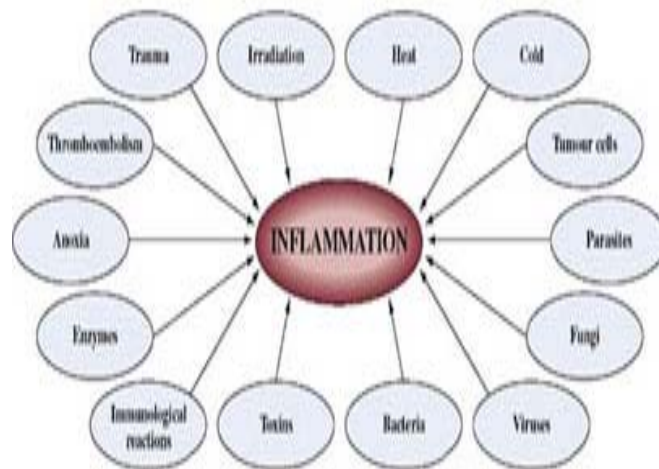


Zánět

3.10.2007

Zánět

- je soubor reakcí, které se objevují po tkáňovém poškození nebo infekci nebo imunologické stimulaci jako obrana proti cizím, nebo alterovaným vlastním substancím.
- Zánětlivé reakce zahrnují četné biochemické a celulární alterace, jejichž rozsah koreluje s rozsahem iničiálního traumatu. Nevhodná aktivace zánětlivých odpovědí jako bazální příčina nemocí.



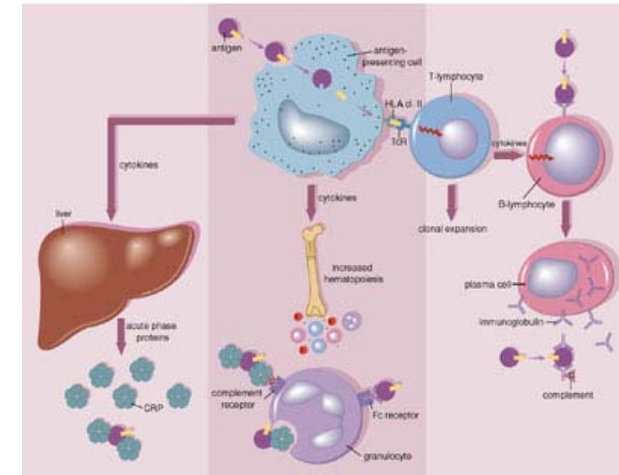
Dynamika zánětlivé reakce

- Aktivované zánětlivé buňky (M-M, T, B lymfocyty) samy produkují protektivní a prozánětlivé molekuly.
- Zánětlivé buňky exprimují zvyšující se počet buněčných povrchových proteinů a glykoproteinů, tzv. adhesivních molekul.

Dynamika zánětlivé reakce

- Aktivované endoteliální buňky exprimují receptory pro adhezivní molekuly. Počet těchto receptorů je regulován a umožňuje precizní směrování požadovaného počtu cirkulujících leukocytů do místa zánětu.
- Celulární přichycení ("attachment") imunitních buněk k endotelu v cévách v oblasti zánětu zabraňuje možnosti, že by mohly místo zánětu minout, a je klíčovým krokem pro extravasaci.

Vrozená a specifická imunitní odpověď na zánětlivé podněty



Systemové manifestace zánětu

- 1. Vzrůst tělesné teploty
- 2. Reakce akutní fáze (biochemické změny v játrech → syntéza proteinů akutní fáze)

Reakce akutní fáze

- Odpověď akutní fáze zahrnuje komplexní endokrinní, metabolické nebo neurologické změny v organismu, místní nebo systémové.
- Nastává vždy krátce po tkáňovém poškození nebo po začátku infekce, imunologické reakce nebo zánětlivého procesu.

Reakce akutní fáze

- Je systémová reakce na lokální nebo systémový imunologický stres způsobený infekcí, tkáňovým poškozením, traumatem nebo neoplastickým růstem. V místě léze uvolňují lokální prozánětlivé buňky-neutrofily a makrofágy **prozánětlivé cytokiny** (TNF- α/β , IL-1 α/β , IL-6, INF- α/γ a IL-8 do krve.
- Tyto cytokiny aktivují různé cílové buňky, což vede k aktivaci hypotalamu, redukci sekrece růstového hormonu a dalším dějům charakterizovaným jako horečka, anorexie a katabolismus svalových buněk.
- Metabolické změny: pokles LDL a HDL, v krvi, nárůst ACTH a glukokortikoidů, aktivace komplementu, pokles hladin Ca⁺⁺, Zn, Fe, vitaminů rozpustných v tucích a změny v koncentracích proteinů akutní fáze.
- Smysl reakce: zábrana mikrobiálního růstu a pomoc při obnově homeostázy.

Cytokiny a reakce akutní fáze (APR)

- Jakékoliv lokální poškození tkáně vede k produkci prozánětlivých cytokinů.
- Cytokiny, NO a glukokortikoidy regulují systémovou reakci akutní fáze a jaaterní odpověď proteinů akutní fáze.
- **Malnutrice, hladovění a anorexie redukuje odpověď akutní fáze.**
 - Bakteriální infekce obvykle vedou k silné systémové reakci akutní fáze. Silná reakce monocytů a polymorfonukleárů jako odpověď na endotoxin vede k expresi vysokých hladin TNF- α a IL-1 β .
 - U virových reakcí je AFR mírnější. V tomto případě se z buněk napadených vity uvolňují zejména interferony, také TNF- α a IL-1 β .
 - Plně rozvinutou AFR pozorujeme v případě, že dochází k závažné destrukci buněk.

Prozánětlivé cytokiny

Odpovídají

- za indukci **horečky, katabolismu ve svalech a aktivaci prekurzorů bílé krevní řady ve dřeni.**
- **TNF- α , IL-1 β a INF- γ** jsou klíčové pro expresi zánětlivých lipidových mediátorů (**prostaglandiny a leukotrieny**) a indukují produkci platelet-activating factoru (**PAF**) a **IL-6**. Po stimulaci těmito cytokiny Kupfferovy buňky v játrech produkují IL-6. **IL-6 je významným mediátorem sekrece většiny proteinů akutní fáze** hepatocyty.
- **TNF- α** způsobuje katabolismus ve svalech (hyperglykémie způsobená glukagonem a glukokortikoidy a vychytávání aminokyselin játry).

Prozánětlivé cytokiny

Odpovídají

- **Glukokortikoidy** mají dvojí funkci:
- **stimulaci hepatocytů** prostřednictvím IL-6, která je závislá na glukokortikoidech
- **za downregulaci produkce cytokinů monocytů a makrofágy,** modulující APR.
- **za supresi cytochromu P-450.** Cytochrom P-450 oxidázy jsou přítomny v mnoha tělesných buňkách (játra, sliznice, GIT). Je schopen metabolizovat četné substráty (včetně léků a toxinů) a účastní se syntézy a štěpení hormonů, cholesterolu a metabolismu vitamínu D.
- za produkci **heat shock proteinů a metallothioneinu.** Metallothionein indukuje zvýšenou resistenci jater vůči toxickým kovům a zvyšuje intracelulární vaznou kapacitu pro kovy. Společně se sníženou sekrecí albuminu játry snižuje hladiny železa a zinku v krvi, což je zřejmě v dané situaci přínosné, protože železo je esenciálním prvkem pro mikrobiální růst.

Heat shock proteiny (Hsp)

- Jsou vysoce konzervované proteiny, které jsou schopny chránit buňku proti noxám a poškození.
- Intracelulárně fungují jako **molekulární chaperony** a jako **antiapoptotické regulátory** buněčné signalizace.
- Mají přímé prozánětlivé účinky
- Paradoxní účinky:
- Indukce Hsp před působením prozánětlivého stimulu je jasně přínosná, ale po zánětlivém stimulu je cytotoxická. To je zřejmě dáno různými funkcemi intracelulárních a extracelulárních Hsp: extracelulární Hsp, uvolňované z buněk s kompromisní integritou mohou fungovat jako signály nebezpečí aktivující vrozenou imunitu interakcí s jejich receptory. Potenciální cíl pro imunomodulační protizánětlivou terapii.

Proteiny akutní fáze

- Je třída proteinů, jejichž plasmatická koncentrace stoupá (**pozitivní proteiny akutní fáze**) nebo klesá (**negativní proteiny akutní fáze**) v odpovědi na tkáňové poškození. Tato reakce se nazývá reakce akutní fáze (AFR).
- V reakci na poškození sekretují místní prozánětlivé buňky (neutrofily a makrofágy) do krve cytokiny, zejména Interleukiny 1, IL-6 a IL-8 a TNF α .
- Játra odpovídají změnou exprese proteinů akutní fáze.

Změny při zánětu	Zvýšení	Pokles
Buněčné	Fagocytující buňky (v krvi i místně)	erythrocytes
Metabolické	Proteiny akutní fáze serová Cu katabolismus bílkovin glukoneogeneze	serové Fe serové Zn syntéza albuminu transtyrelin transferin
Endokrinní	glukagon insulin ACTH GH T4 kortisol aldosteron vasopressin	T3 TSH

Pozitivní proteiny akutní fáze

- (1) *ceruloplamin a complement factor C3*
- (2) *haptoglobin, fibrinogen, α -globuliny a LPS-binding proteinázy*
- (3) *C-reactive protein a sérový amyloid A*

Funkce:

- Oponizace a vychytávání bakterií a jejich produktů
- Aktivace komplementu
- Vazba nukleárních frakcí jako celulárních zbytků do neutralizujících enzymů
- Vychytávání volného hemoglobinu a radikálů

Negativní proteiny akutní fáze

- Pokles *albuminu, transferinu, cortisol-binding globulinu, transthyretinu a vitamin A binding proteinu* vede dočasně ke zvýšené nabídce volných hormonů, které se na tyto bílkoviny obvykle vážou.
- Transthyretin inhibuje produkci IL-1 β monocyty a endoteliálními buňkami. Jeho pokles je tedy možno považovat za prozánětlivý mechanismus. Tyto změny krevních bílkovinných profilů zřejmě částečně souvisí s hladověním a katabolismem ve svalech. Jde také o nabídku aminokyselin pro produkci pozitivních proteinů akutní fáze.

Celkové a místní klinické příznaky reakce akutní fáze

- | | |
|------------------------|-----------------|
| <i>Celkové</i> | <i>Místní</i> |
| ✓ horečka | ✓ calor |
| ✓ tachykardie | ✓ rubor |
| ✓ hyperventilace | ✓ dolor |
| ✓ únava | ✓ tumor |
| ✓ ztráta chuti k jídlu | ✓ functio laesa |

Funkce	Protein akutní fáze	Nárůst v průběhu
Inhibitory proteáz	α_1 -antitrypsin α_1 -antichymotrypsin	4 x 6 x
Koagulační proteiny (serin proteinázy)	fibrinogen prothrombin factor VIII plasminogen	8 x
Složky komplementu	C1s C2b C3, C4, C5 C9 C5b	2 x
Transportní proteiny	haptoglobin hemopexin feritin	8 x 2 x 4 x
Scavengerové proteiny	ceruloplasmin	4 x
Různé	α_1 -kyselý glykoprotein (orosomukoid) serum amyloid A protein C-reactive protein	4 x 1000 x 1000 x

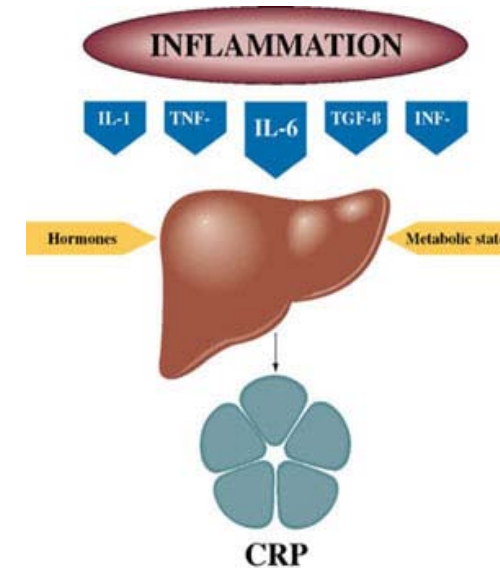
Alfa 1-antitrypsin (A1AT)

- je inhibitor serin proteáz (**serpin**). Chrání tkáň před enzymy uvolňovanými zánětlivými buňkami, zvláště elastázami. V krvi přítomen v koncentracích 1,5 - 3,5 g/l
- **Funkce**
- Většina serpinů inaktivuje enzymy kovalentní vazbou, což vyžaduje vysoké koncentrace. V podmínkách akutní fáze je nutné další zvýšení, které omezí případné poškození tkáně způsobené aktivovanými leukocyty, konkrétně jejich enzymem elastázou, která štěpí elastin pojivové tkáně.
- **Účast na rozvoji nemocí**
- Deficit A1AT -hereditární nemoc, při které vede deficit A1AT k nekontrolovanému rozkladu pojivové tkáně během zánětu (plicní emfyzém, jaterní cirhóza).
- **Nomenklatura**
- Tento enzym byl nazván "antitrypsin" pro svou schopnost kovalentně vázat a irreverzibilně inaktivovat trypsin (především v duodenu).

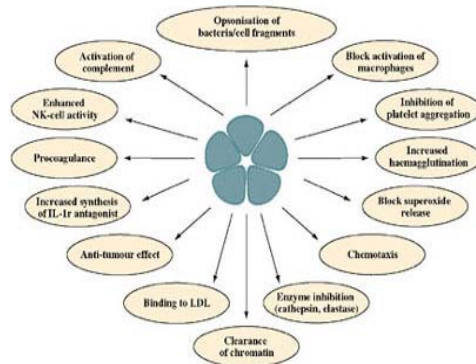
Alfa 2-makroglobulin

- Hladiny alfa-2 makroglobulinu jsou zvýšeny u nefrotického syndromu. Jako velká molekula je α_2 -makroglobulin zadržen v krvi. Jeho koncentrace dále roste při zvýšené produkci bílkovin.
- U chronického renálního selhání mohou zvýšené hladiny *alfa-2 makroglobulinu vést ke zvýšené tvorbě amyloidu.*
- Polymorfni varianta α_2 -makroglobulinu byla asociována se zvýšeným rizikem Alzheimerovy nemoci.

Indukce a syntéza CRP v hepatocytech.



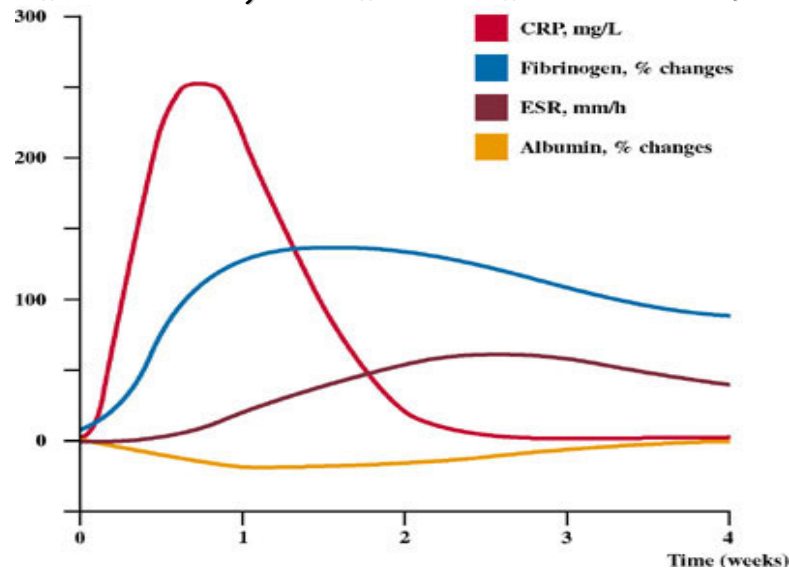
Dokumentované a předpokládané funkce a interakce CRP.



Tři vlastnosti mohou vysvětlit mnohé funkce CRP

- I. Vazba na fosforylcholin
 - II. Aktivace komplementu
 - III. Vazba na buněčný receptor (Fc receptory nebo specifické receptory pro CRP)
- ✓ CRP aktivuje komplement
 - ✓ CRP se váže na chromatin pocházející z mrtvých buněk a na zbytky buněk, který je nutno z cirkulace odstranit fagocytózou, a to přímo, vazbou na receptory Fc, C3b nebo CRP.
 - ✓ Inhibice destičkové agregace snižuje riziko trombózy.
 - ✓ CRP se váže na LDL.

Typické změny hladin CRP, fibrinogenu, ESR (erythrocyte sedimentation rate) a albuminu během reakce akutní fáze

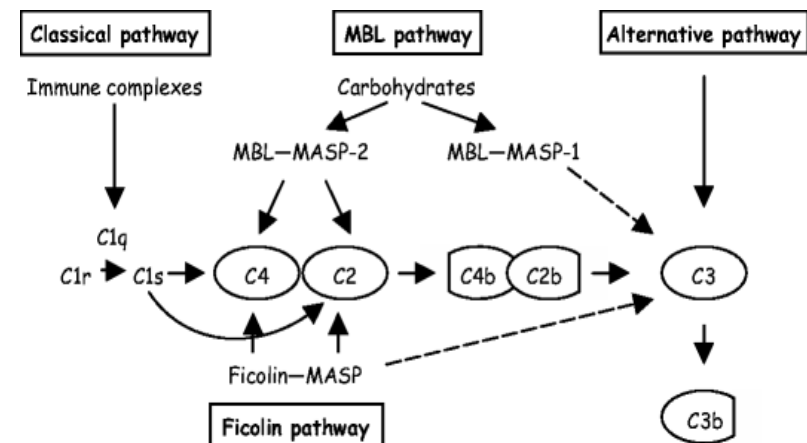


Komplementový systém

- Komplementový systém je komplexní biochemická kaskáda imunitního systému, která vede k *cytolýze, chemotaxi, opsonizaci a zánětu* a je schopna označit patogeny vhodné pro fagocytózu.
- Skládá se z více než 35 proteinů, z nichž 12 se přímo účastní komplementové kaskády, zbytek má regulační funkce. Rozlišují se tři biochemické cesty, které aktivují komplementový systém:
 - *Klasická cesta aktivace*
 - *Alternativní cesta aktivace*
 - *Manan-lektinová cesta*

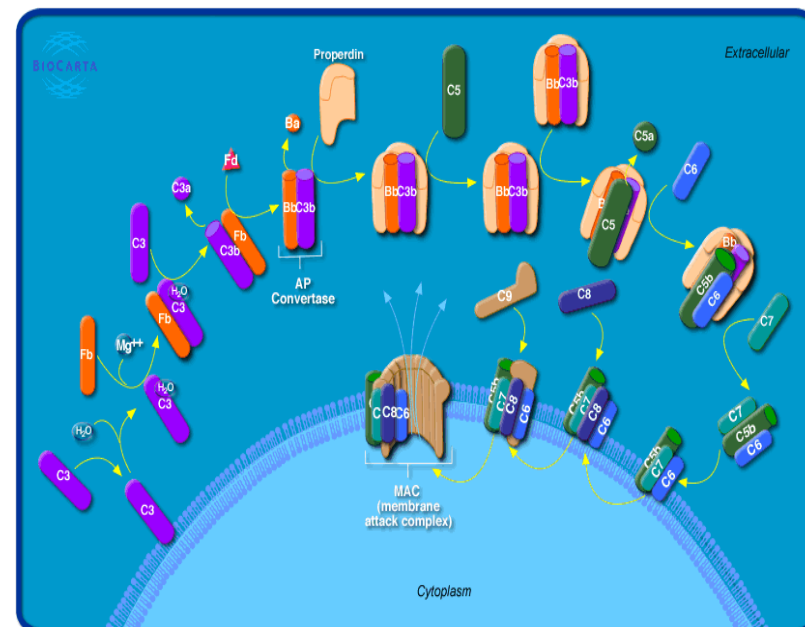
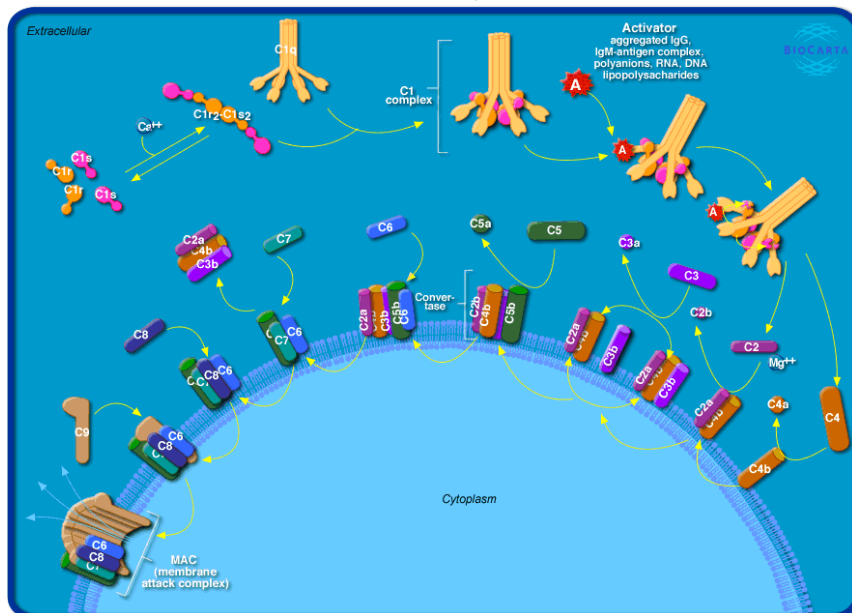
Aktivace komplementové kaskády

- všechny tři cesty vedou k tvorbě C3 konvertázy, která zahajuje cestu membránového útoku (membrane attack pathway), která vede k tvorbě MAC (membrane attack complex MAC) zahrnující C5b, C6, C7, C8 a polymerní C9. MAC je cytotoxický konečný produkt komplementové kaskády, který vytváří transmembránový kanál, způsobující osmotickou lýzu cílové buňky.
- **Klasická cesta** začíná aktivací komplexu C1, buď vazbou C1q na komplex antigen-protilátka, nebo vazbou C1q na povrch patogenu. Komplex C1 štěpí C2 a C4 na C2b a C4b, které se spoluvážou a vytváří C3-konvertázu.
- **Alternativní cesta** začíná hydrolýzou C3 přímo na povrchu patogenu. Nemá vztah k proteinu vázícímu patogen jako ostatní cesty. C3 se štěpí na C3a a C3b. Některé C3b se vážou na patogen, a to na faktor B. Tento komplex je potom štěpen faktorem D na Ba a na C3-konvertázu alternativní cesty, Bb.
- **Lektinová cesta** je homologní klasické cestě, ale za účasti opsoninu, mannan-vázoucího lektinu (MBL), který nahrazuje C1q. Tato cesta je aktivována vazbou mannan-vázícího lektinu na manózoová rezidua na povrchu patogenu, který aktivuje serin proteázy asociované s MBL, MASP-1 a MASP-2 (Mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases). Ty potom štěpí C4 a C2 na C4b a C2b, které opět tvoří C3-konvertázu jako u klasické cesty.
- Má se za to, že komplement se přímo účastní při vzniku a rozvoji Alzheimerovy nemoci, astmatu, lupus erythematosus, artritid, autoimunitního srdečního onemocnění a multiple sclerosis.



Komplexy MBL/MASP-2 vytvářejí C3 konvertázu, C4bC2b. Komplexy MBL/MASP-1 mohou přímo aktivovat C3. Komplexy ficolin a MASP jsou zřejmě schopny aktivovat komplement.

Klasická cesta aktivace komplementu



Alternativní cesta aktivace komplementu

Lektinem indukovaná cesta komplementu



Příznaky zánětu a korespondující chemické mediátory

Zánětlivá odpověď	Chemický mediátor
Otok, zčervenání, zteplání	Histamin, PG, LT, bradykin-activating faktor
Tkáňové poškození	Lysosomy, látky z M a dalších zánětlivých buněk
Chemotaxe	Komplement
Bolest	Prostaglandiny, bradykinin
Horečka	IL-1 a IL-6
Leukocytóza	TNF a IL-8

Lokální zánětlivé reakce

- Zvýšený průtok krve oblastí poškození
- Zvýšení permeability cév
- Řízený a přímý influx a selektivní akumulace různých efektorových buněk z periferní krve v místech poškození
- a/rychlá, nespecifická (antigenně) fagocytární odpověď - neutrofil
- b/pozdní odpověď - monocyty-makrofágy, specifické T a B lymfocyty+ exsudace plasm

Mediátory celulárního influxu

Původ:

- Z degranulujících buněk
- Z aktivovaných zánětlivých buněk
- Z aktivovaných endoteliálních buněk

Mediátory celulárního influxu

- Anafylatoxiny komplementové kaskády
- Kininy koagulační kaskády
- Prostaglandiny (PG)
- Leukotrieny (LT)
- Lipidové mediátory
- Tachykininy
- VPF (vaskulární permeabilitní faktor)
- Prozánětlivé cytokiny (chemokiny, interleukiny, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$)

Mediátory celulárního influxu

Funkce:

- *Chemotaxiny*
- *Celulární aktivátory* a inducery všech typů efektorových buněk
- *Zvýšení permeability cév*
- *Vasodilatační a bronchokonstrikční aktivita*
- *Zvýšená produkce hlenu*
- Kaskády zánětlivých reakcí indukované mediátory jsou striktně řízeny. Pokud tato regulace selže, dochází až k mnohonásobnému orgánovému selhání (DIC, septický šok).

Chemotaxe

- Je řízený pohyb buněk v koncentračním gradientu solubilních extracelulárních látek.
- Chemotaktické faktory, **chemotaxiny** nebo **chemoatraktanty**.
- **Pozitivní chemotaxe**=buňky směřují do míst s vyšší koncentrací chemotaktických faktory (CHF).
- **Negativní chemotaxe**=buňky se pohybují od míst s vyšší koncentrací CHF.
- **Chemokineze**=buňky se pohybují neřízeně
- **Chemoinvaze**=buňky se pohybují přes bazální membránu

Chemotakticky aktivní faktory

- C5A
- Oligopeptidy bakteriálního původu
- Intermediální produkty lipidových metabolismů (AA a LTB₄)
- Cytokiny, růstové faktory

Chemotakticky aktivní faktory

Funkce:

- Účast v imunitní odpovědi
- Záněť
- Hojení ran
- Celkové systémové reakce po tkáňovém nebo orgánovém poškození

•

Chemotakticky aktivní faktory

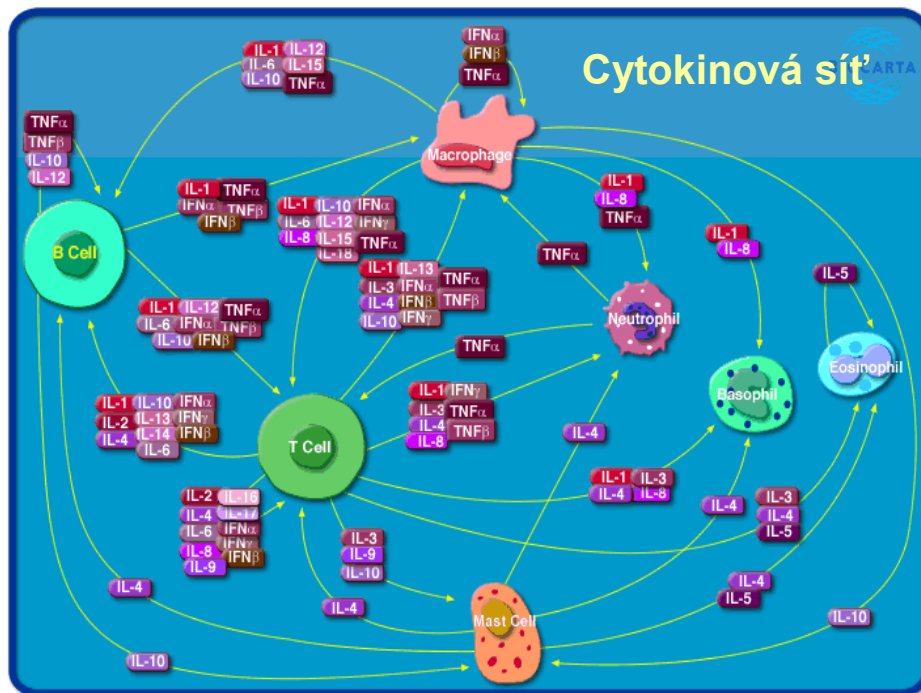
- Biologická aktivita těchto faktorů je řízena pomocí specifických receptorů na buněčném povrchu, jejich exprese je pozitivně nebo negativně modulována téměř všemi cytokiny.
- V chemotaktické odpovědi buněk se aktivně účastní také extracelulární matrix, celulární adhesivní molekuly, cytoskelet a některé nízkomolekulární substance.

Cytokiny

- Definice je problematická. Podle dnešních kritérií se považuje za generické jméno velmi variabilní skupiny solubilních proteinů a peptidů, které fungují jako humorální působky v piko- až nM koncentracích a které moduluji funkční aktivity jednotlivých buněk a tkání za fyziologických a patofyziologických podmínek. Tyto procesy také modifikují interakci mezi buňkami přímo a ovlivňují procesy v extracelulární matrix.

Cytokiny

- Působí také jako růstové faktory (mitogenně nebo antimitogenně), jako celulární „survival“ faktory (zabraňující apoptóze) a jako faktory transformační.
- Glykoproteiny sekretované buňkami klasickými sekrečními cestami. Mnohé ve formě vázané na membrány. Rovnováha mezi solubilními a membránovými formami zřejmě sama o sobě regulujícím faktorem. Většina se neskládá v buňkách (kromě TGFβ a PDGF v destičkách).

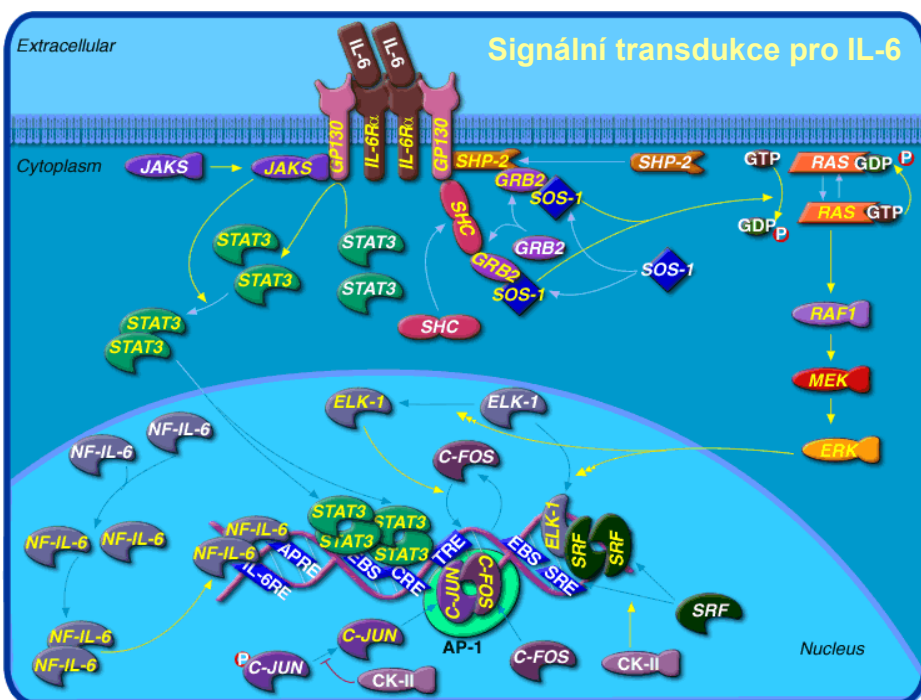
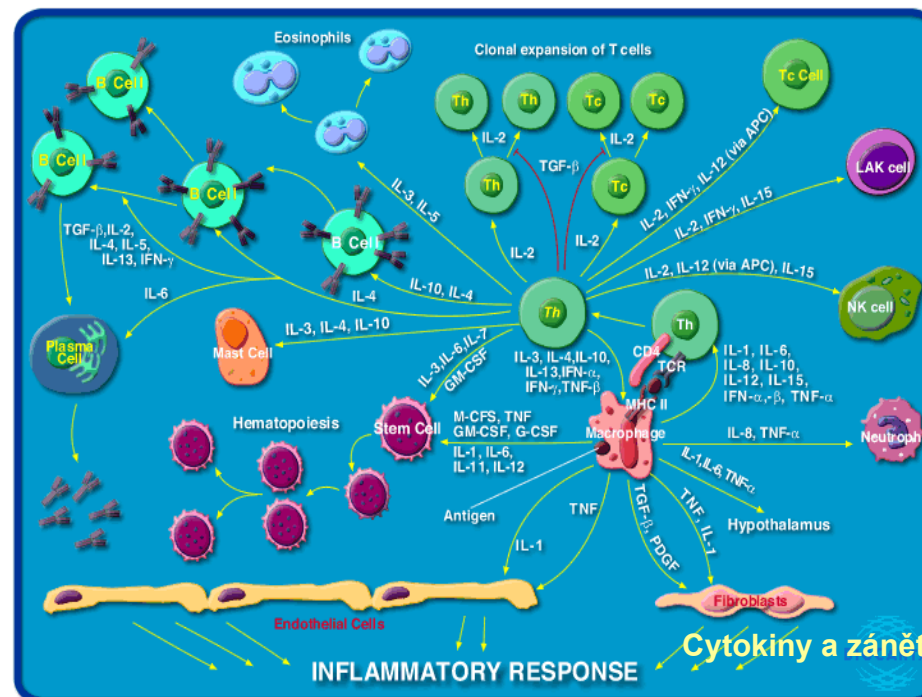


Rozdíly mezi cytokiny a peptidovými hormony

- Cytokiny působí na širší spektrum buněk než hormony
- Cytokiny nejsou produkovány specializovanými buňkami organizovanými do specializovaných žláz
- Místa jejich sekrece primárně neurčují místo jejich cílového působení (některé cytokiny jsou totožné s enzymy-PD-ECGF)

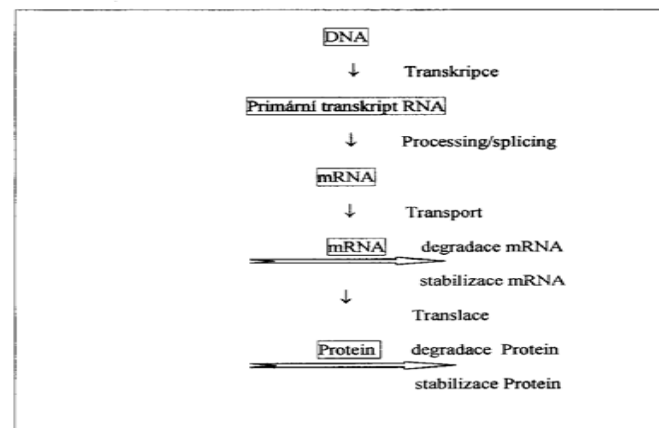
Cytokiny

➤ Nenavozují odpověď přímo. Stimulují nebo inhibují produkci specifických DNA vazných proteinů, které kontrolují expresi dalších genů. Cytokin ve vazbě na receptor vyvolává (hod) expresi *immediate early response genes* (IEG, několik set). Genové produkty těchto genů se pak vážou na promotorové elementy tzv. *delayed early response genes* (DEG).



Genová exprese

Procesy transkripce a translace, tj. tvorba mRNA RNA polymerázami a tvorba proteinu, vedené mRNA sekvencemi na ribosomech. mRNA transkribovaná z podle genu a protein vznikající po translaci této mRNA se označují jako genové produkty:



Některé cytokiny mají biologické aktivity i jako prekursory. Biologická aktivita těchto látek je tedy řízena na různých úrovních.

Cytokiny

- Téměř všechny jsou *pleiotropní*, tj. vykazují několikeré biologické aktivity. Cytokiny s mnohonásobnými účinky se často ve svých aktivitách přesahují a jednotlivé buňky vstupují do interakce s nimi zdánlivě identickým způsobem. Jsou tedy *funkčně nahraditelné, nebo alespoň částečně funkčně kompenzovatelné*.

Cytokiny

- Účinné modulátory během embryogeneze a organogeneze. Jejich aktivity v pozdějším životě se mohou od působení v tomto období výrazně lišit.
- Typy cytokinů (nazvy často podle buněčného původu nebo první objevené funkce:
- Interleukiny, lymfokiny, monokiny, interferony, CSF aj.
-

Th1/Th2 cytokiny

- Th-1 (=cytokiny typu 1) a Th-2 (cytokiny typu 2) se sekretují různými subpopulacemi CD⁺T-lymocyty, monocyty, NK, monocyty, B-buňkami, eozinofily, bazofily, mastocyty aj.
- Th-1-podpora buněčné imunitní odpovědi [IL-2, IFN γ (IL-18), TNF β]
- Th-2-podpora vývoje B-buněk a sekrece protilátek (IgE) (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13)

Chemokiny

- Tvoří rodinu cytokinů, indukovatelných prozánětlivou aktivací. 8-10kDa, 20-50% sekvenční homologie, podobná genetická a terciární struktura. Všechny tyto proteiny poskytují množství konzervovaných *cysteinových* zbytků, které se účastní v tvorbě intramolekulárních disulfidových vazeb.

Funkce chemokinů

- 1. esenciální mediátory normálního pohybu leukocytů
- 2. podpora zánětu
- 3. indukce chemotaxe
- 4. aktivace zánětlivých buněk
 - ⇒ a/ aktivace granulocytů a makrofágů s následným oxidativním vzplanutím, degranulací a releasem lysosomálních enzymů
 - ⇒ b/ ovlivnění imunitních buněk k odpovědi na suboptimální množství zánětlivých mediátorů
 - ⇒ c/ mocné uvolňovací faktory pro histamin z bazofilů

Funkce chemokinů

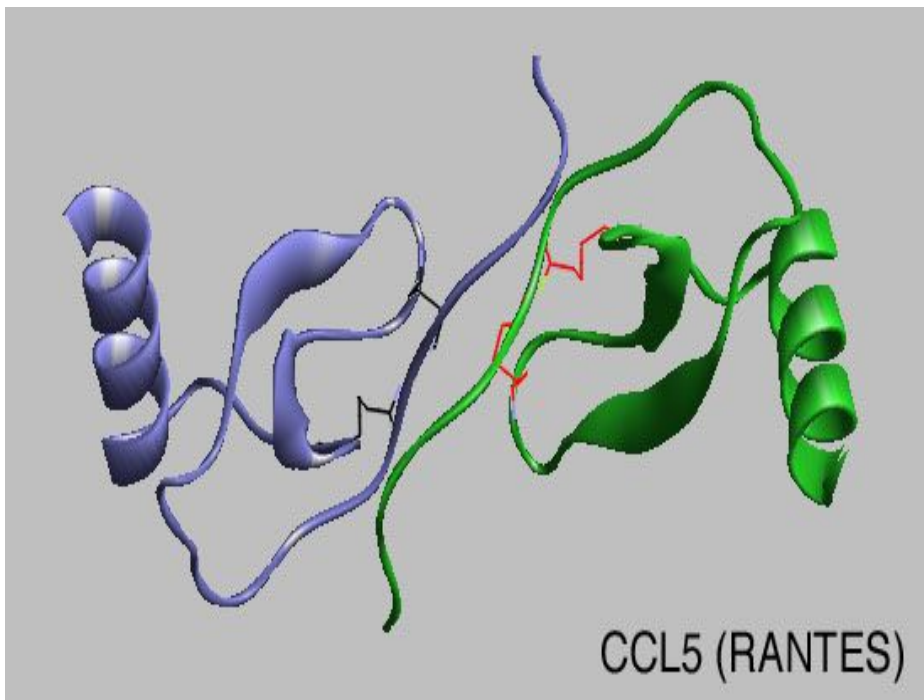
- 5. indukce proliferace a aktivace NK (CHAK-chemokine-activated killer)
- 6. modulace hemopoézy (BFU-E, CFU-GH, CFU-GEMM)
- 7. modulace angiogenezy
- 8. modulace nádorového růstu
- 9. účast v patogeneze infekcí viry HIV (chemokiny mohou suprimovat infekci HIV-1, chemokinové receptory slouží prostřednictvím CD4 jako obligátní koreceptory pro vstup HIV-1)

Chemokinové rodiny

- α - Chemokinová rodina (4q12-21, CXC-chemokiny- CXCL 1-16)
- Někteří její členové obsahují ELR sekvenční motiv (kys.glutamová-leucin-arginin), umístěný před prvním cysteinem blízko N-terminálního konci)
- 1. Chemokiny s ELR motivem-chemoatrakce a aktivace neutrofilů
- 2. Chemokiny bez ELR motivu-chemoatrakce a aktivace monocytů, APC, T, NK, B-buněk, basofilů a eosinofilů

Chemokinové rodiny

- β -chemokinová rodina 17q (17q11-32, CC-chemokiny- CCL 1-28)
- Biologické aktivity chemokinů jsou řízeny specifickými receptory a receptory s překrývajícími se ligandovými specifitami, které vážou některé z těchto proteinů, které vždy náleží buď k CC nebo k CXC. Chemokinové receptory jsou G-coupled, 7 hydrofobních α -helixových segmentů (domén), které směřují přes membránu.



Chemokinové rodiny

- chemokinová rodina 16q (CXXXC-chemokiny)
- Fraktalkin- má silnou chemoatrakční aktivitu pro T-lymfocyty a monocyty a zvyšuje adhesivitu leukocytů na aktivované endoteliální buňky indukci povrchového vazného proteinu
- CX3CR1 receptor pro fraktalkin

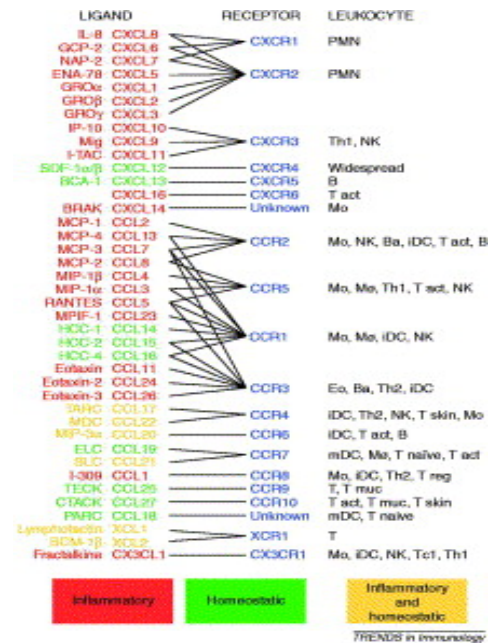
Chemokinové receptory

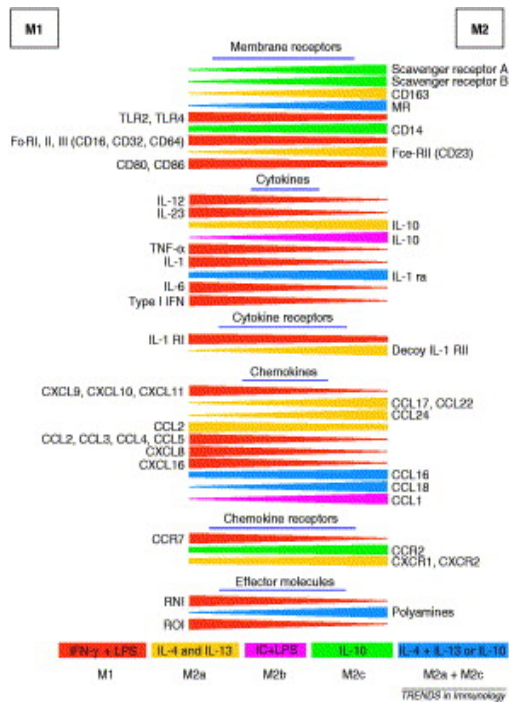
→ CXCR 1-7

→ CCR 1-12

→ CXXXCR 1

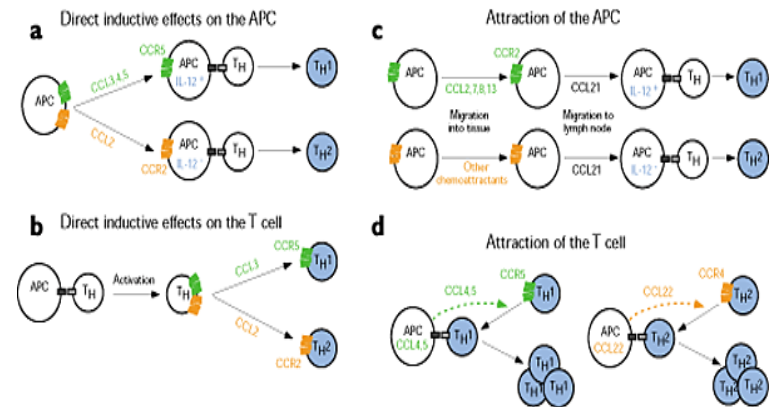
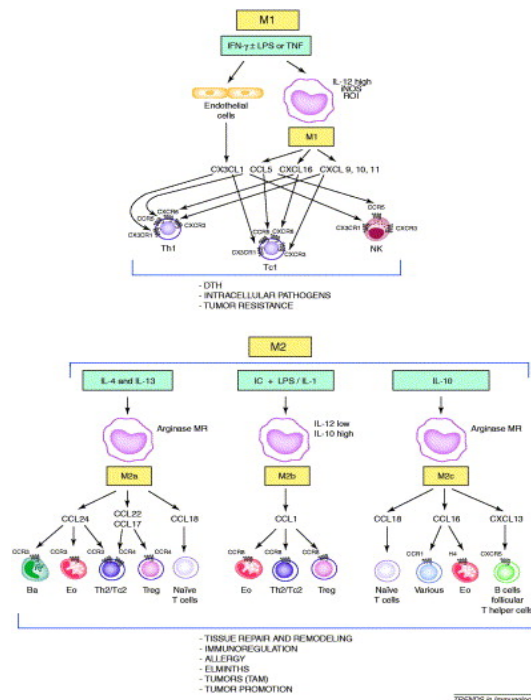
→ Kombinatorické efekty mnoha chemokínů a jiných mediátorů jsou odpovědné za buněčné složení v místech zánětu. Mnohé geny kódující chemokiny se silně exprimují v průběhu mnohých patofyziologických procesů včetně autoimunních, nádorů, aterosklerózy a chronických zánětlivých onemocnění.





K předchozímu obrázku: Makrofágy M1 a M2

- Extrémny kontinua.
- Aktivace makrofágů je asociována z hlubokými změnami v genových expresních profilech.
- Expozice rozdílným tkáňovým stimulům vede k odlišným polarizačním profilům, což je spojeno s expresí vybraných molekul.
- Klasická aktivace makrofágů (makrofág M1) je indukována expozicí IFN-γ a LPS a je asociována s expresí určitých molekul (červeně).
- Různé formy alternativní aktivace makrofágů (M2) jsou dány různými stimuly, opět s různými expresními profily.
- IL-4 a IL-13 indukují M2a (žlutě),
- Imunitní komplexy a lipopolysacharidy indukují M2b
- IL-10 indukují M2c.
- Zkratky: IFN-γ, interferon-γ; IL-1 ra, antagonist IL-1 receptoru; LPS, lipopolysacharidy; MR, mannózový receptor; RNI, meziproducty reaktivního dusíku; ROI, meziproducty reaktivního kyslíku; TLR, Toll-like receptor.



K předchozímu obrázku: Mechanismy, kterými chemokiny ovlivňují diferenciaci T-buněk

- (a) Chemokiny působí přímo na antigen prezentující buňky a indukují nebo reprimují expresi cytokinů jako IL-12, což vede k diferenciaci do TH1 nebo TH2 buněk.
- (b) Chemokiny přímo regulují polarizaci recentně aktivovaných T-buněk.
- (c) Chemokiny ovlivňují diferenciaci buněk nepřímo ovlivněním typu nebo počtu antigen-prezentujících buněk (APCs). Po zachycení antigenu část APCs migruje do nejbližších lymfatických uzlin a podílí se na indukci polarizované odpovědi.
- (d) Diferencovaná exprese chemokinů APC buňkami spolu s diferencovanou expresí receptorů pro chemokiny na již polarizovaných TH buňkách umožňuje selektivní rozvoj a amplifikaci polarizované odpovědi efektorových T-buněk.

Tachykininy

- Generické jméno rodiny úzce příbuzných krátkých neuropeptidů, identifikovaných původně podle jejich funkce jako neurotransmitery.
- Vznikají alternativním splicingem tRNA z preprotachykininového genu (PTT) a různým posttranslačním "processing" preproproteinu. Alternativním sestřihem β a χ forem preprotachykininů vznikají substance P a neurokinin A, z α forem vzniká pouze substance P. Neuropeptid χ je rozšířená forma neurokininu A v N-terminálním směru.

Typy tachykininů

- Substance P
- Neurokinin A, Substance K
- Neuropeptid K
- Neuropeptid γ
- Neurokinin B

Typy tachykininových receptorů

- Tři typy NK1-NK3 -G-coupled.
- Mají vysoce konzervovanou transmembranozní doména, která sedmkrát přes membránu přestupuje. Vážou také bombesin a gastrin-releasing peptide.

Funkce tachykininů

- 1. neuromodulátory
- 2. regulace stresové odpovědi
- 3. modulace bolesti
- 4. kontrola vaskulárního tonusu
- 5. funkce podobné cytokinům
 - ⇒ a/ proliferace T-buněk
 - ⇒ b/ podpora uvolňování cytokinů indukovaného mitogeny
 - ⇒ c/ podpora sekrece Ig
 - ⇒ d/ modulace chemotaxe a fagocytózy