

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, Ca²⁺)
- 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

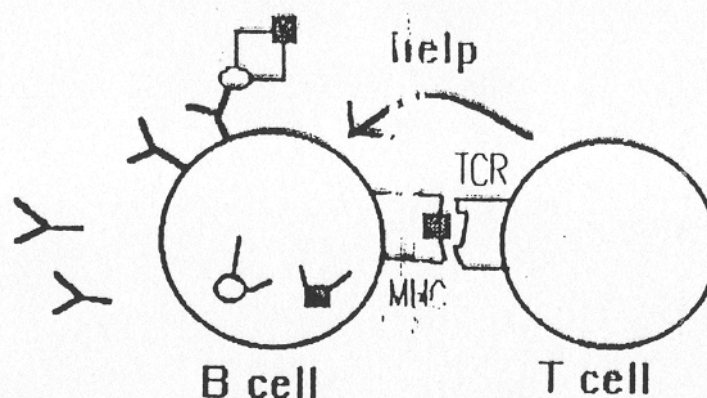
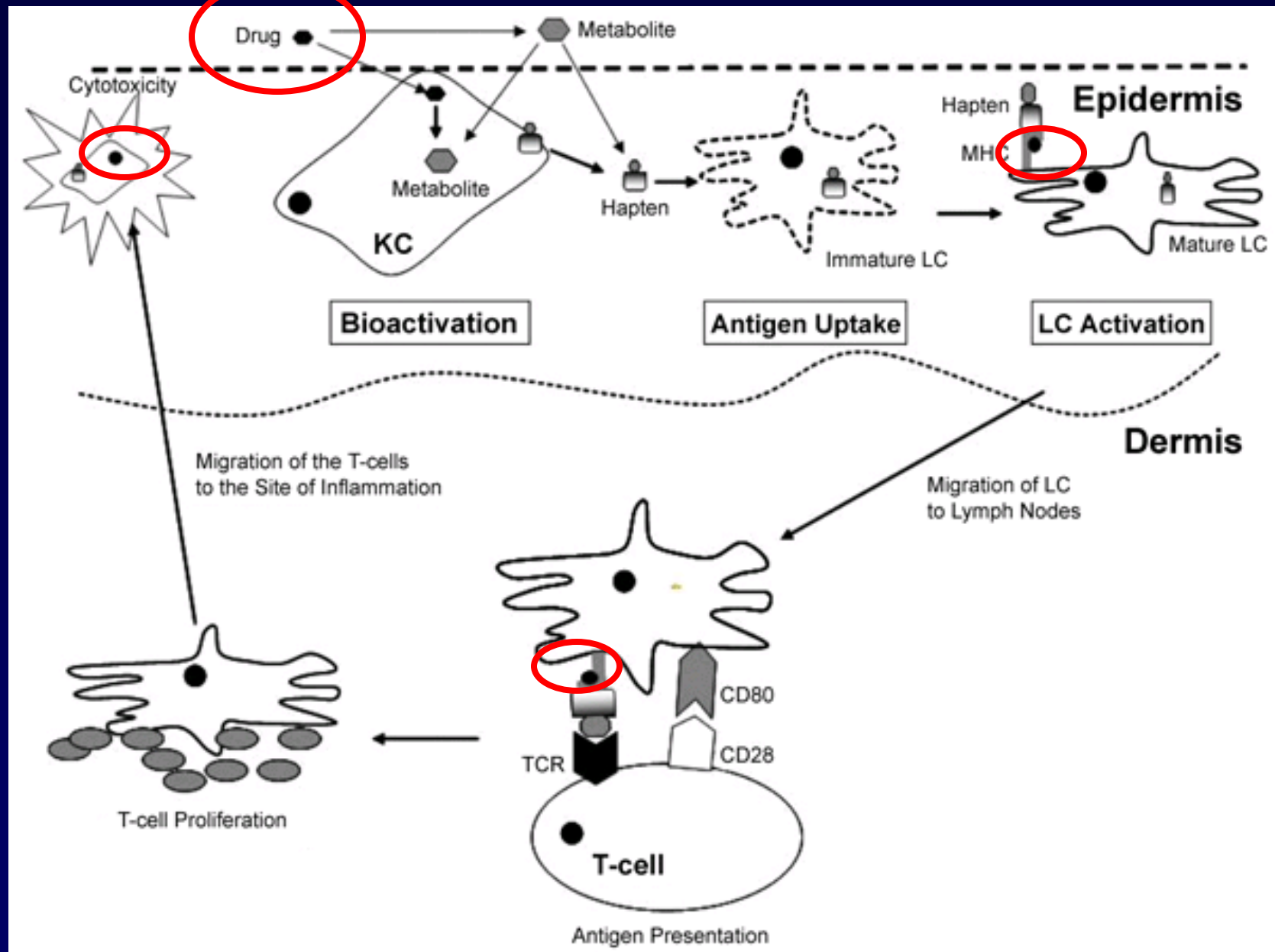


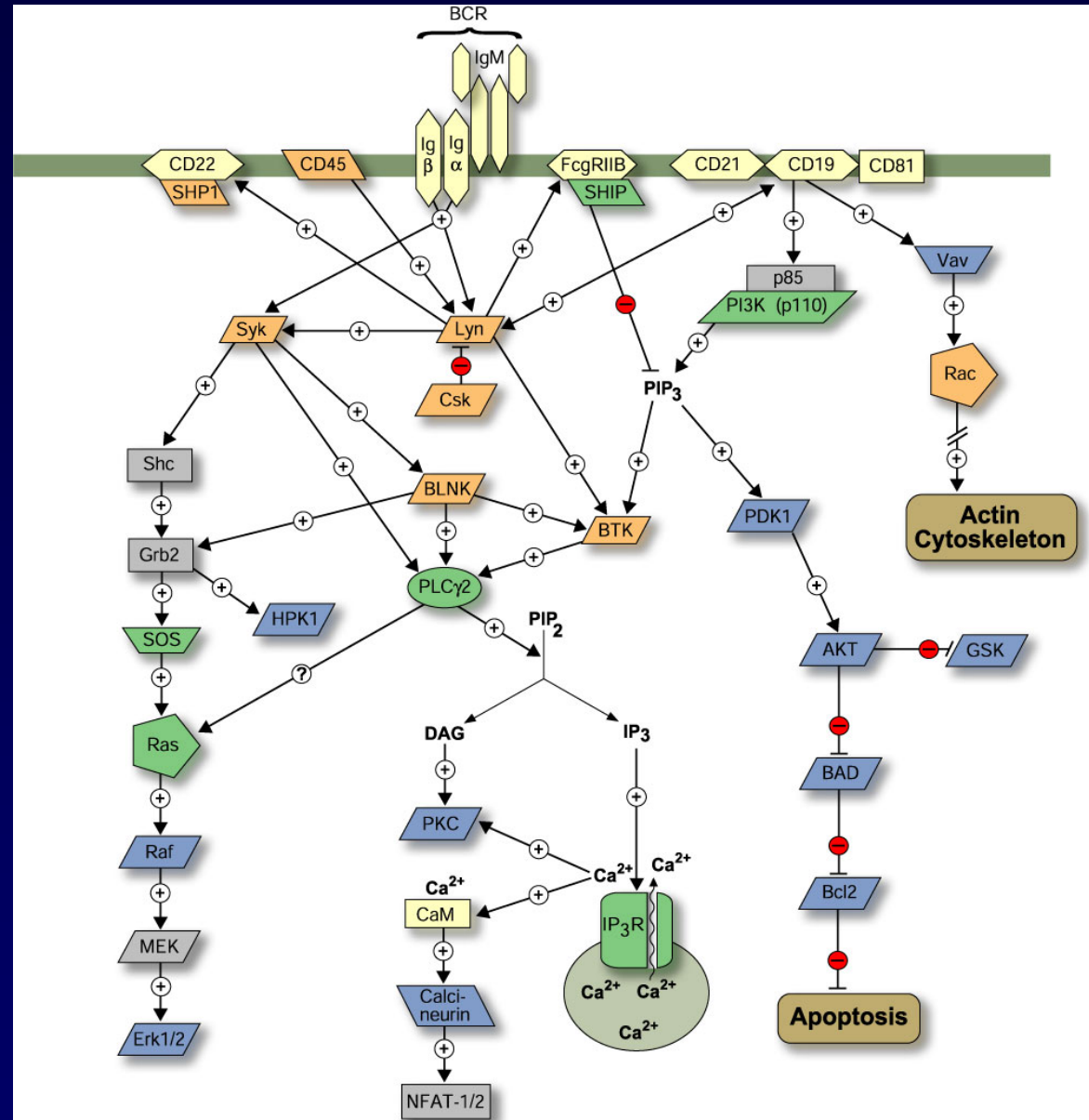
FIG. 2. A scheme showing how a drug might induce a response to unmodified self. The *small open circles* represent self while the *small filled squares* represent the drug-induced determinant to be recognized by the T cell. Otherwise the scheme is identical to that shown in Fig. 1. Based on ideas from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

1) Význam prostorových změn molekul v I.S.



2) Narušení regulací v I.S.

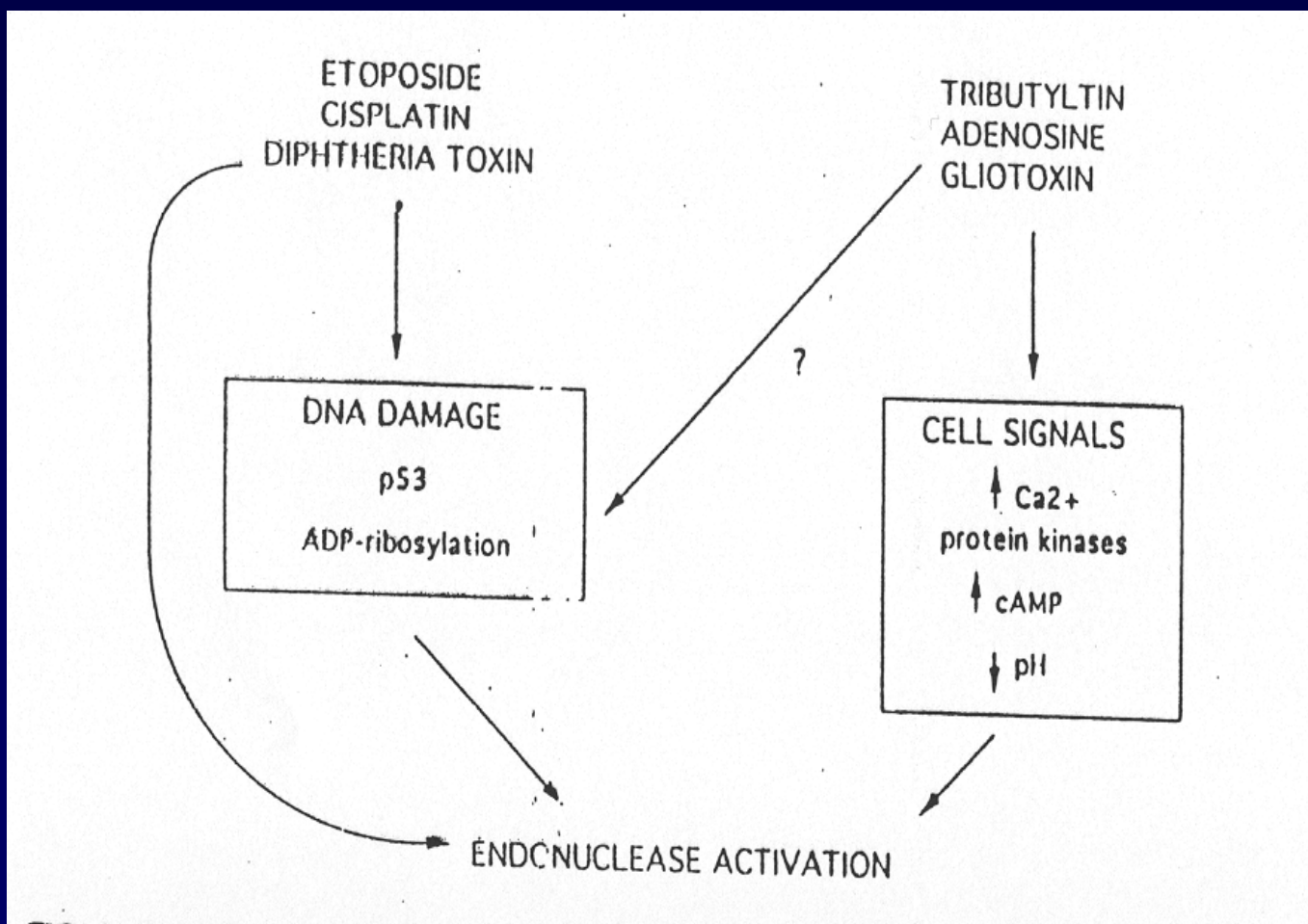
- Regulace založeny na velmi malých změnách (např. nízké koncentrace hormonů, Ca^{2+} ...)
- Zásah do regulačních procesů: velké dopady in vivo
- Složitě a zatím málo prostudované:
Regulace a toxicita: v současnosti velká pozornost



2) Narušení regulací v I.S. - apoptoza

Apoptoza

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



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

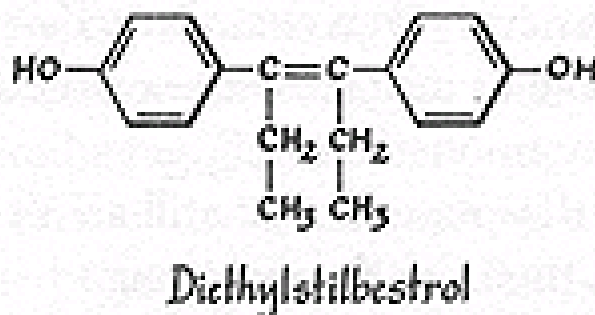
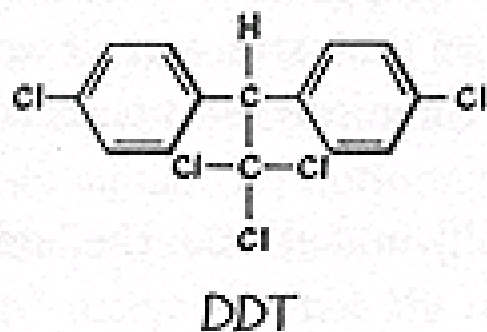
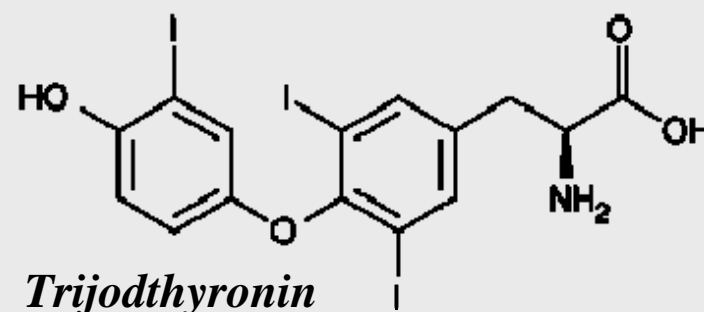
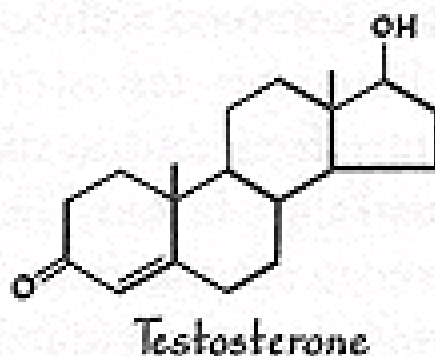
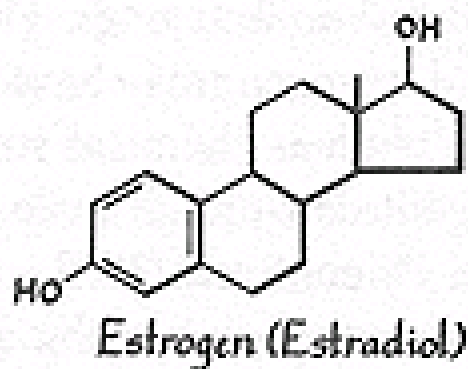
Imunitní systém je pod kontrolou NEUROENDOKRINNÍHO SYSTÉMU

- (mimo jiné) steroidní hormony

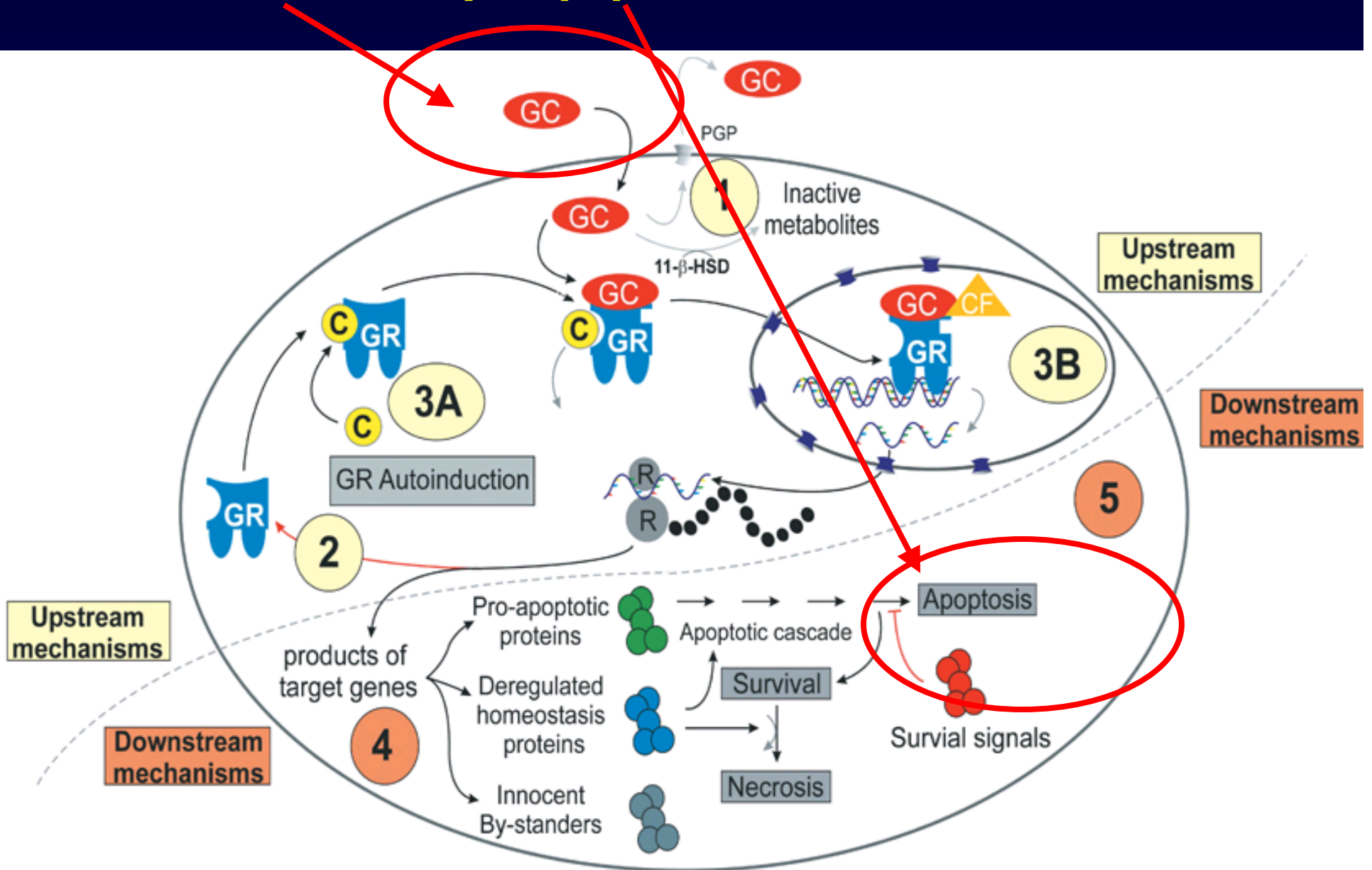
- estrogeny, androgeny, kortikoidy

- interference toxikantů (strukturně „blízké“ ch.l.)

zejm: ve srovnání s proteinovými hormony ...



Glukokortikoidy a apoptoza



Chemikálie a hypersensitivity a autoimmunity

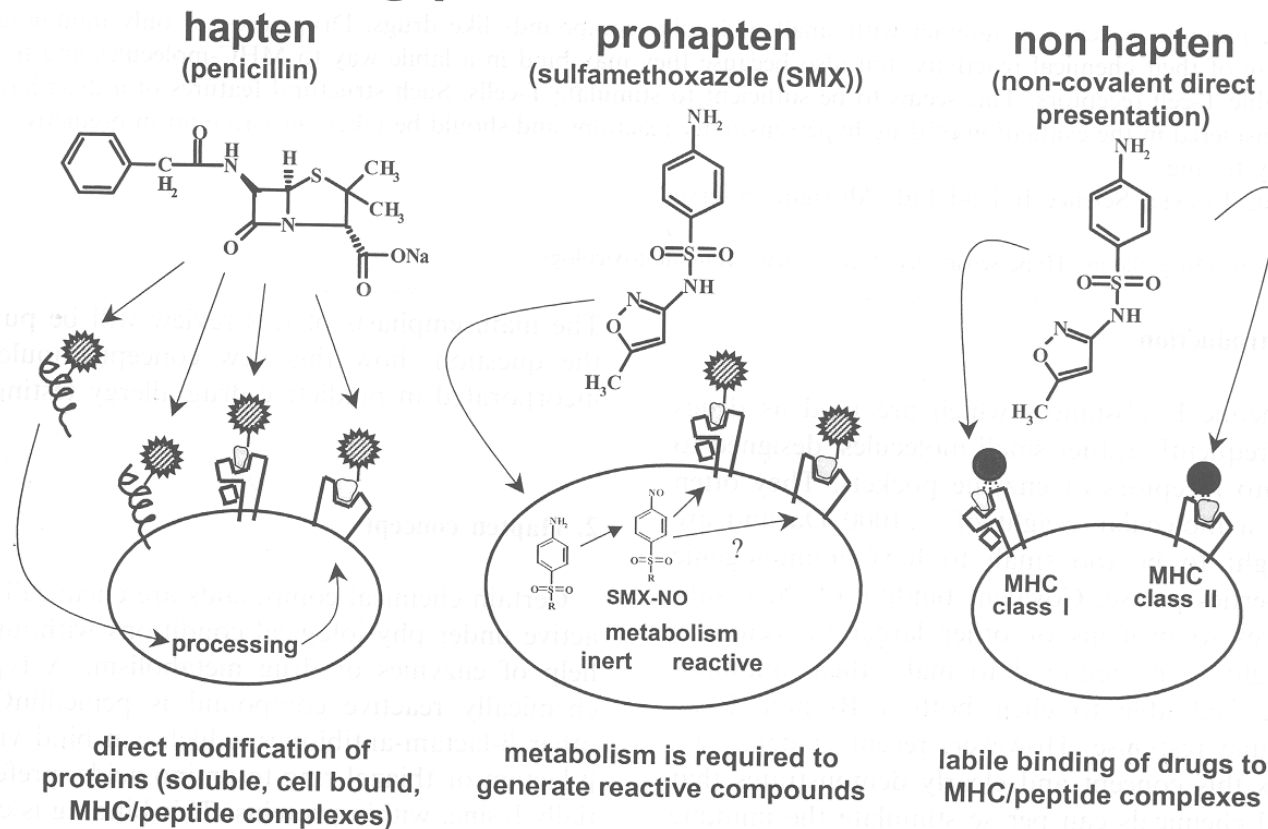
- často podobné mechanismy

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

Pryskyřice, součásti lepidel - ALERGIE

Typ I- rychlá reakce závislá na IgG

- **anhydridy kyselin, polyisokyanaty**

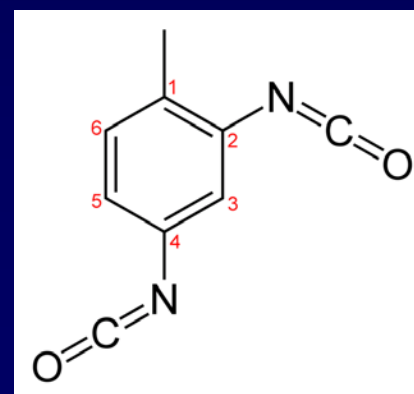
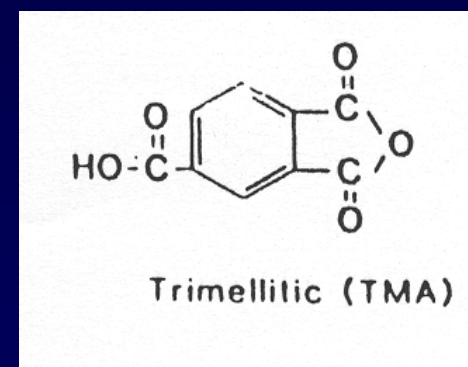
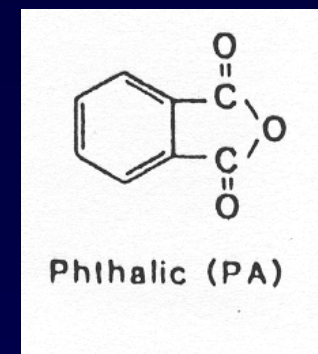
Typ II- vyžad. IgM a IgG + aktivace C

- **anhydrid kyseliny trimelitové (TMA)**

(Typ III- imunonkomplexy - aktivace C)

Typ IV- zpožděná hypersensitivita (DTH)

- **toluen-diisokyanat**



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

Table 1

Drugs definitively associated with drug-related lupus⁺ (a) and other drugs associated with drug-related lupus and currently in use* (b)

(a) *Drugs with drug-related lupus*

Chlorpromazine	Minocycline
Hydralazine	Procainamide
Isoniazid	Quinidine

(b) *Drugs with drug-related lupus and currently in use*

Acebutolol	Metrizamide
Acecaïnide	Minoxidil
Allopurinol	Nalidixic acid
Aminoglutethimide	Nitrofurantoin
Amoproxan	Nomifensine*
Anthiomaline	Oxyphenisatin
Anti-tumor necrosis factor alpha	Oxyprenolol
Atenolol	Para-amino salicylic acid
Benoxaprofen	Penicillamine
Captopril	Penicillin
Carbamazepine	Perazine
Chlorprothixene	Perphenazine
Chlorthalidone	Phenelzine
Cimetidine	Phenopryazone*
Cinnarazine	Phenylbutazone*
Clonidine	Phenylethyacetylurea*
Danazol	Phenytoin

Danazol	Phenytoin
Diclofenac	Practalol*
1,2-Dimethyl-3 hydroxy-pyridine-4-1	Prazosin
Diphenylhydantoin	Primidone
Disopyramide	Prindolol
Enalapril	Promethazine
Estrogens	Propafenone
Ethosuximide	Prophythiouracil
Ethylphenacemide	Propranolol
Gold salts	Psoralen*
Griseofulvin	Pyrazinamide
Guanoxan	Pyridoxine
Ibuprofen	Quinine
Interferon alpha	Reserpine
Interferon gamma	Spiro lactone
Interleukin 2	Streptomycin
Labetalol	Sulindac
Leuprolide acetate	Sulfadimethoxine
Levodopa	Sulfamethoxy pyridazine
Levomeprazole	Sulfasalazine
Lithium carbonate	Tetracyclines
Lovastatin	Tetrazine
Mephenytoin	Thionamide*
Methimazole	Thioridazine
Methysergide*	Timolol eyedrops
Methylthiouracil*	Tolazamide
Metoprolol	Tolmetin
	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
thiomocoviny ...

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

Chemical	Reference	Observation
Occupational VC	Lange et al. (1) Ward et al. (5) Black et al. (12)	Skin sclerosis Lung fibrosis Nervous system paresthesia Vessels—capillary Inflammation, intimal fibrosis Thrombocytopenia Symptoms—fatigue, cold burning pain, emotional instability, loss of libido, impotence Autoantibodies—not detected
Tetrachloroethylene	Sparrow (70)	19-Year-old male dry cleaner, 4 years, elevated ANA titers, systemic sclerosis
CE	Reinl (11)	24-Year-old woman, degreasing—scleroderma
Solvents	Yamakage and Ishikawa (14)	7/9 Patients in Japan—Raynaud's phenomenon, sclerosis; 6 had lung fibrosis
Solvents, toluene, xylene, white spirit	Walder (12, 13)	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)	Scleroderma in 8/9 manufacturing workers
TCE	Lockey et al. (15)	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

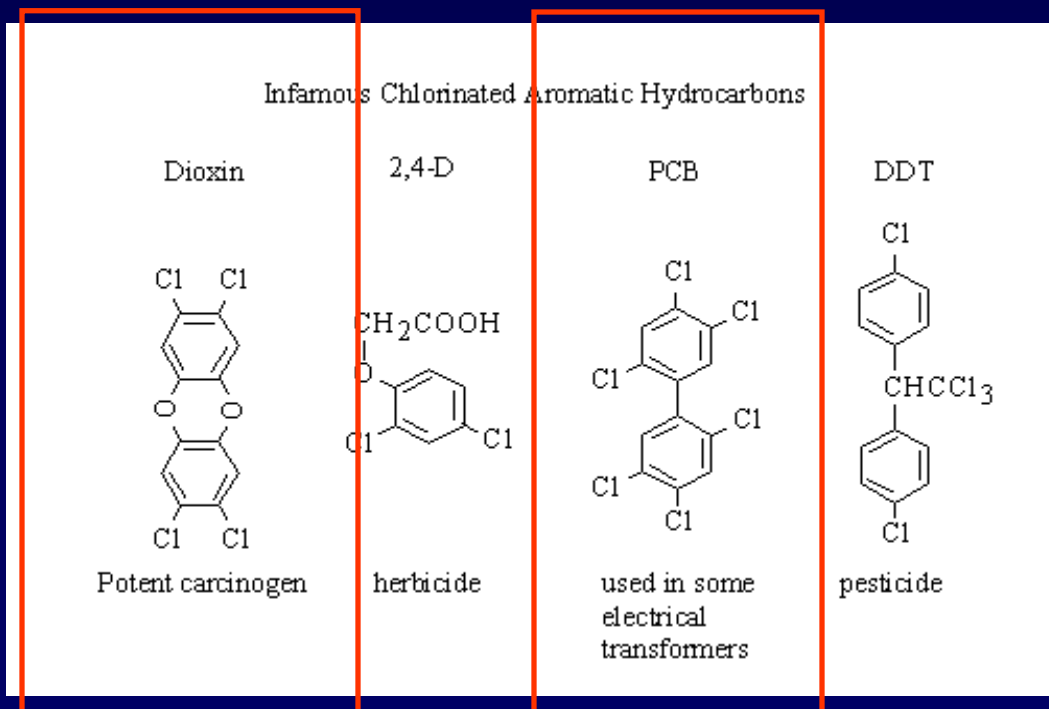
Polychlorované dibenzo-p-dioxiny a furany (PCDD/Fs)

- vedlejší produkty spalování

Polychlorované bifenyly (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

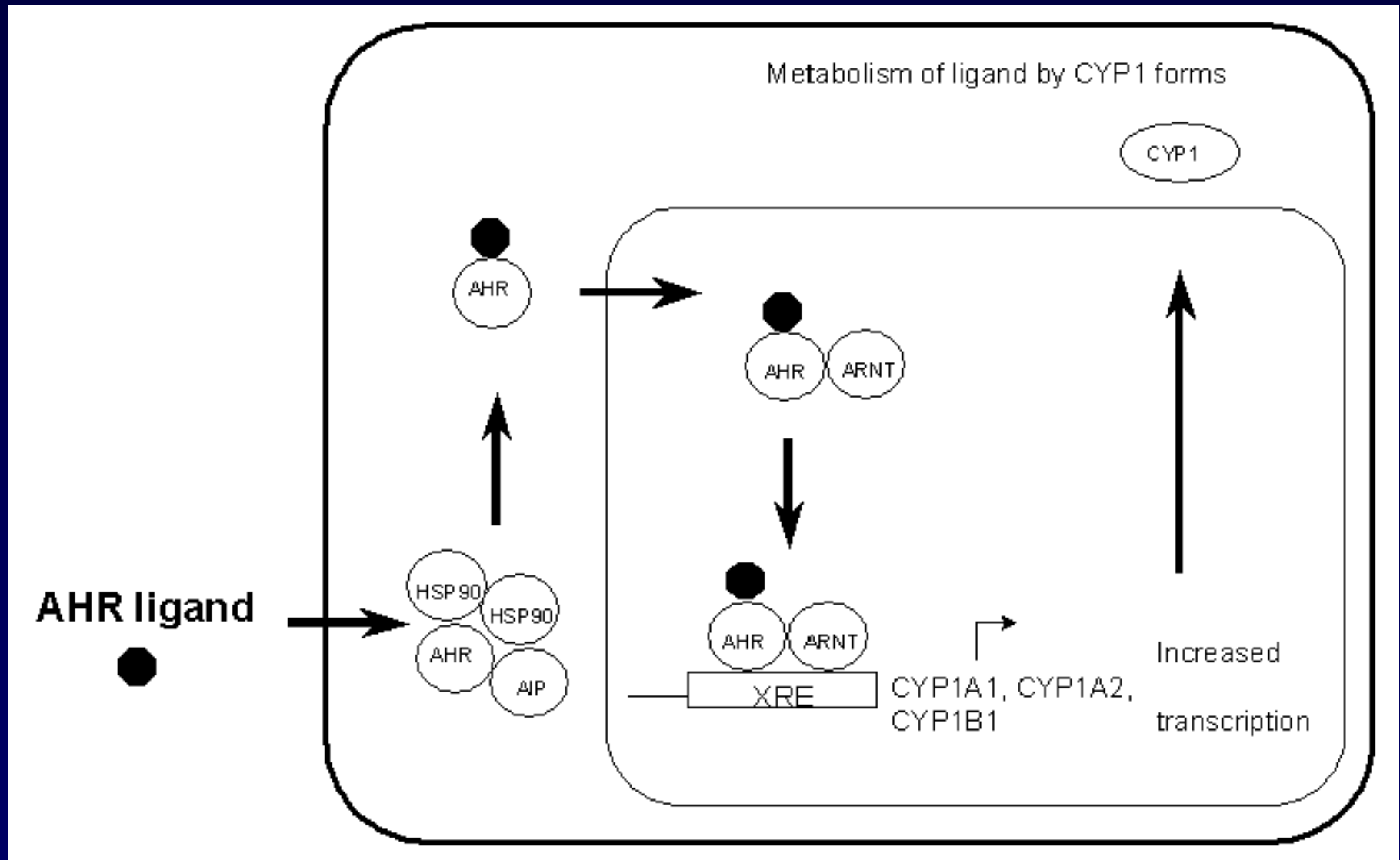
Dioxiny, furany, bifenyly působí přes AhR

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

Funkce AhR jako transkripčního faktoru



Imunotoxicita po aktivaci AhR (1)

- prenatální toxicita pro Thymus

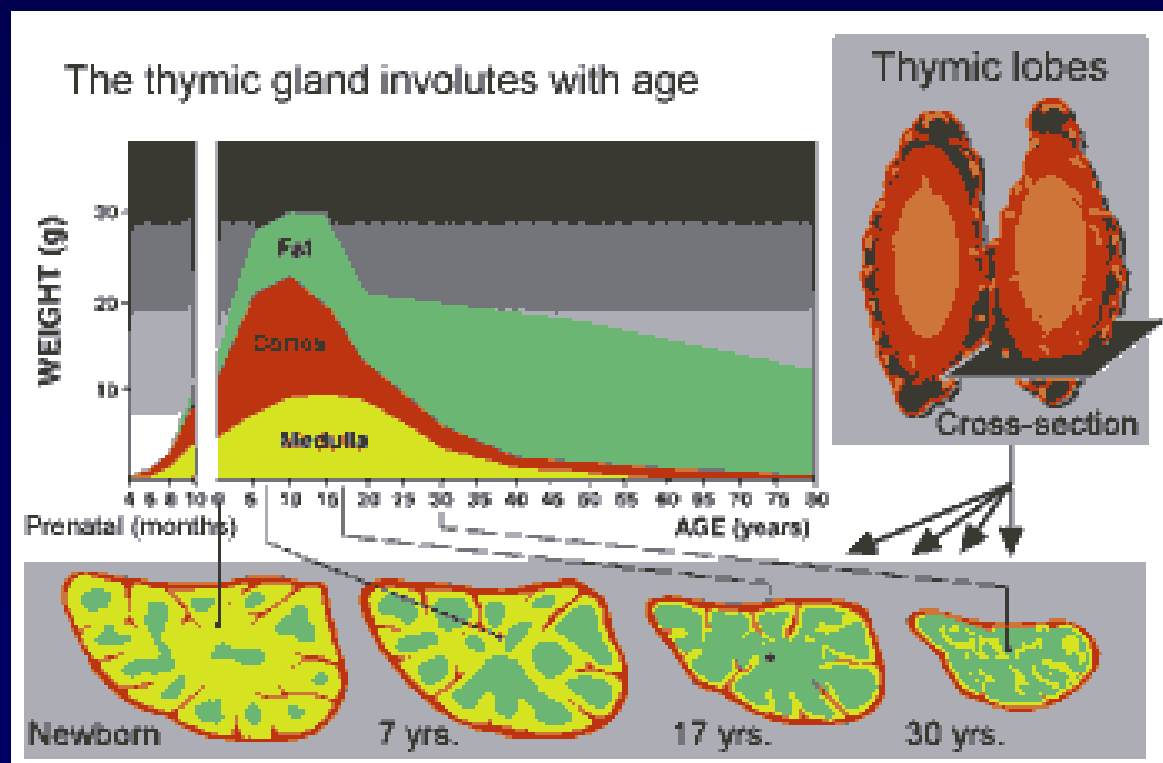
AhR ve vysokých koncentracích v játrech (detoxifikace) a brzlíku (?)

- 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 myší s i bez AhR

(experimenty s AhR knock-out kmeny)

ALE: zvýšená citlivost v přítomnosti AhR

př. Suprese Ab proti SRBC

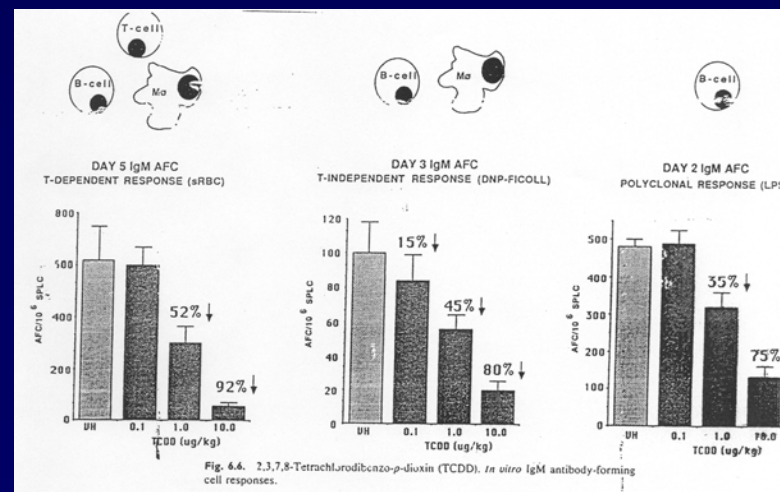
ID50 AhR (+) 0.54 ug/kg

AhR (-) 7.5 ug/kg

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

Pro připomenutí ...

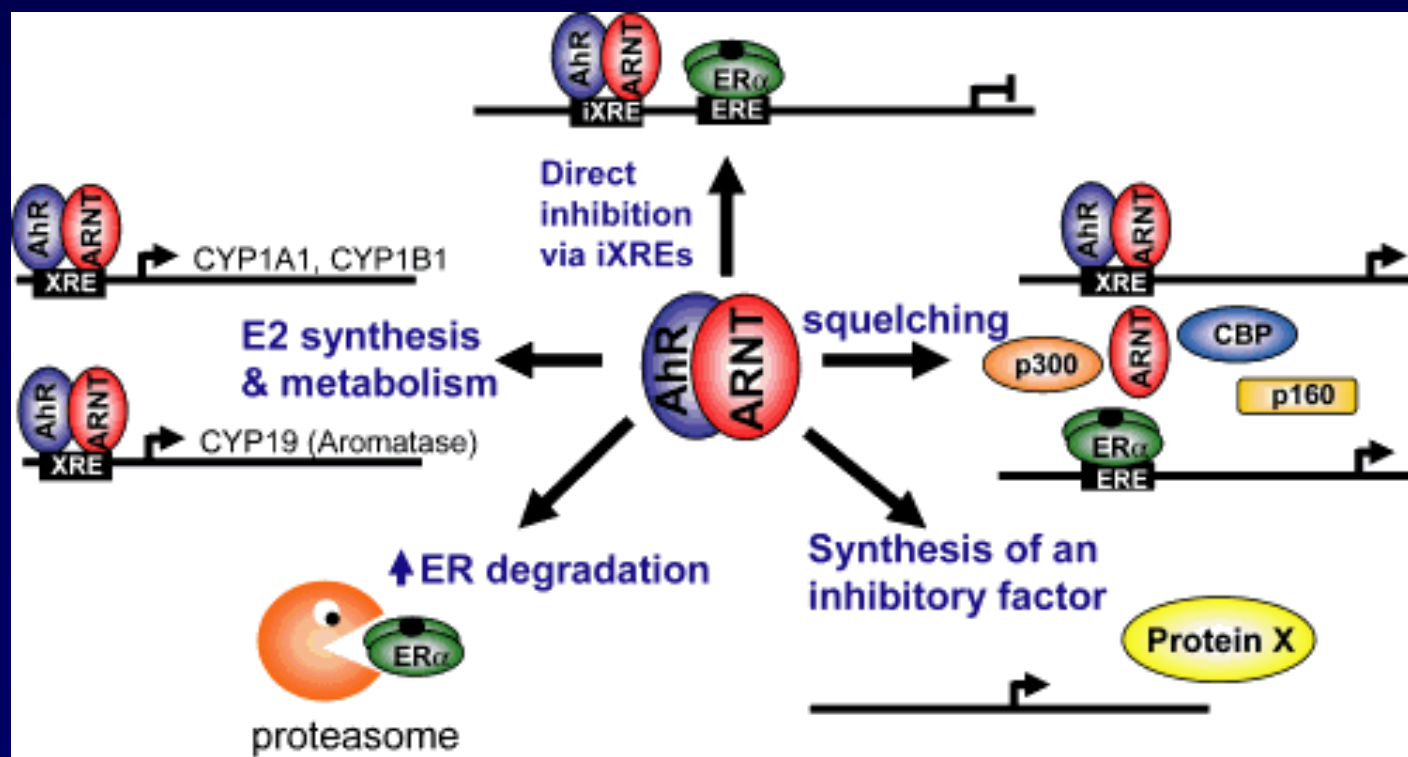
TCDD – toxicita zejména pro B-buňky



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

Působení na edokrinní 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 ...)



Cross-talk
AhR vs. ER

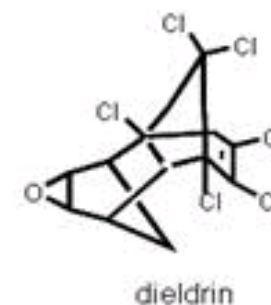
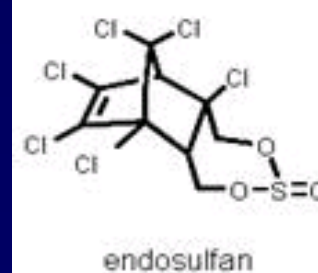
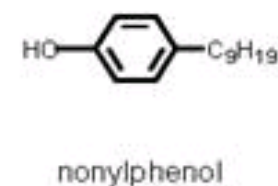
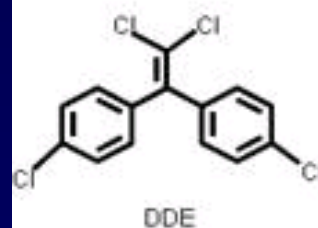
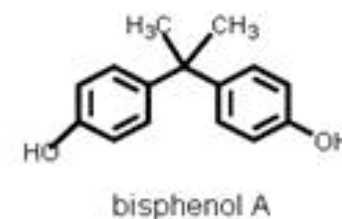
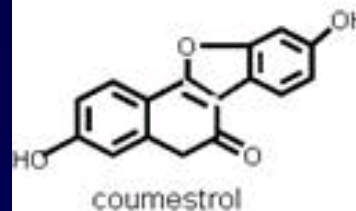
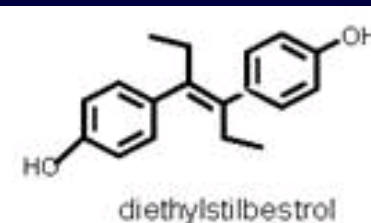
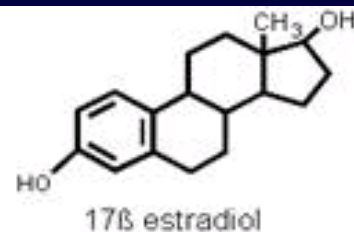
Hlavní imunotoxické látky

Syntetické xenoestrogeny

Xenoestrogeny

Syntetické látky aktivující ER

- řada: součást antikonce
- mnoho látek syntetizovaných za jiným účelem (pesticidy, detergenty...)



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

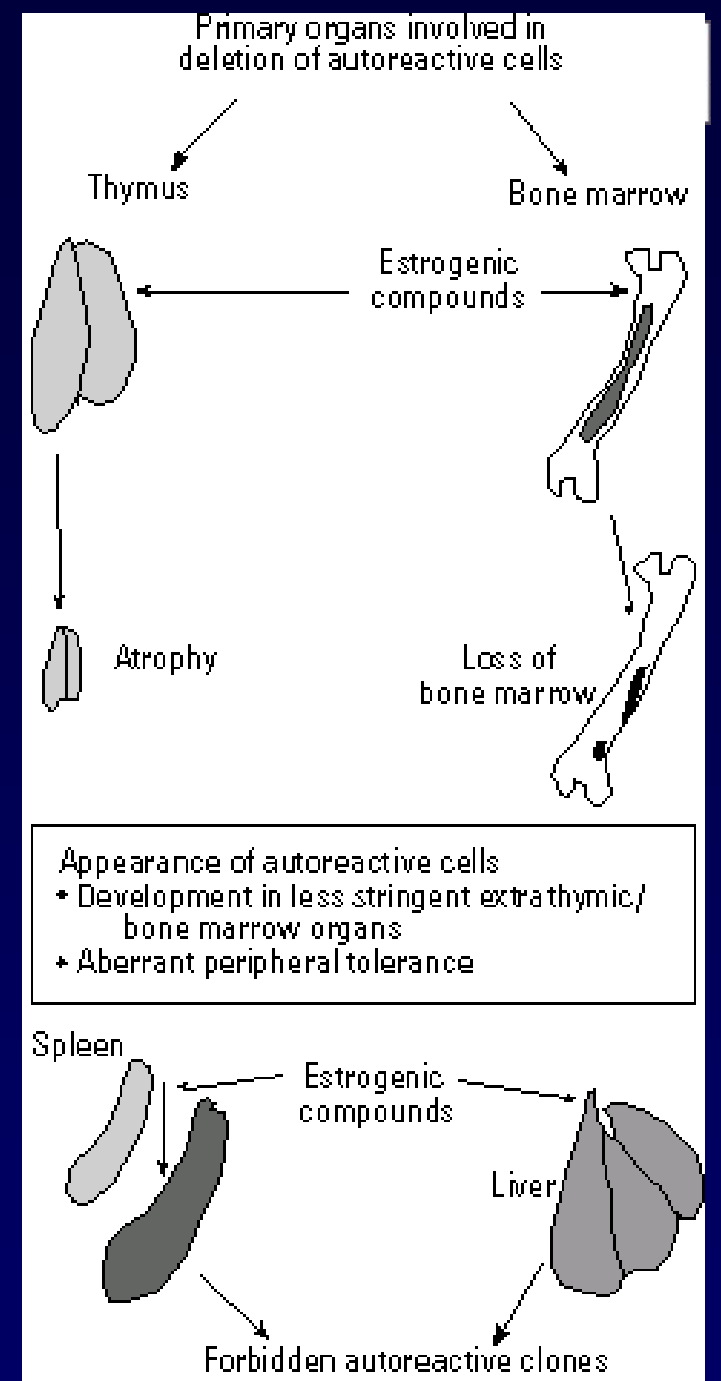
- ↓ Proliferative response to T-cell stimulants
- Unresponsive to activation signals for rescue from apoptosis
- ↓ CD69 expression after T-cell stimulation
- ↑ IFN- γ at protein and mRNA levels

Dampened NK cell activity

Increased granulocytes

- ↑ Ly6G⁺ (Gr-1)

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



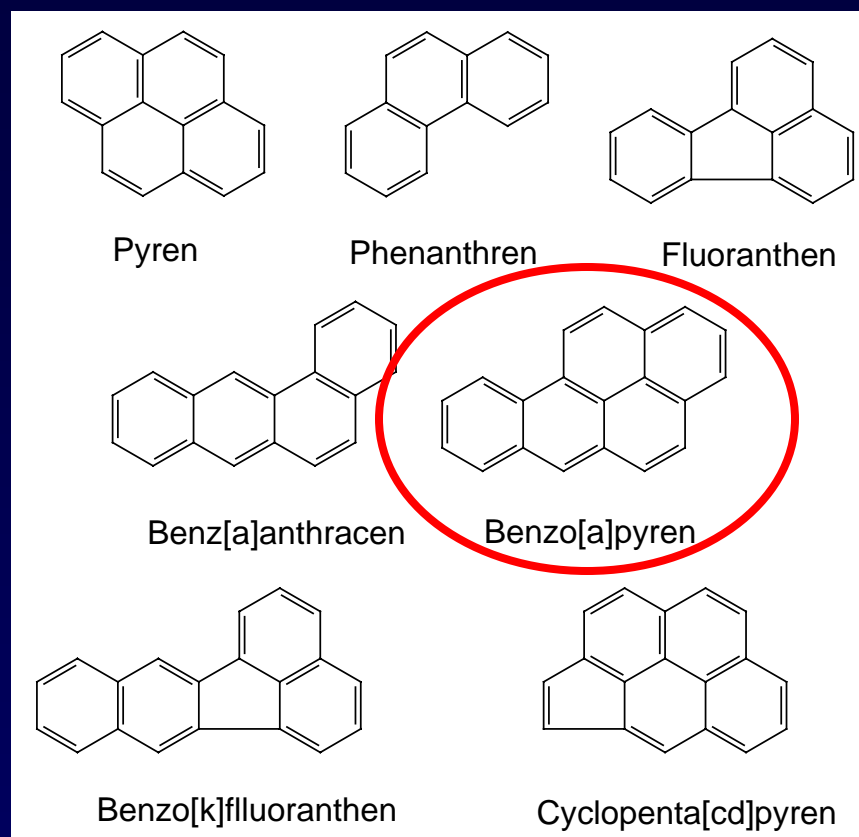
Hlavní imunotoxické látky

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

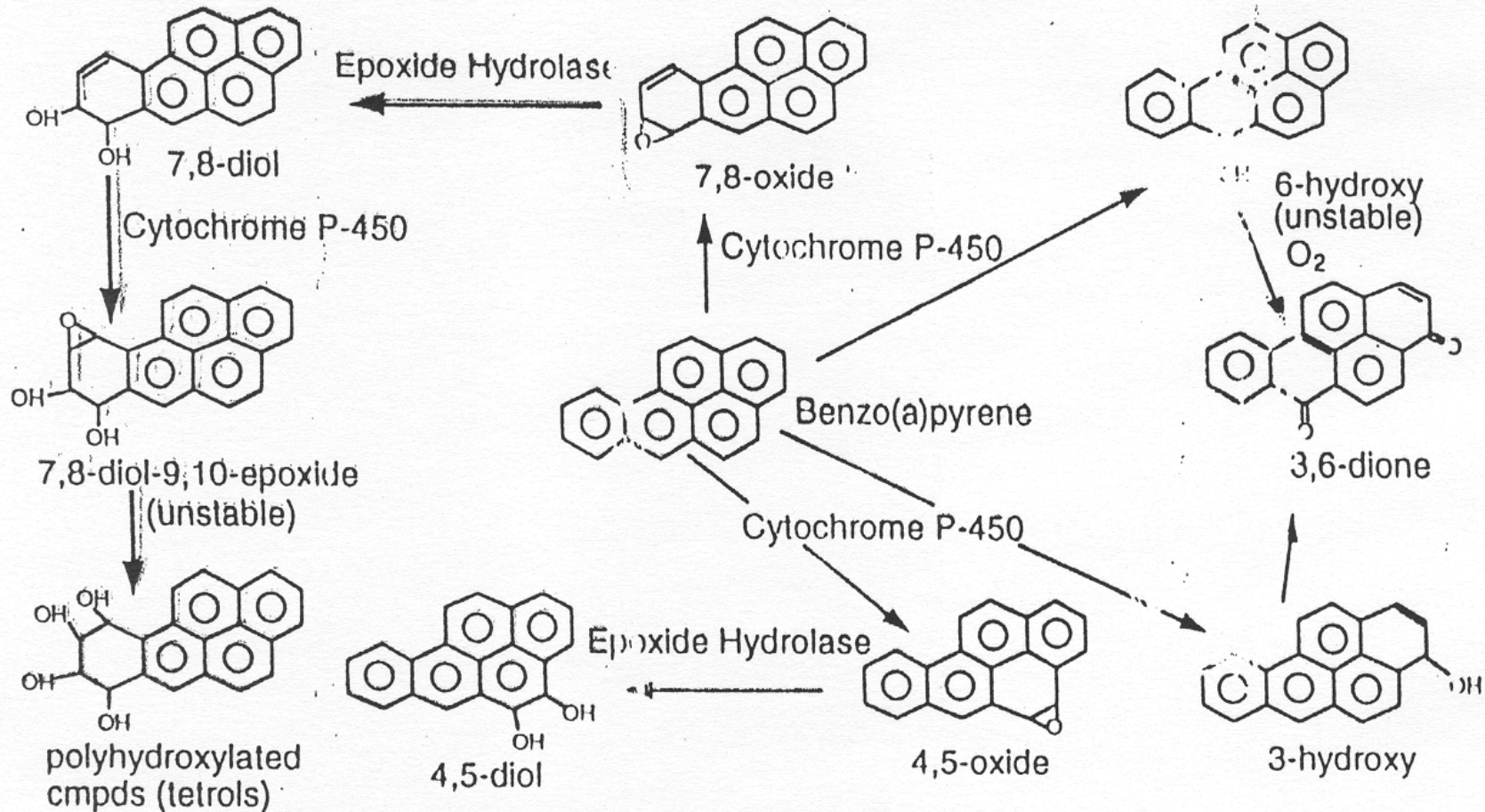


FIG. 1. Metabolism scheme of BaP.

Působení PAHs na imunitní systém

Některé efekty podobné s PCBs, PCDD/Fs

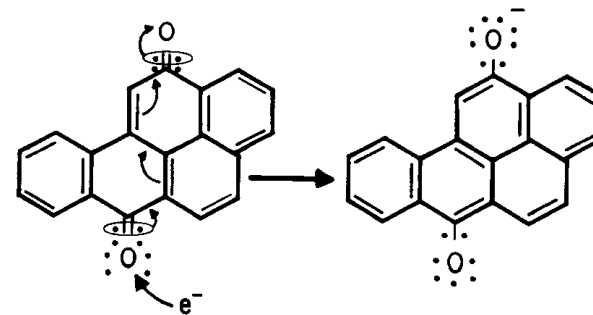
- planární struktury (PAHs jsou méně persistentní: degradace)
- toxicita **závislá na AhR**

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



Scheme 5.1. Formation of 6-phenoxy radical from benzo[a]pyrene-6,12-quinone (see Chapter 3).

- **UV-B jako imunotoxikant**
- **fotoaktivace
imunotoxikantů**

UV-B

= Karcinogen

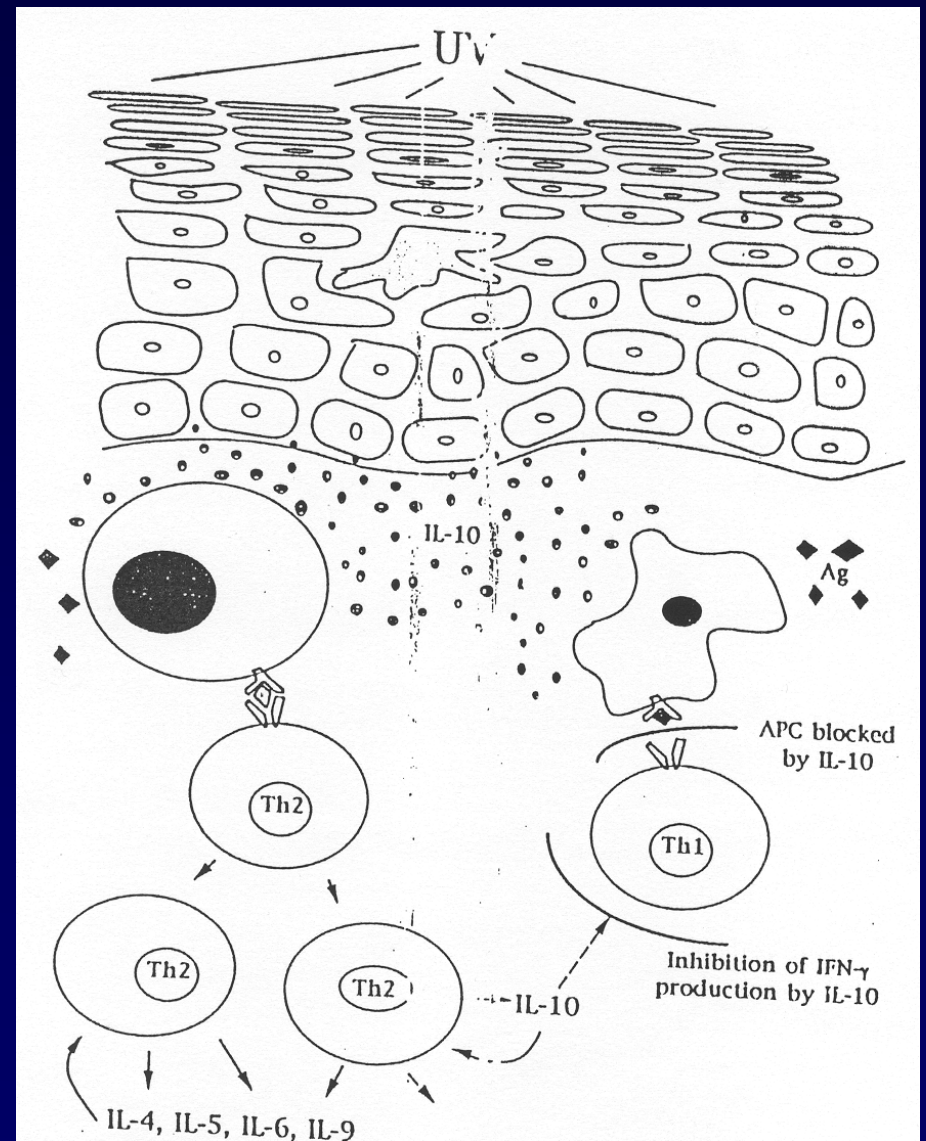
= Imunosupresant

Lokální imunosuprese

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

Systemová imunosuprese

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

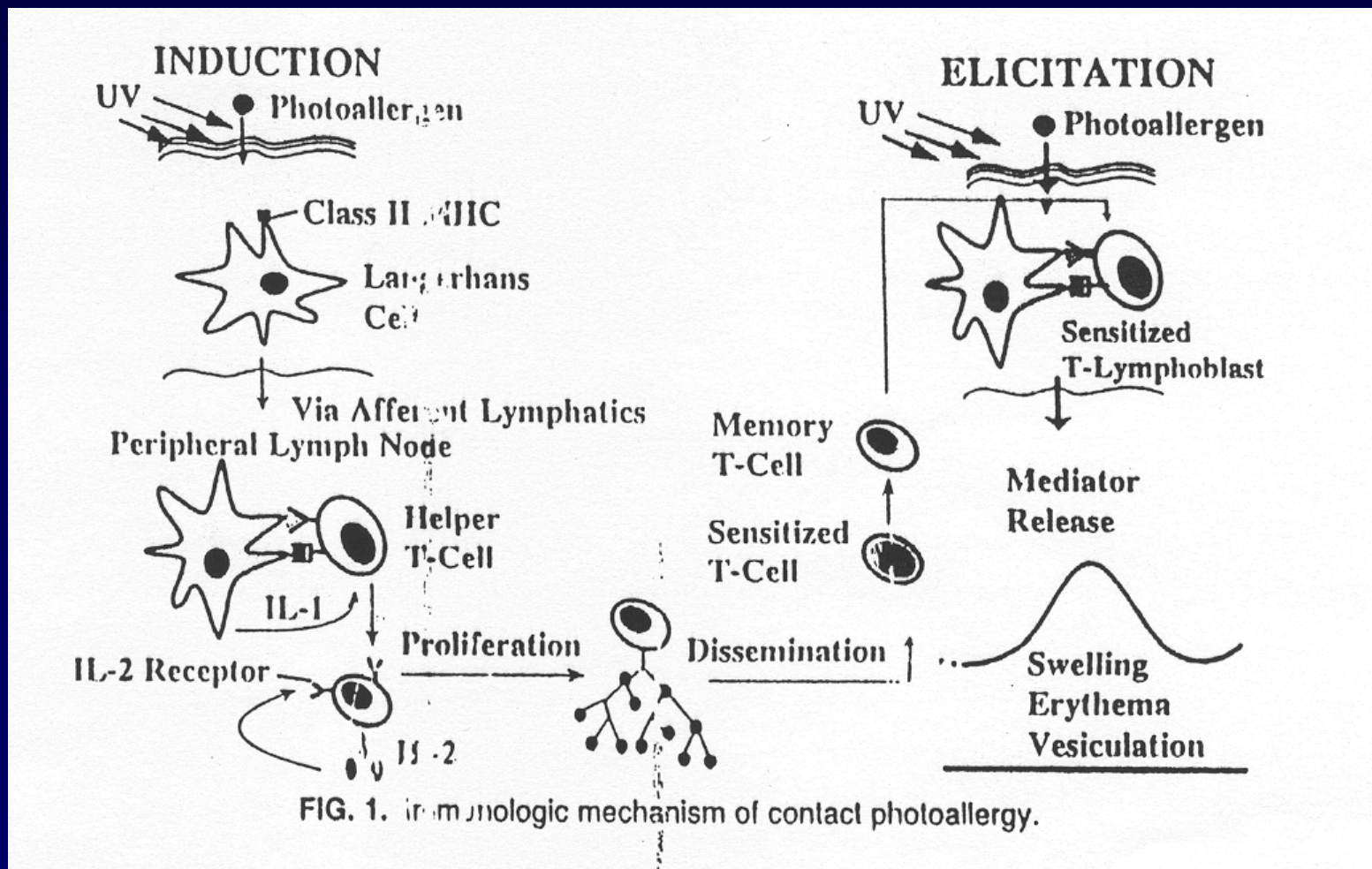


Fotoaktivace alergenů

Kontaktní fotoalergie

: obdoba hypersensitivit po metabolické aktivaci

: fotoaktivace látek - po působení světla UV



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',-Tribromocarbanilide (TCC)
Hexachlorophene
Bithionol
Fentichlor
Fragrances
Musk ambrettolide
6-Methylcoumarin
Plant derivatives
Balsam of Peru
Wood mixture
Lichen mixture
Sunscreens
p-Aminobenzoic acid (PABA)
Octyl dimethyl PABA
Oxybenzones
Butyl methoxydibenzoylmethane
Drugs
Sulfanilamide
Chlorpromazine
Promethazine

Hlavní imunotoxické látky

Zástupci (těžkých) kovů

Olovo

Obecná toxicita = nefrotoxicita, CNS a hemopesa

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 transdukce
 - (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)	<i>Salmonella typhimurium</i>	Pb-nitrate, daily 30 d, 100–250 µg ip	10-fold ↓ in LD ₅₀ for bacterial challenge	28
Mouse (C: 1, ♂)	Encephalomyocarditis virus	Pb-acetate, 2 wk 10–50 mM, drinking H ₂ O	↑ Incidence and rate of lethality	29,30
Mouse (CB: 1, ♀)	<i>Listeria monocytogenes</i>	Pb-acetate, 2 wk 0.4–10 mM, drinking H ₂ O	↑ Incidence and rate of lethality	31,32
Rat (Charles River, ♂)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus epidermis</i>	Pb-acetate, 2 mg/100 g body weight iv	↑ Mortality	33
Rat (Sprague-Dawley, ♀)	Endotoxin, gram-negative species	Pb-acetate, 1–3 mg/100 g body weight iv	10 ⁵ -fold ↑ in lethality to endotoxemia	34
Rat (Sprague-Dawley, ♂)	Endotoxin (<i>E. coli</i>)	Pb-acetate, 2 mg/100 g body weight iv	10 ³ -fold ↑ in lethality to endotoxemia	35
Rat (Charles River, ♂)	Endotoxin, (<i>Salmonella enteriditis</i>)	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 ₂ 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)

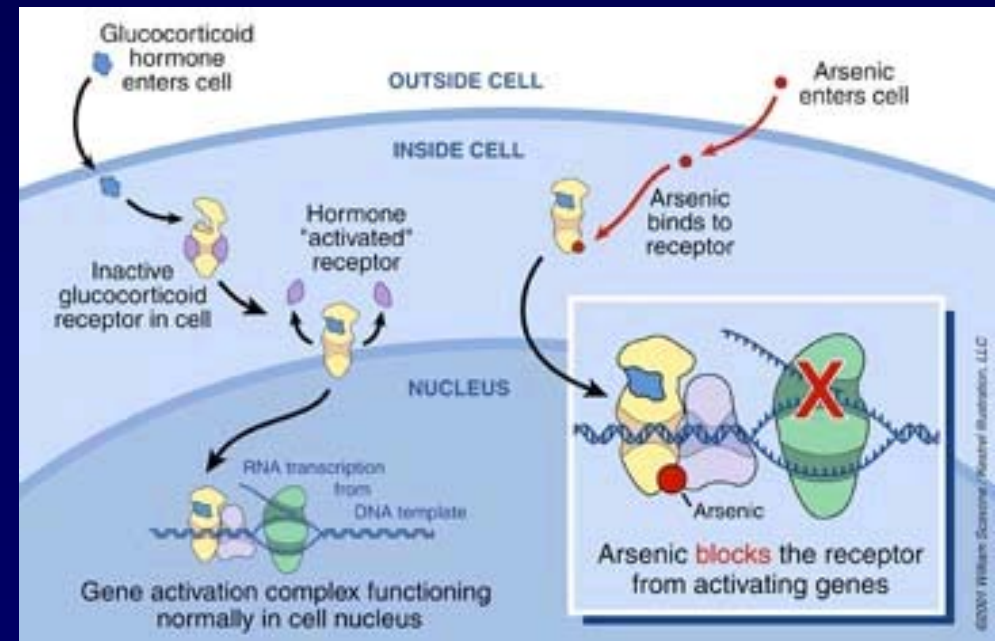
Imunotoxicita

- vzrůst mortality u řady infekcí
a vzrůst incidence nádorů

- **inhibice NK a Tc (CTL)**

= imunotoxicita mechanizmem karcinogenity!

- další efekty: **ovlivnění signálování kortikoidů**



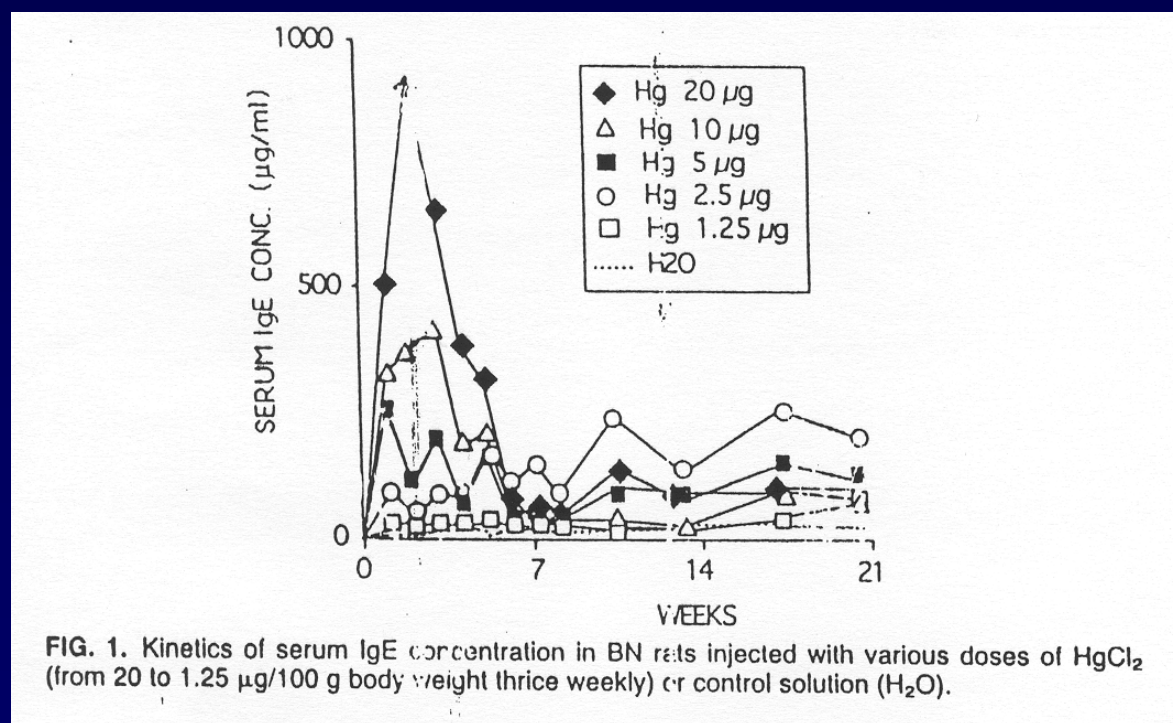
Rtuť

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**

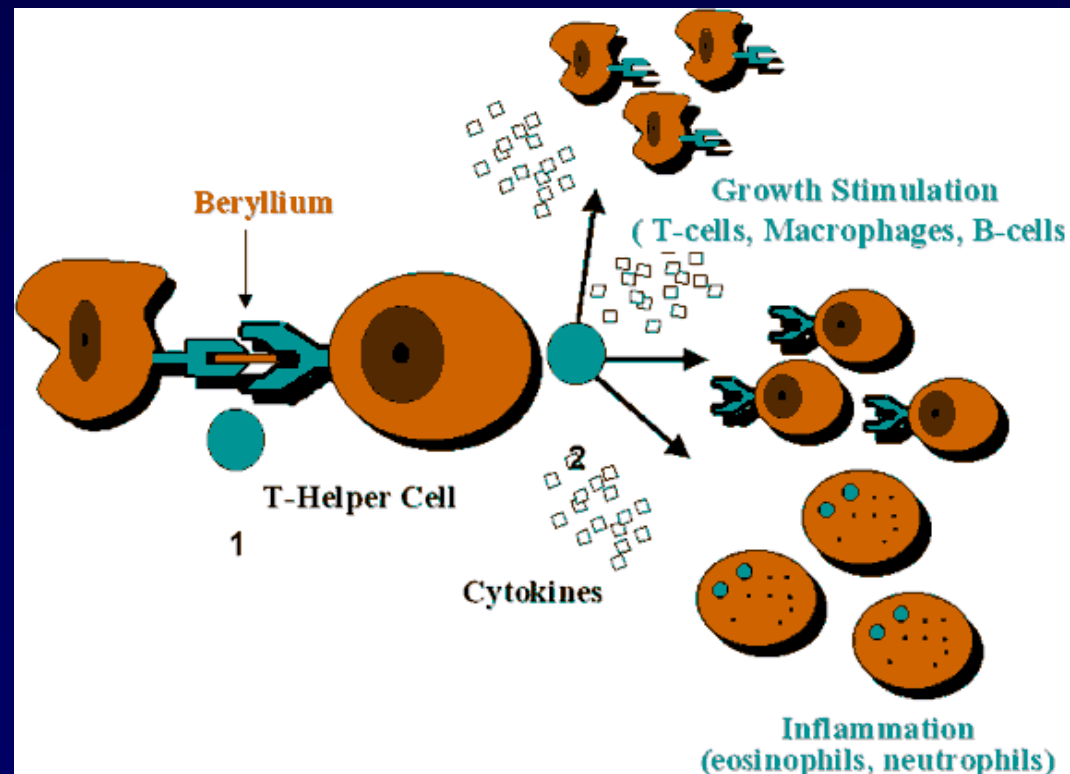


Berilium

- 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)

TABLE 3. Examples of inhaled metallic salts known to cause pulmonary reactions (114-116)

Metal salt	Sources of exposure	Injury produced
Aluminum	Aluminum smelting	Potroom 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 manufacture, especially tungsten carbide catalyst	Acute inhalation can cause pulmonary edema; chronic exposure may cause interstitial fibrosis, asthma
Copper sulfate	Vineyard sprayers	Patchy pneumonitis
Manganese dioxide	Chemical, battery manufacturing	Parenchymal injury
Nickel carbonyl/sulfate	Metal alloys, electroplating, welding	Pulmonary edema, asthma
Chloroplatinum	Mining and metallurgical industries, as a catalyst in the chemical industry, in catalytic converters	Asthma
Selenium hydrochloride	Metal industry, paints, glass production	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, pavement 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

- umrtnost myší 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: hypersensitivity
- efekty na buněčnou imunitu (T-b., NK ...)

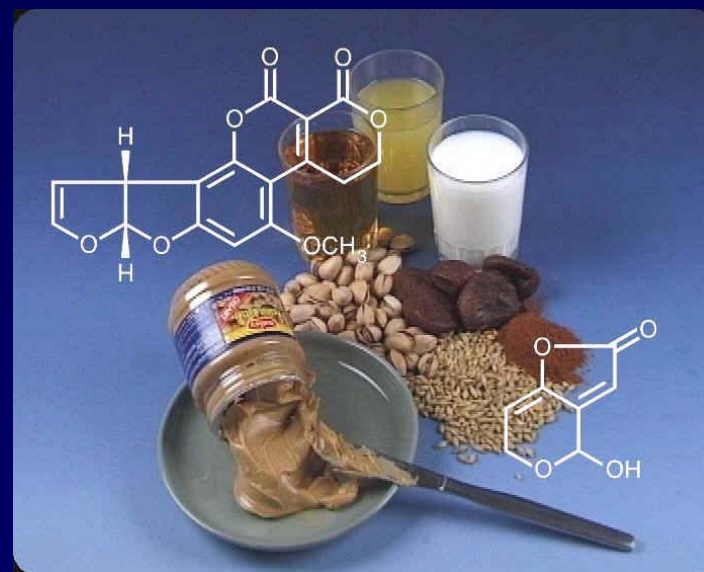
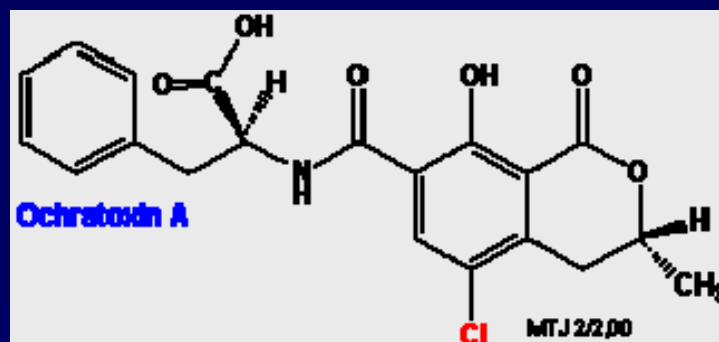
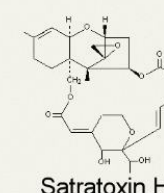
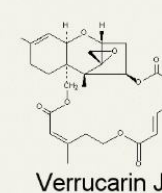
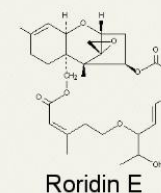
Trichotheceny

- 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)

Macrocyclic Trichothecenes



PESTICIDY

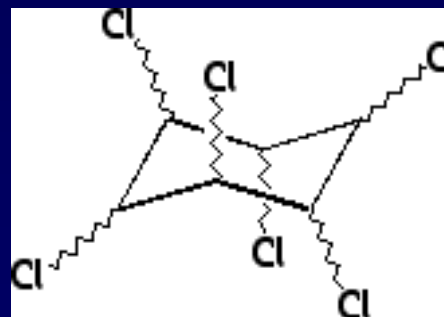
Široká skupina látek (*OCPs, organofosfáty, různé třídy herbicidů...*)

- 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-hexachlorocyklohexan*
- velmi variabilní studie na imunotoxicitu
 - jiné typy toxicity (karcinogenita)



PESTICIDY

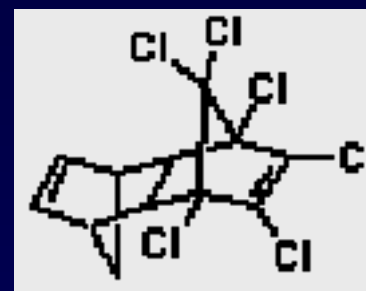
Organochlorové pesticidy

Aldrin / Dieldrin / Endrin / Chlordan / Heptachlor

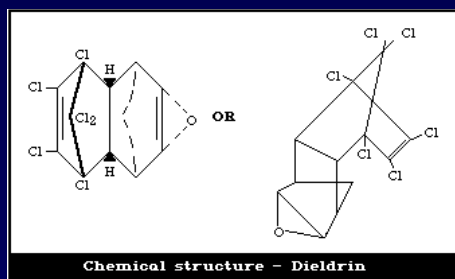
Nejvýznamnější efekty u MF

- inhib. fagocytozy a produkce NO
- potvrzeno i v epidemiologických studiích

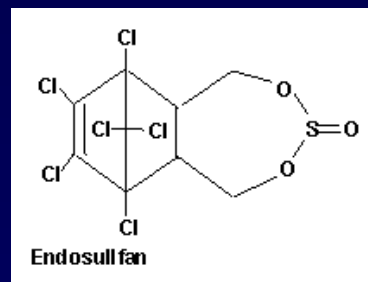
Aldrin



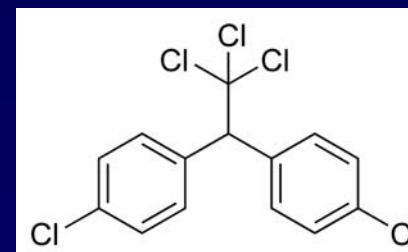
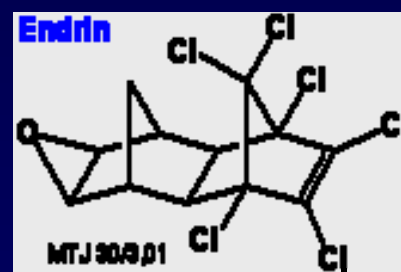
Dieldrin



Endosulfan



Endrin



DDT

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

PESTICIDY

Velmi široké označení - různé chemické vlastnosti / toxicita

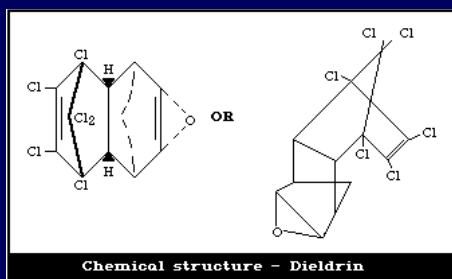
1) Organochlorové pesticidy

Aldrin / Dieldrin / Endrin / Chlordan / Heptachlor

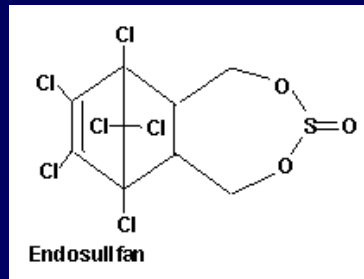
Nejvýznamnější efekty u MF

- inhib. fagocytozy a produkce NO
- potvrzeno i v epidemiologických studiích

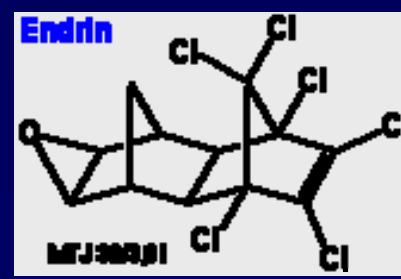
Dieldrin



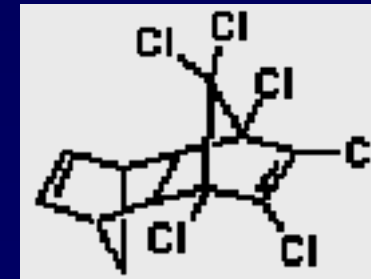
Endosulfan



Endrin



Aldrin

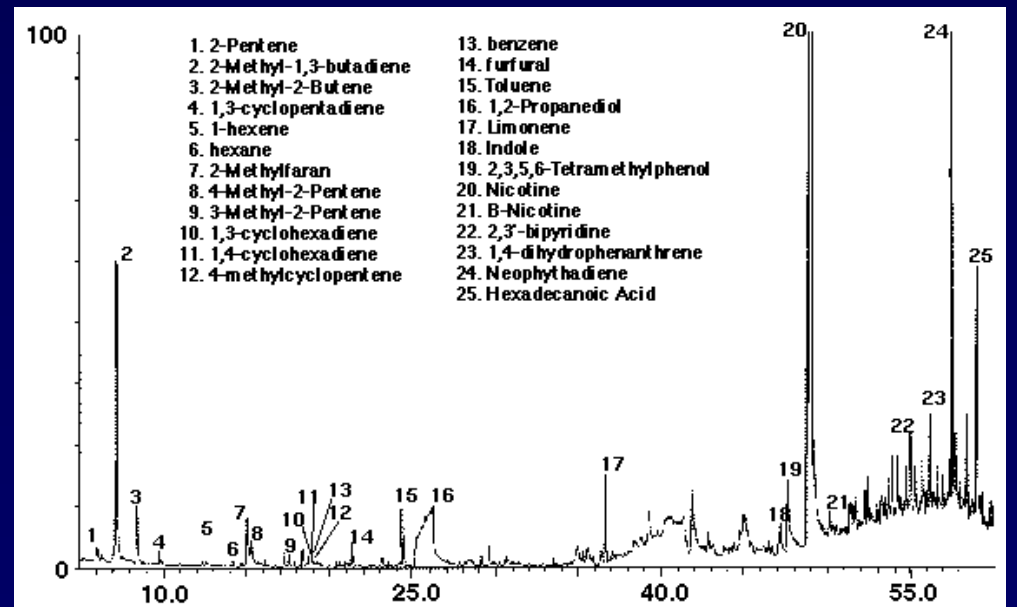


Cigaretový kouř

- více než 4000 látek (CO / CO₂ / nikotin / PAHs, N-nitrosoaminy)
- pasivní kouření: nižší teplota - více PAHs (!!!)
- DNA-adukty / 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 vakcíny)
(ALE: kouření - menší riziko alergií)



Plynné polutanty (O_3 / NO_x / SO_x / prach)



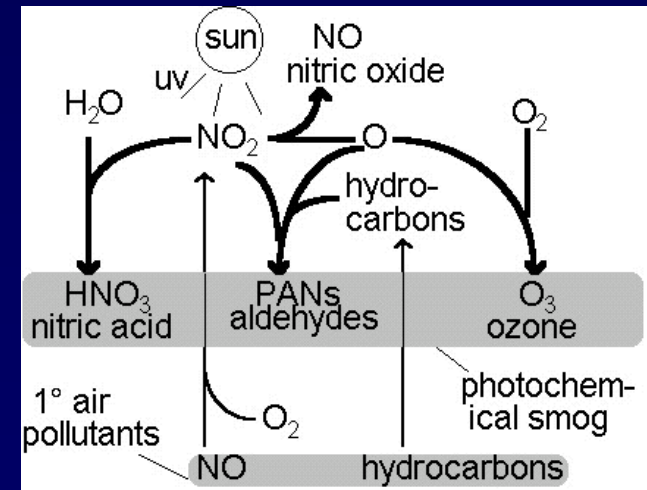
Základní a nejvýznamnější kontaminaty ve vzduchu
- spalování, součást smogu (smoke & fog)

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

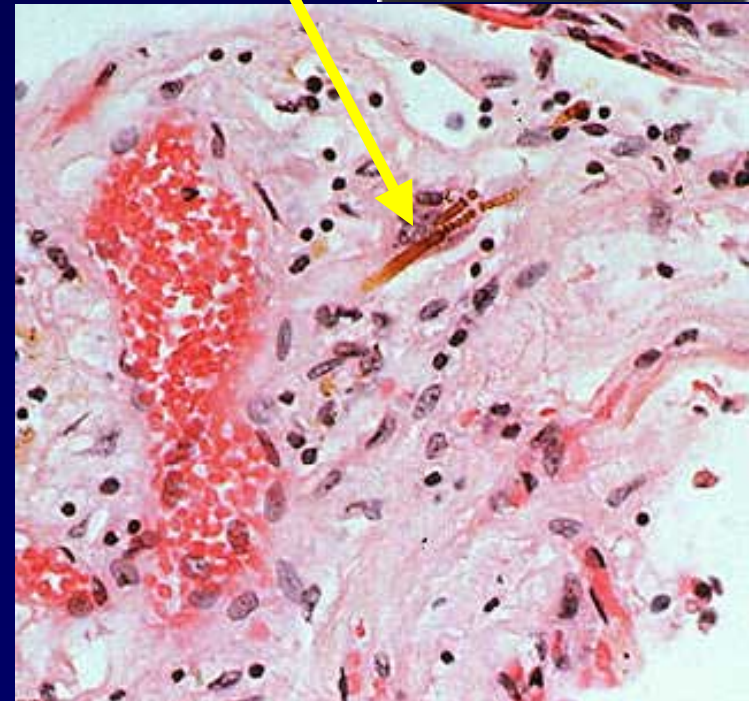
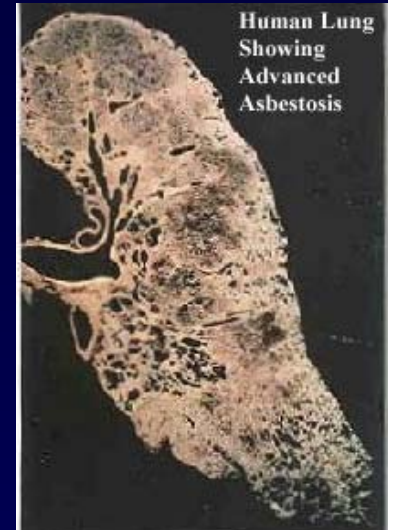


Karcinogenita spojená s imunomodulací

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

Další účinky na I.S.

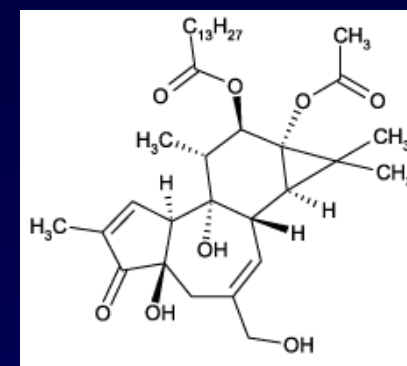
- **pokles počtů inhibičních CD8**
T-bb (*souvislost s nádory ?*)
- stimulace B-b. (**autoprotilátky**)



Další významné imunotoxické látky

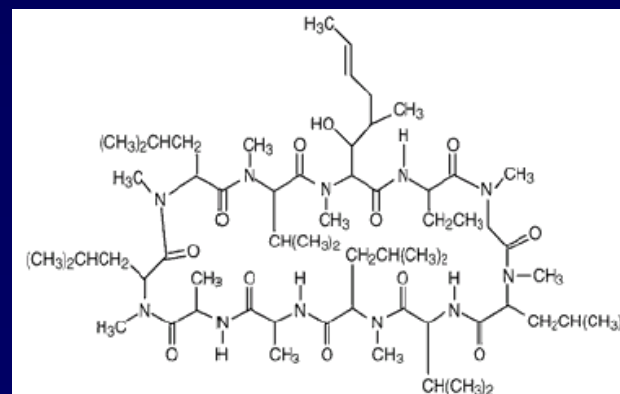
Promotory karcinogeneze

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



Cyklosporin B

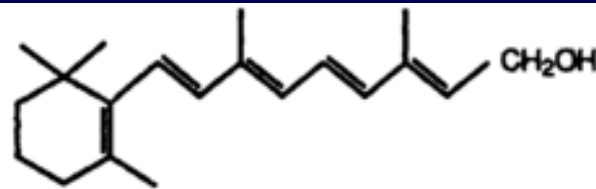
- produkován půdními houbami
- **velmi účinný imunosupresant** - inhibice T-b
- farmakologie autoimunitních chorob (psoriáza)
- imunosuprese při transplantaci



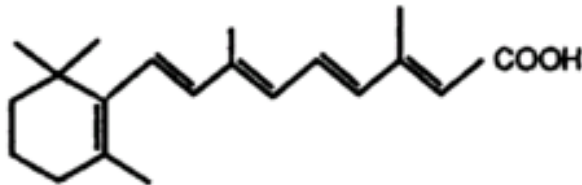
Imunomodulace / imunostimulace

Retinoidy

- **stimulace** T-b, humor. odpovědi, prod. cytokinů
- farmakologie keratinozy kůže, akne, psoriazy
- prevence rakoviny kůže



Retinol



Retinoic Acid