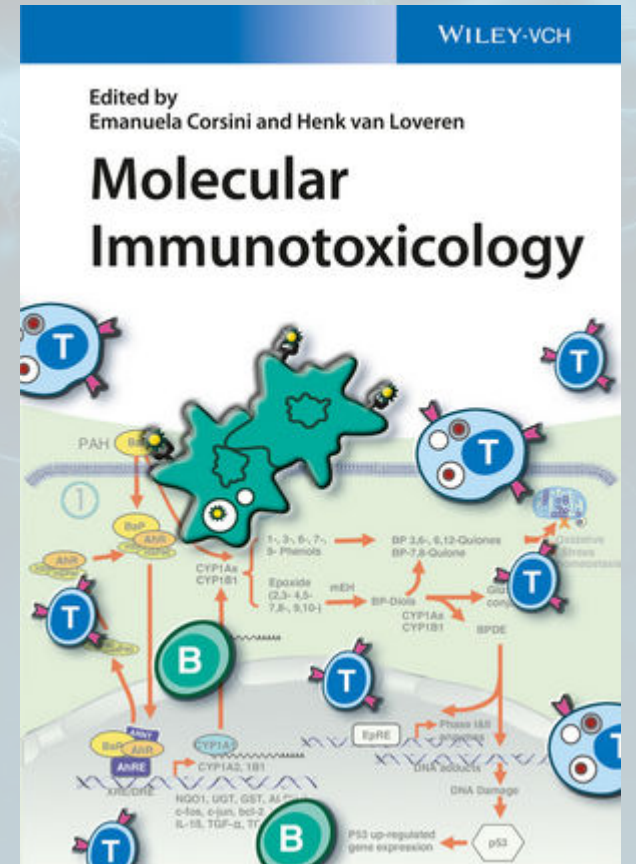


Imunotoxikologie

- Disciplína toxikologie, která usiluje o poznání účinků toxických látek na I.S.
- Chemikálie (průmyslové, denní, léky, exhalace)
- Záření (UV)
- Důsledky imunotoxického působení
 - Snížení obranyschopnosti před patogeny, snížení obranyschopnosti před nádory, snížení citlivosti na vakcíny
 - ... různé patologie až smrt



Imunitní systém



Nespecifická immunita (vrozená, inátní)

- Anatomické bariéry (kůže, mukózní membrány)
- Fyziologické bariéry (teplota, pH)
- Fagocytární bariéry
- Z buněk zahrnuje hlavně granulocyty a makrofágy
- Zánětlivé bariéry

Specifická immunita (adaptivní, získaná)

- Specificita antigenu
- Diverzita receptorů
- Imunologická paměť
- Rozpoznání vlastní/cizí
- Z buněk zahrnuje hlavně lymfocyty

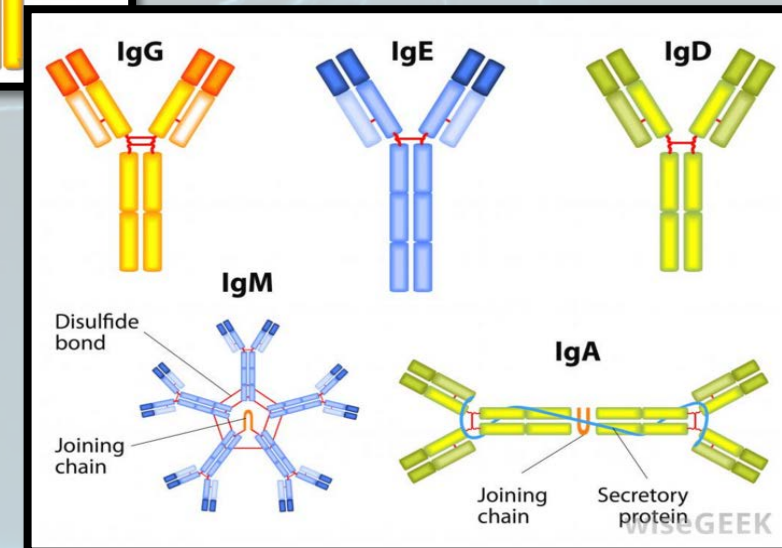
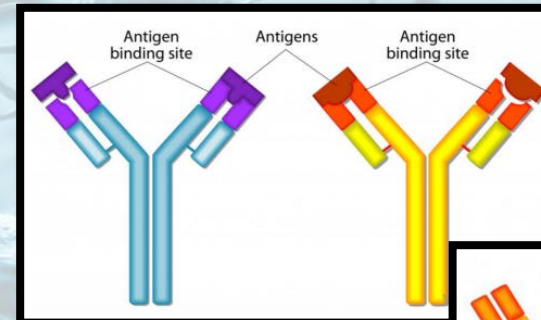
Základní pojmy

Antigen (Ag) : látka, která stimuluje imunitní odpověď (např. komponenta bakteriální buněčné stěny, metabolit, chemická látka)

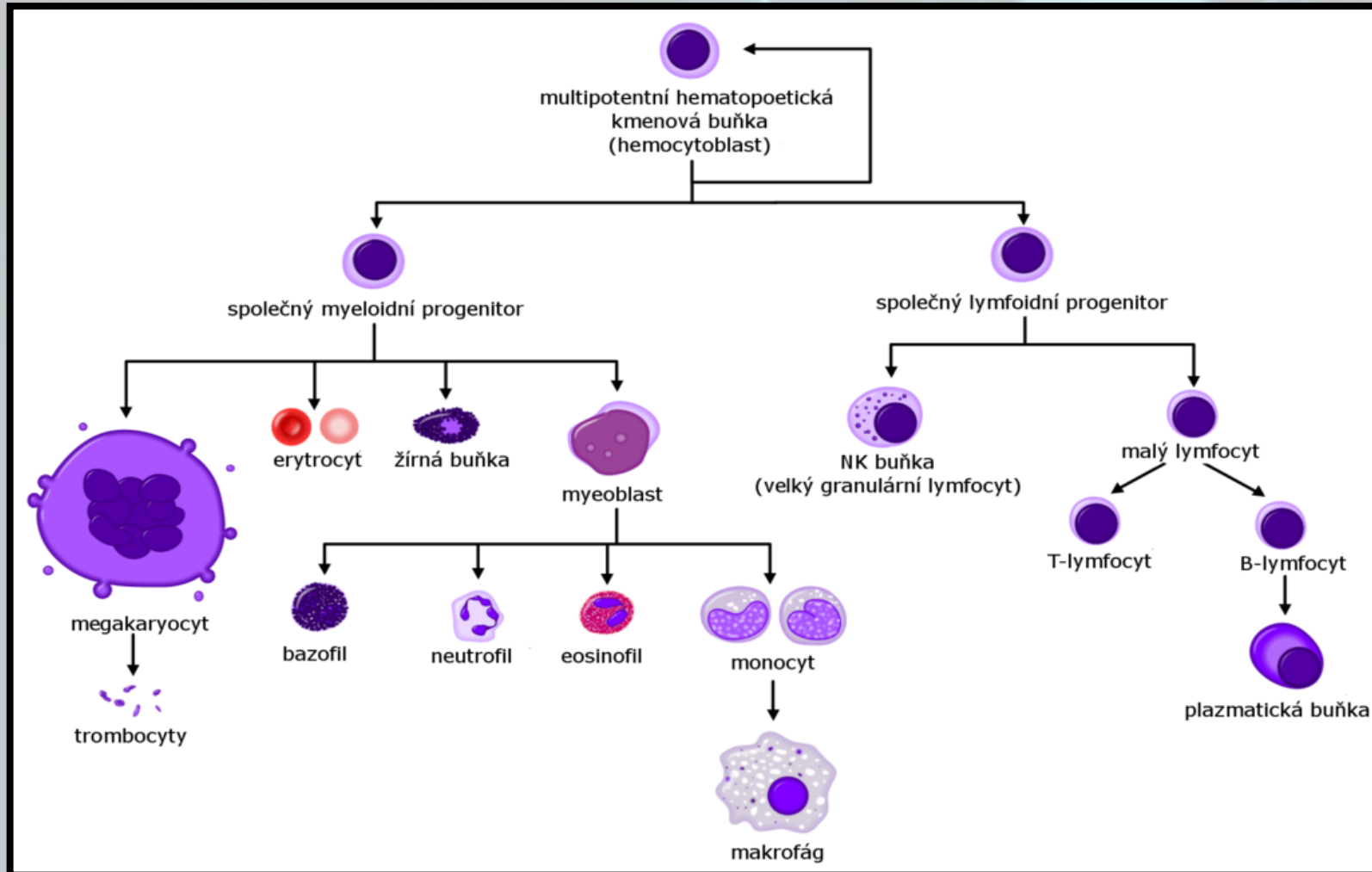
Protilátka (antibody - Ab) : rodina obranných proteinů, které jsou vyráběny buňkami imunitního systému po stimulaci antigenem

Molekuly imunitního systému

- Antigenně specifické receptory na povrchu T a B lymfocytů
- MHC glykoproteiny I. a II. třídy
- Adhezivní molekuly
- Cytokiny a jejich receptory
- Receptory složek mikrobiálních povrchů
- Receptory komplementového systému
- Immunoglobuliny (protilátky)
- FC receptory



Buňky imunitního systému



B-buňky

- Efektorové B buňky (plasmatické buňky) sekretují protilátky

T-buňky

- Cytotoxické: zabíjí vlastní infikované buňky
- Pomocné
 - Th1 - aktivují makrofágy
 - Th2 - aktivují B buňky

Přirození zabíječi (natural killers – NK)

Bílé krvinky

Fagocyty (monocyty/makrofágy)

Buňky prezentující antigen

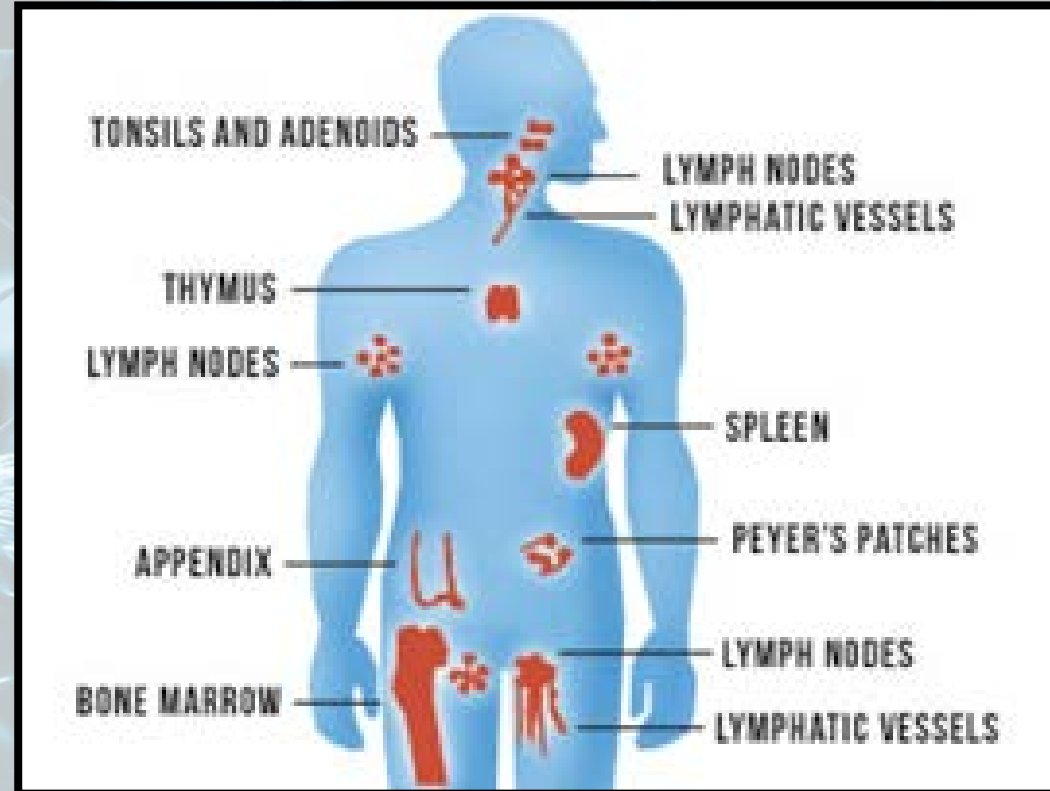
Orgány imunitního systému

Primární (centrální)

- Vývoj a zrání lymfocytů
- Kostní dřeň (B-buňky) a thymus (T-buňky)

Sekundární (periferní)

- Zralé lymfocyty se zde setkávají s patogenem

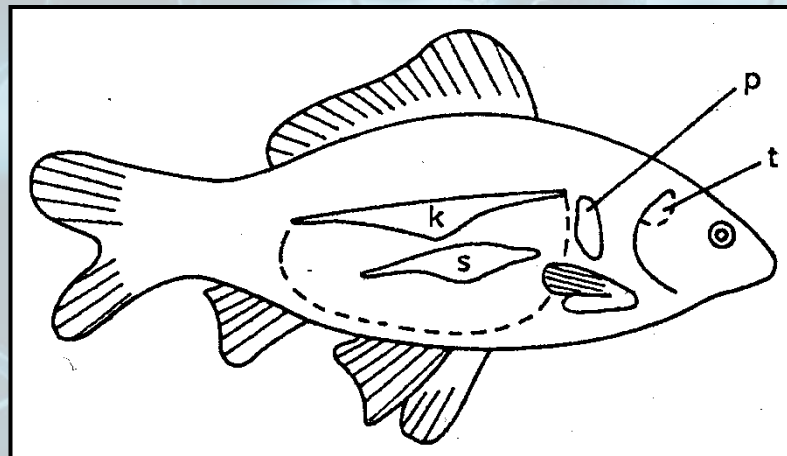


- **Imunitní systém bezobratlých**

- Vnější bariéry - exoskelet, ulita, sliz
- Buněčná imunita – hemocyty
regulace výdeje vody, obrana organismu před vstupem cizorodých látek, hojení ran, enkapsulace, nodulace, **FAGOCYTÓZA**
- Humorální - enzymy (lysiny ,aglutiny)

- **Imunitní systém ryb**

- k-ledvina (opistonefros)
- p-hlavová ledvina (pronefros)
- s-slezina
- t-thymus



- **Imunitní systém obojživelníků**

- Brzlík (T- lymfocyty), slezina (B-lymfocyty, u některých bezocasých v dospělosti i kostní dřeň).
- Sekundární lymfatické orgány : slezina, GALT a četné lymfopoeticky aktivní oblasti v ledvinách, játrech, mezenteriu, žábrech a kůži

Imunotoxicita

- narušení rovnováhy fungování IS pomocí **imunotoxinů**
- Imunotoxin syntetická nebo přírodní látka, která je do vod vyplavována nebo je vyloučená z živých organismů při metabolických pochodech
- Příčiny:

genetická fixace - dědičné deficity B-buněk a produkce protilátek, či funkční poruchy T-buněk

prostředí - dáno řadou faktorů (metabolismus a výživa, záření, věk, poranění a chronické infekce, chemické látky a stres spojený s modulací hormonálního řízení).

„Každá látka je toxická - o toxicitě rozhoduje jen dávka“

Toxikokinetika - příjem, distribuce, metabolismus, vylučování látky v organismu, závisí na povaze látek

Toxikodynamika - mechanismy interakce látek s cílovými místy (receptor, protein, NK nebo fosfolipid v buněčných membránách)

Působení

Zpravidla více různých procesů, kterými chemické látky působí na I.S.

- Prostorové změny molekul-proteinů (změna povrchu buněk s receptory a vystavenými antigeny → ovlivnění funkcí APC a lymfocytů → autoimunitní reakce)
- Modulace na molekulární a enzymové úrovni (narušení výkonných funkcí enzymů, narušení syntézy DNA, proteinů, ovlivnění signálních drah, narušení membránové signalizace a celkové homeostázy organismu)
- Nepřímé modulace systémů, které řídí a souvisí s neurohormonální regulací
 - Stresové hormony: adrenalin, steroidy, kortizol

Imunitní systém je pod kontrolou **neuroendokrinního systému**, proto mají na jeho modulaci význam zejména hormony a jejich strukturně blízké toxikanty, nebo látky schopné konjugace s příslušným endokrinním proteinem

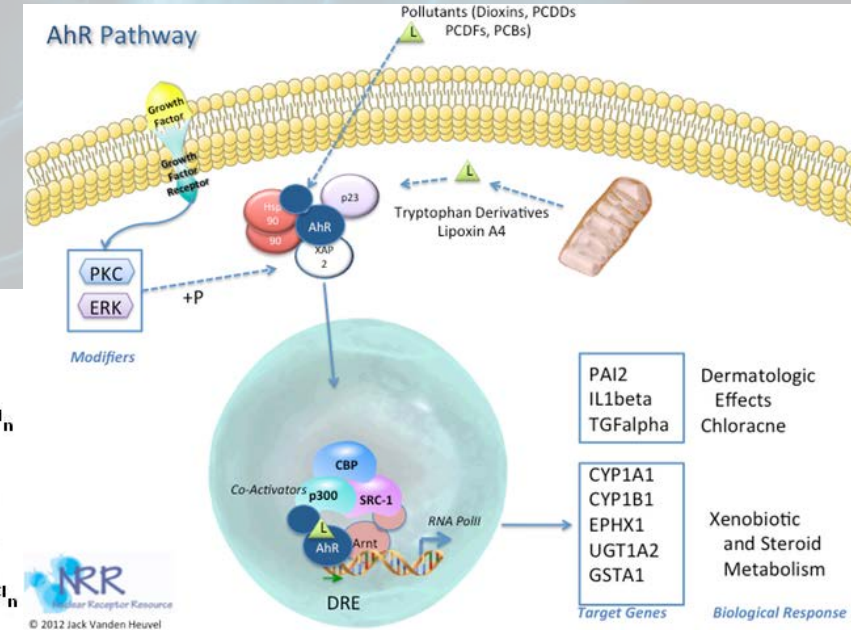
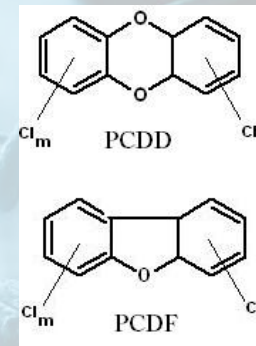
-léčiva a hypersenzitivita, autoimunity a některé průmyslové chemické látky

-**formaldehyd**, chloramin, diazoniové soli, rozpouštědla thiomočoviny a další...

Imunotoxické látky vodního prostředí

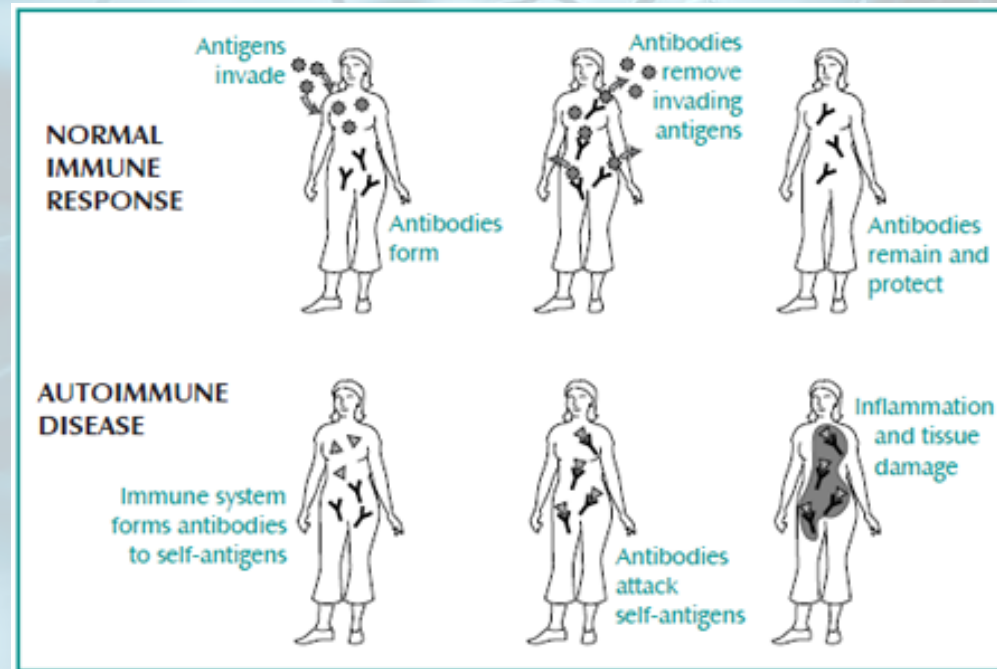
Persistentní organochlorové látky (POPs)

- Heterogenní skupina látek
- Odolávají degradaci, persistentní, bioakumulace
- **Polychlorované dibenzo-p-dioxiny a polychlorované dibenzofurany**
- Vedlejší produkty spalování, průmyslové chemikálie
- Vazba na **AhR** - transkripční faktor (příbuzný s ostatními jadernými receptory pro nízkomolekulární hormony - ER, AR, ThR, RAR/RXR)
 - Cross-talk mezi receptory (AhR vs. ER)
 - Stimulace Th17 → autoimunita
- Jeho přirozenou funkci v organismu je reakce na toxické látky syntézou detoxikačních enzymů (**CYP450**)
- Nadměrnou stimulací AhR → **karcinogenita a imunotoxicita**
- Exprimován ve vysokých koncentracích v játrech
- **Prenatální atrofie thymu** (inhibice vývoje brzlíku, nemožnost dozrání T-lymfocytů)



Xenoestrogeny

- Aktivace estrogenního receptoru (ER)
- Syntetické látky (antikoncepce, ale také látky syntetizované za jiným účelem jako jsou pesticidy, či detergenty)
- Atrofie brzlíku a kostní dřeně
- Inhibice odstraňování autoreaktivních buněk ve slezině a játrech → autoimunitní reakce → zánět



Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs)

- Hoření a spalování
- Podobná planární struktura s PCBs a PCDD/Fs
- Méně persistentní a degradovatelné
- Toxicita vázaná na **AhR**
- Selektivní toxicita pro makrofágy
- Po fagocytóze → vzplanutí → aktivace, oxidace → vytvoření toxických derivátů → **cyklická oxidace**
- Karcinogenita po metabolické aktivaci (**reaktivní epoxidy**)

Těžké kovy

- **Olovo**

- Nefrotoxicita, CNS, negativní vliv na hematopoézu
- Snížení celkové hladiny protilátek, snížení aktivity komplementu → neschopnost lyzovat imunokomplexy → poškození ledvin
- Inhibice degradaci starých MHCII receptorů na B-buňkách → silná imunitní odpověď → zánět
- Ovlivňuje signální transdukci (Ca^{2+} / cAMP / proteinkináza C)

- **Arsen**

- Kationty (As^{3+} i As^{5+}) schopné interkalace do DNA → genotoxicita
- Přímá inhibice NK a cytotoxických leukocytů
- Ovlivnění signálování kortikoidů a narušení hormonální rovnováhy organismu



- **Rtuť**

- Akutně: poškození DC
- Chronicky: poškození CNS, poškození ledvin (ukládání imunokomplexů → autoimunita)
- Silná indukce B-buněk → klonální proliferace → zvýšení Ig (IgE a IgG)
- Zvýšené hladiny Anticellular-Ab, anti-lamin-Ab: – autoimunitní reakce

- **Berylium**

- Karcinogenita
- Pneumonie, tracheitidy = chronická berylioza
- Hypersensitivita
- Proliferace T-buněk v reakci na BeSO₄

Organická rozpouštědla

- Nefrotoxicita
- Vyšší riziko infekcí
- Zvýšené ukládání imunokomplexů → hypersenzitivita
- Benzen - hemopoetická toxicita
- Vzdůst plicních a ledvinových infekcí
- Pokles poměru CD4/CD8

Pesticidy

- Nejvýznamnější imunotoxické účinky
- Organochlorové pesticidy (OCPs)
- Persistence a akumulace
- Patří mezi POPs
- Celosvětově zakázána výroba
- Hepatotoxicita / neurotoxicita – anemie, vzrůst dětských nádorů
- Nejvýznamnější efekty na makrofágy – inhibice fagocytozy a produkce NO, chemotaxe
- Endokrinní změny → efekty na I.S.

Retinoidy

- Stimulace I.S.
- → T-buňky → humorální odpověď → produkce stimulačních cytokinů
- Farmakologie keratinozy kůže, akne, psoriazy
- Prevence rakoviny kůže

Metody

- Test chronické toxicity → sledování vlivu na obecné a základní vlastnosti IS
- Specifická imunotoxicita → sledování funkční odpovědi na specifické antigeny
- Hematologie a buněčnost - celkové počty krevních buněk/ml, počty leukocytů, lymfocytů
 - Mikroskopie: počítací komůrka - jednoduché počítače - „cell counter“
 - Množství a třídy protilátek - ELISA proti Fc fragmentům IgG, IgM, IgE
- Hodnocení histologie
 - Stanovení produkce protilátek
 - Stanovení proliferační odpovědi B-lymfocytů
 - Hodnocení „oxidativního vzplanutí“ MF
 - In vitro fagocytoza (a likvidace patogena)
 - Sledování funkce NK buněk