



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

IMUNOTOXIKOLOGIE

Realizace imunitních odpovědí (anti-infekční, -nádorová, transplantační)

Luděk Bláha

blaha@recetox.muni.cz

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Vztah organismus vs. patogen

- **Míru poškození organismu při působení patogena určují ...**
- **parametry PATOGENA** (mikroorganismus, nádor ...)
 - mechanismy patogenity (toxiny ...)
 - únikové a ochranné mechanismy
 - množství
- **parametry ORGANISMU** vč. Imunitního systému
 - celkový stav organismu (nepoškozené sliznice...)
 - geny kodující imunitní systém (rozdíly mezi jedinci)
 - připravenost imunitního systému



Neškodné mikroorganismy

- Komensálové + saprofytické

Vzájemná výhoda

- Symbiotické vztahy

Potenciální patogeny

- mohou být patogenní jen za určitých podmínek
- např. u imunosuprimovaných jedinců ... AIDS

Obligátní patogeny

- vždy škodlivé = infekční
- *(... o míře poškození rozhoduje stav organismu a patogena ...)*

Hlavní skupiny patogenů

1) Biologické dělení

Viry, Bakterie, Plísně, Paraziti-prvoci, Paraziti-vícebuněční

2) Z hlediska realizace různých typů imunitních odpovědí

- Extracelulární bakterie
- Intracelulární bakterie a plísně
- Viry
- Prvoci
- Mnohobuněční paraziti
- Toxiny (rozpuštěné v krvi)

Ochrana PŘED VSTUPEM patogenů

- Mechanická
 - neporušený povrch epitelů
 - proud vzduchu a tekutin na sliznicích (D.C., GIT)
- Chemická ochrana
 - mastné kyseliny na kůži, nízké pH v žaludku
 - enzymy: lysozym sliny, pot, slzy; pepsin ve střevě
 - antibakteriální peptidy ve střevě
- Normální mikrobiální flóra
 - kompetice o živiny, zábrana přilnutí patogenů, produkce antibakteriálních substancí ...
- IgA na sliznicích – neutralizace patogenů
 - př. *Neisseria gonorrhoeae* (kapavka);

viz VIDEO: 13-AntiBACTERIAL.MOV, time 00:00 - 02:10

EXTRACELULÁRNÍ BAKTERIE

- **Příklady:**

- G+ Streptococcus (anginy), Staphylococcus (S.aureus)
- G- Neisseria (kapavka), Haemophilus, Pseudomonas, toxické kmeny E. coli

- **První fáze ochrany**

- komplement, neutrofilny
- později IgM → IgG (! Protilátky po imunizaci !)

- **Zásadní ochrana**

- **PROTILÁTKY IgG**
- **B-buňky a Th2 odpověď**

- **Příklad:**

Bakterie vstoupí do poškozené kůže a produkují toxiny
př. Clostridium tetani - velmi častá bakterie v půdě, „neutralizace toxinu před jeho aktivitou“

viz VIDEO: 13-AntiBACTERIAL.MOV, time 02:10 - 02:55

INTRACELULÁRNÍ bakterie a další mikroorganismy

- **Příklady:**
 - bakterie - Listeria, Yersinia, Brucella, Salmonella
 - kvasinky, plísně: Aspergillus, Candida
- **Žijí uvnitř buněk včetně makrofágů (!)**
 - Mají řadu mechanismů úniku z fago-lysozomů
 - Obrana před účinnou likvidací uvnitř fagocytů
- **Zásadní ochrana**
 - stimulace fagocytů - Th1 odpověď
 - Resp. Tc - při přežívání uvnitř makrofágů (Listerie)
- *Příklad: Salmonella typhi*
viz VIDEO: 13-AntiBACTERIAL.MOV 03:00-06:00



- **Příklady**
 - vir chřipky, HIV ...
- **Zásadní ochrana**
 - Interferony IFN-a, -b
 - neutralizační protilátky (IgG)
 - Tc - likvidace infikovaných buněk

viz VIDEO: [14-AntiVIRAL.MOV](#)

PARAZITÉ (eukaryota, vícebuněční)

- **PRVOCI (jednobuněční)**
- Imunitní reakce se vyvíjí dle místa vstupu / patogeneze
- Protilátky: extracelulární
 - *Entamoeba histolytica*, *Girardia lamblia* (úplavice)
- MF/Th1: intracelulární prvoci
 - *Toxoplasma* (nerv. systém), *Trypanosoma* (spavá nemoc), *Plasmodium* (malárie), *Leishmania*
- **MNOHOBUNĚČNÍ parazité**
- Protilátky IgE / Th2 - velký patogen: silná reakce
- IgE aktivace mastocytů, bazofilů, eosinofilů



Mechanismy obrany patogenů před I.S.

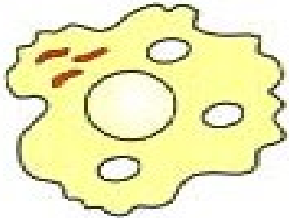
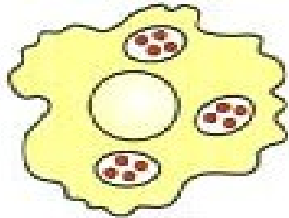
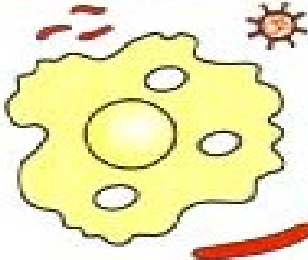
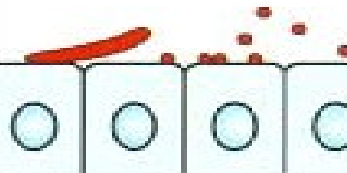
- ukrytí v buňkách / integrace do genomu (herpes-, retroviry)
- velká variabilita povrchových molekul (chřipka, trypanosoma, HIV)
- potlačení exprese MHC („neviditelné“ pro T-bb.)
- potlačení prezentace Ag (intracelulární *Mykobakteria* - tuberkulóza)

- inhibice zánětu (produkce analogů/antagonistů cytokinů)
- inhibice funkce komplementu
- štěpení blokujících IgA (*Neisseria*, *Hamophilus*)

- využití tělních cytokinů pro vlastní stimulaci (TNF stimuluje HIV)
- integrace tělních Ag do povrchu patogena (*Treponema* - syfilis, *Borrelia*)

- přítomnost silného pouzdra - inhibice fagocytozy (*Streptococcus*)
- inhibice fuze fagosomu s lysozomy ve fagocytech (*Mycobacterie*, *Listeria*)
- únik z fagozomu do cytoplazmy (*Listeria*)

Přehled - lokalizace infekce a typ imunitní reakce

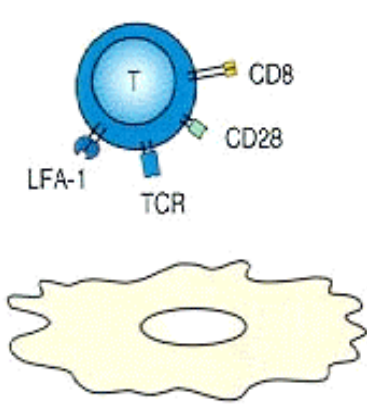
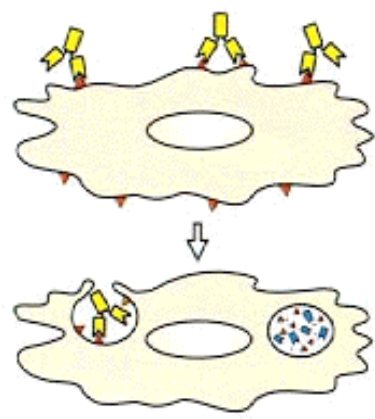
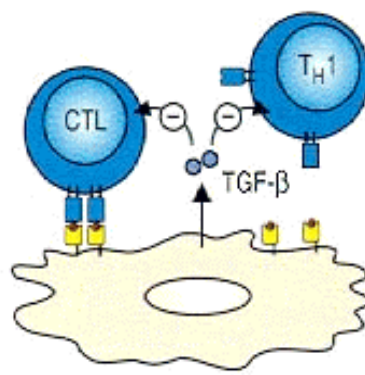
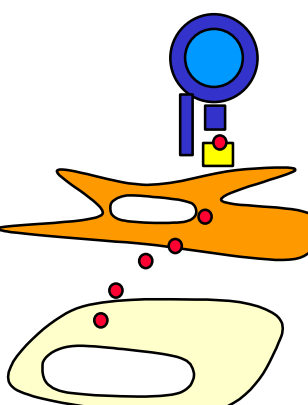
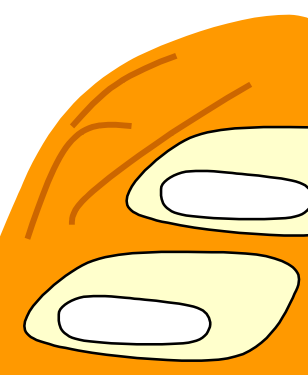
Site of infection	Intracellular		Extracellular	
	Cytoplasmic	Vesicular	Interstitial spaces blood, lymph	Epithelial surfaces
				
<p>Organisms</p> <p>Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoa</p>	<p>Organisms</p> <p>Mycobacteria <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i></p>	<p>Organisms</p> <p>Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms</p>	<p>Organisms</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> Worms Mycoplasma <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i></p>	
<p>Protective immunity</p> <p>Cytotoxic T cells ADCC NK cells</p>	<p>Protective immunity</p> <p>T-cell dependent macrophage activation</p>	<p>Protective immunity</p> <p>Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization</p>	<p>Protective immunity</p> <p>Antibodies, especially IgA Inflammatory cells</p>	

PROTINÁDOROVÁ IMUNITA

- **Jak se liší nádorové buňky od normálních?**
- **Antigeny specifické pro nádor (Tumor specific antigens)**
 - produkty fúzních genů, např. BCR/ABL
 - produkty onkovirů, např. papilomaviru
 - významné změny v glykosylaci, např. sialylace
 - idiotypy lymfómů či myelómů
- **Ag asociované s nádorem (Tumor associated antigens)**
 - onkofetální antigeny, např. AFP, CEA
 - nadměrná exprese fyziologických molekul - Melan A, Her2Neu
- **Protinádorové mechanismy**
 - Porušení imunitního dozoru (T-bb., NK)
 - Likvidace nádorů - Tc, Th1, MF, NK



PROTINÁDOROVÁ IMUNITA

Low immunogenicity	Antigenic modulation	Tumor-induced immune suppression	Tumor treated as self antigen	Tumor-induced privileged site
<p>No peptide:MHC ligand No adhesion molecules No co-stimulatory molecules</p>	<p>Antibody to tumor cell-surface antigens may induce endocytosis and degradation of the antigen. Immune selection of antigen-loss variants</p>	<p>Factors (eg TGF-β) secreted by tumor cells inhibit T cells directly</p>		
 <p>A blue circular T cell is shown with several receptors on its surface: CD8 (yellow), CD28 (green), LFA-1 (blue), and TCR (red).</p>	 <p>The diagram shows a yellow tumor cell with yellow Y-shaped antibodies binding to its surface. An arrow points to a second tumor cell where the surface antigen has been internalized and degraded into small blue particles.</p>	 <p>A blue CTL (Cytotoxic T Lymphocyte) is shown interacting with a yellow tumor cell. A blue TH1 cell is nearby, secreting TGF-β (represented by small blue circles) which inhibits the CTL's interaction with the tumor cell.</p>	 <p>A blue T cell is shown interacting with a yellow tumor cell. The T cell's TCR is bound to a peptide-MHC complex on the tumor cell's surface.</p>	 <p>A large orange tumor cell is shown with a yellow Y-shaped antibody binding to its surface. The tumor cell is depicted with a distinct orange color, suggesting a privileged site.</p>



TRANSPLANTAČNÍ IMUNITA

- **Štěp („Graft“) od dárce → Příjemce („Host“)**
- **Reakce I.S.**
 - I.S. příjemce - odvržení štěpu (Host vs. Graft reaction, HvG)
 - buňky I.S. v štěpu reagují proti hostiteli (GvH reakce)
 - GvH → velmi nebezpečný průběh
- **Omezení HvG / GvH reakcí**
 - Používání imunosupresivních látek (viz také dále)
 - Cyclosporin, Tacrolimus (FK-506), Rapamycin, Kortikosteroidy



