>50</sub> for bacterial challenge	28
Mouse (C-1, ♂)	Encephalomyocarditis virus	Pb-acetate, 2 wk 10-50 mM, drinking H <sub>2</sub> O	↑ Incidence and rate of lethality	29,30
Mouse (CB-1, ♀)	Listeria monocytogenes	Pb-acetate, 2 wk 0.4-10 mM, drinking H <sub>2</sub> O	↑ Incidence and rate of lethality	31,32
Rat (Charles River, ♂)	Escherichia coli, Streptococcus epidermidis	Pb-acetate, 2 mg/100 g body weight iv	↑ Mortality	33
Rat (Sprague-Dawley, ♀)	Endotoxin, gram-negative species	Pb-acetate, 1-2 mg/100 g body weight iv	10 <sup>3</sup> -fold ↑ in lethality to endotoxemia	34
Rat (Sprague-Dawley, ♀)	Endotoxin (E. coli)	Pb-acetate, 2 mg/100 g body weight iv	10 <sup>2</sup> -fold ↑ in lethality to endotoxemia	35
Rat (Charles River, ♂)	Endotoxin, (Salmonella enteritidis)	Pb-acetate, 0.854 mg/100 g body weight iv	↑ Lethality to endotoxemia	36
Rabbit (New Zealand, ♂)	Pseudorabies virus	Pb-acetate, 10 wk 2500 ppm, drinking H <sub>2</sub> O	10-fold ↓ in serum neutral activity	37

**Arsen - častý kontaminant ŽP (půda, voda, jídlo ...)**  
 $As^{3+}$  i  $As^{5+}$  - vazba s DNA (genotoxicita)  
 Black foot disease (Bangladéš)

**Imunotoxicita**  
 - vzrůst mortality u řady infekcí  
 a vzrůst incidence nádorů

- inhibice NK a Tc (CTL)  
 = imunotoxicita mechanismem karcinogenity!  
 - další efekty: ovlivnění signálování kortikoidů

**Rtuť**

**Obecná toxicita**  
 - akutně: poškození DC  
 - chronicky: poškození CNS, poškození ledvin (uklád. imunokomplexů)

**Imunotoxicita**  
 - silná indukce B-b. - klonální proliferace - zvýšení Ig (IgE a IgG)  
 - současně zvýšené hladiny ANA-Ab, anti-lamin-Ab: **AUTOIMUNITA**

FIG. 1. Kinetics of serum IgE concentration in BN rats injected with various doses of  $HgCl_2$  (from 20 to 1.25  $\mu g/100$  g body weight twice weekly) or control solution ( $H_2O$ ).

**Berilium**

- profesionální expozice (? Karcinogenita)  
 - pneumonie, tracheitidy + chronická berilioza

V experimentech nejvýznamnější **hypersensitivita**  
*BeLT: specifický test proliferace T-b. v reakci na  $BeSO_4$*

**Soli řady kovů**

- profesionální expozice  
 - po inhalaci: toxické reakce v plicích (záněty, astma)

Metal salt	Source of exposure	Injury produced
Aluminum	Aluminum smelting	Petroleum asthma
Antimony trichloride, antimony pentachloride	Steel industry, organic catalysts	Pulmonary edema
Cadmium	Electroplating, paint and pesticide manufacturing, cutting plated metals	Diffuse airway and lung injury; renal injury; lung carcinogen, pulmonary fibrosis
Cobalt sulfate/chloride	Metal alloy manufacturing, especially tungsten carbide catalyst	Acute inhalation can cause pulmonary edema; chronic exposure may cause interstitial fibrosis, asthma
Copper sulfate	Vineyard sprays	Patchy pneumonitis
Manganese dioxide	Chemical, alloy manufacturing	Parenchymal injury
Nickel carbonyl/sulfate	Metal alloys, electroplating, welding	Pulmonary edema, asthma
Chloroplatinum	Mining and metallurgical industries, and a catalyst in the chemical industry, in catalytic converters	Asthma
Selenium hydrochloride	Metal industry, paints, glass products	Airway injury
Titanium tetrachloride	Dyes, pigments, sky writing	Upper airway injury
Vanadium pentoxide	Catalyst in chemical and petroleum industries	Asthma, tracheitis, and bronchitis
Zinc oxide	Steel, paint and pesticide industries	Asthma

**Hlavní imunotoxické látky**

... další skupiny chem. látek

**Organická rozpouštědla**

**Obecná toxicita 1 = nefrotoxicita (poškození ledvin)**  
 -> vyšší riziko infekcí  
 -> zvýš. ukládání imunokomplexů: **hypersensitivita**

**Benzen** - hemopoetická toxicita (vč. leukemií)

**Tetrachlorbenzen, trans-1,2-di-Cl-ethylene, 1,2-di-Cl-ethane**  
 - umrtvnost myši na infekci Klebsiella v DC (? efekty na epitel)

**2-methoxyethanol**  
 - významný imunotoxikant (uzliny, thymus)  
 - suprese buněčné (Tc) odpovědi

**Směsi rozpouštědel: epidemiologické studie**  
 - vzrůst dětských leukemií  
 - vzrůst plicních a ledvinových infekcí  
 - pokles poměru CD4/CD8

**Mykotoxiny**  
**Obecná toxicita 1 = hepatotoxicita / karcinogenita**

**Aflatoxin** - vyžaduje aktivaci (jako PAHs)  
 - reaktivní látka: hypersensitivita  
 - efekty na buněčnou imunitu (T-b., NK ...)

**Trichothecey**  
 - efekty na BUNĚČNOU imunitu (T-b., pokles CD4/CD8)

**Ochratoxin A**  
 - neprokázány specifické inhibice jednoho typu  
 - silný efekt na NK - zvýšené incidence nádorů (ledviny, močové cesty)

Macrocylic Trichothecey  
 Ronin E Venucam J Sarabon H

**PESTICIDY**

Široká skupina látek (OCPs, organofosfáty, různé třídy herbicidů...)  
 - různé chemické vlastnosti / toxicita  
 - nejvýznamnější imunotox: Organochlorové pesticidy (OCPs)  
 - nové skupiny pesticidů: relativně bezpečnější

**Organochlorové pesticidy**  
 - velmi nebezpečné: persistence a akumulace (jako PCBs...)  
 - celosvětově zakázána výroba  
 - obecná toxicita: hepatotoxicita / neurotoxicita  
 - anemie, vzrůst dětských nádorů

**Lindan** - gamma-hexachlorocyclohexan  
 - velmi variabilní studie na imunotoxicitu  
 - jiné typy toxicity (karcinogenita)

**PESTICIDY**

**Organochlorové pesticidy**

Aldrin / Dieldrin / Endrin / Chlordan / Heptachlor

Nejvýznamnější efekty u MF  
 - inhib. fagocytozy a produkce NO  
 - potvrzeno i v epidemiologických studiích

**Aldrin**

**Dieldrin**      **Endosulfan**      **Endrin**

**DDT**  
 - řada efektů vč. epidemiologických studií (mechanismy neobjasněny)  
 - nejvýznamnější: endokrinní změny -> potenciální efekty imtox

**PESTICIDY**

Velmi široké označení - různé chemické vlastnosti / toxicita

**1) Organochlorové pesticidy**

Aldrin / Dieldrin / Endrin / Chlordan / Heptachlor

Nejvýznamnější efekty u MF  
 - inhib. fagocytozy a produkce NO  
 - potvrzeno i v epidemiologických studiích

**Dieldrin**      **Endosulfan**      **Endrin**      **Aldrin**

**Cigaretový kouř**

- více než 4000 látek (CO / CO2 / nikotin / PAHs, N-nitrosoaminy)  
 - pasivní kouření: nižší teplota - více PAHs (!!!)  
 - DNA-adeny / riziko nádorů / chřipky

**Imunotoxicita:**  
 - hyperaktivita v plicích (MF + ROS, basofily)  
 - časté **chronické záněty** v DC: infekce (chřipky)  
 - snížení Ab v primární odpovědi (! děti - nereagují na vakciny)  
 (ALE: kouření - menší riziko alergií)

**Plynné polutanty (O<sub>3</sub> / NO<sub>x</sub> / SO<sub>x</sub> / prach)**

Základní a nejvýznamnější kontaminanty ve vzduchu  
 - spalování, součást smogu (smoke & fog)

**Epidemiologie v kontaminovaných oblastech**  
 - zvýšený výskyt **virových onemocnění** D.C.  
 - infekce časté u dětí + alergie/astma

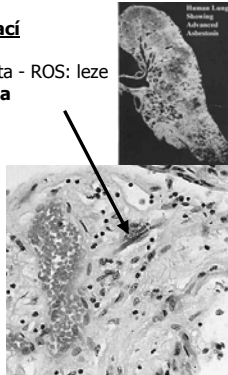

**Experimentální výsledky - lab. zvířata**  
 - zvýš. **mortality u extracelul. bakterií** (*Streptococcus*)  
 - inhibice alveolárních MF: zvýšení bakteriálních infekcí  
 - virové málo známo (chřipka - rozporuplné výsledky)



**Azbest**  
*inertní vlákna : křemičitany hořečnaté / vápenato-hořečnaté*

**Karcinogenita spojená s imunomodulací**  
 - usazování vláken v plicích: invaze MF  
 - snaha o odstraňování: hyperaktivita - ROS: leze  
 - stimulace růstu epitelu: **azbestoza**

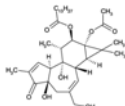
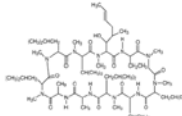
**Další účinky na I.S.**  
 - **pokles počtů inhibičních CD8**  
 T-bb (*souvislost s nádory ?*)  
 - stimulace B-b. (**autoprotilátky**)

**Další významné imunotoxické látky**

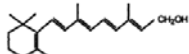
**Promotory karcinogeneze**  
 - forbol estery: **TPA** (12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetat)  
 - **UV, benzoyl peroxid, anthranil**  
 - pokles počtů Langerh. b.  
 - stimulace CD8 (Ts)

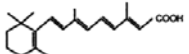
**Cyklosporin B**  
 - produkován půdními houbami  
 - **velmi účinný imunosupresant** - inhibice T-b  
 - farmakologie autoimunitních chorob (psoriáza)  
 - imunosuprese při transplantaci

**Imunomodulace / imunostimulace**

**Retinoidy**  
 - **stimulace** T-b, humor. odpovědi, prod. cytokinů  
 - farmakologie keratinózy kůže, akne, psoriázy  
 - prevence rakoviny kůže

 Retinol

 Retinoic Acid