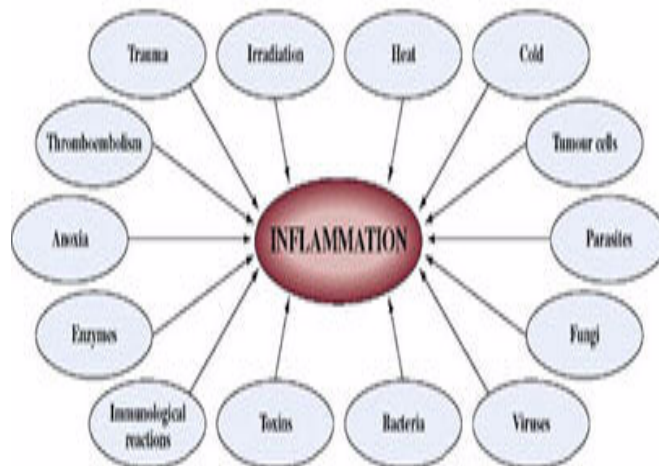


# Zánět

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.



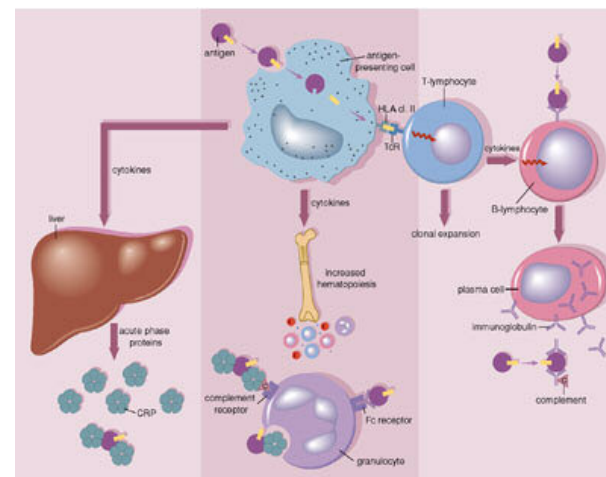
## Dynamika zánětlivé reakce

- 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 adhezní molekuly. Počet těchto receptorů je regulován a umožňuje přesnější směřování 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 protein 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- $\alpha/\beta$ , IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-6, INF- $\alpha/\gamma$  a IL-8 do krve.
- Tyto cytokiny aktivují různé cílové buňky, což vede k aktivaci hypotalamu, redukcii 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<sup>++</sup>, 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 játerní 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- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ .
- U virových reakcí je AFR mírnější. V tomto případě se z buněk napadených vity uvolňují zejména interferony, také TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ .
- 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- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a INF-** 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-** 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 makrofágů,** 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 profizánětlivou 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 $\alpha$ .
- Játra odpovídají změnou exprese proteinů akutní fáze.

Změny	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 transthyretin 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,  $\alpha$ -globuliny a LPS-binding proteinázy**
- (3) **C-reactive protein a sérový amyloid A**

Funkce:

- Opsonizace 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 $\beta$  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	Nár st v pr b hu
Inhibitory proteáz	$\alpha_1$ -antitrypsin	4 x
	$\alpha_1$ -antichymotrypsin	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	8 x
	hemopexin	2 x
	feritin	4 x
Scavengerové proteiny	ceruloplasmin	4 x
Různé	$\alpha_1$ -kyselý glykoprotein (orosomukoid)	4 x
	serum amyloid A protein	1000 x
	C-reactive protein	1000 x

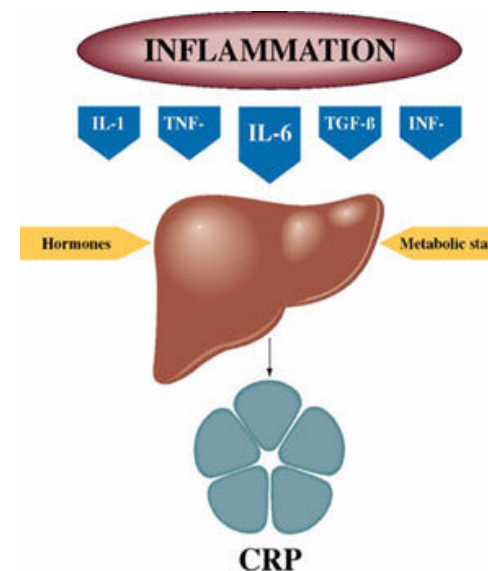
## Alfa 1-antitrypsin (A1AT)

- 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).

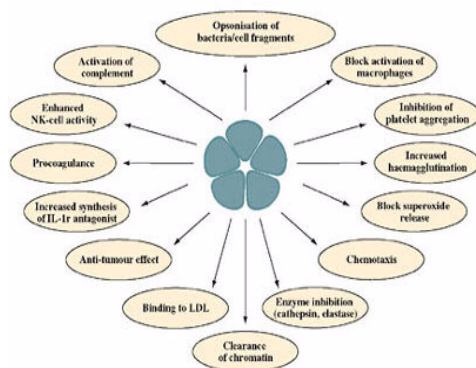
# Alfa 2-makroglobulin

- Hladiny alfa-2 makroglobulinu jsou zvýšeny u nefrotického syndromu. Jako velká molekula je  $\alpha_2$ -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  $\alpha_2$ -makroglobulinu byla asociována se zvýšeným rizikem Alzheimerovy nemoci.

Indukce a syntéza CRP v hepatocytech.



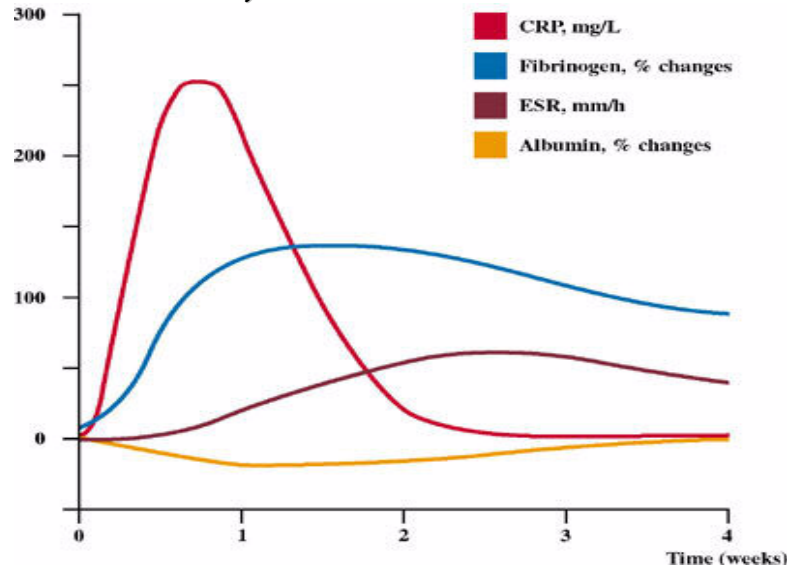
Dokumentované a předpokládané funkce a interakce CRP.



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

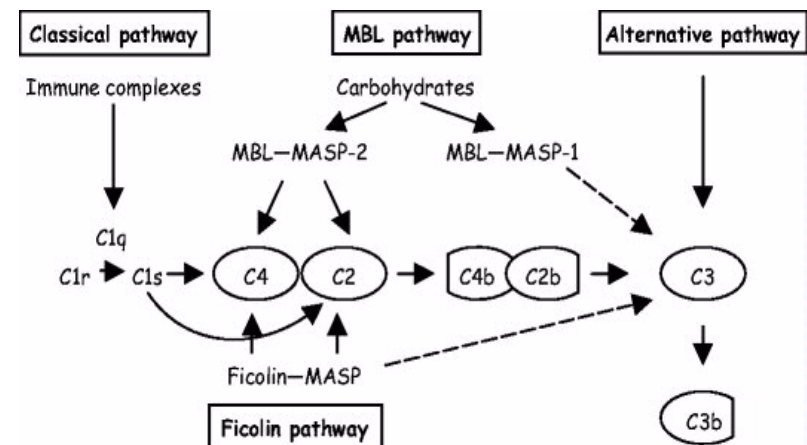


## Komplementový systém

- 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*

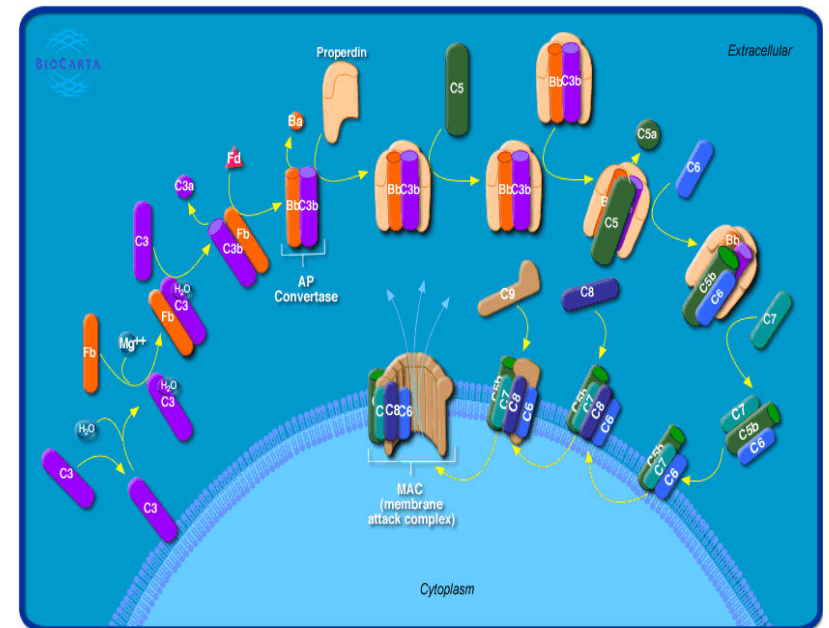
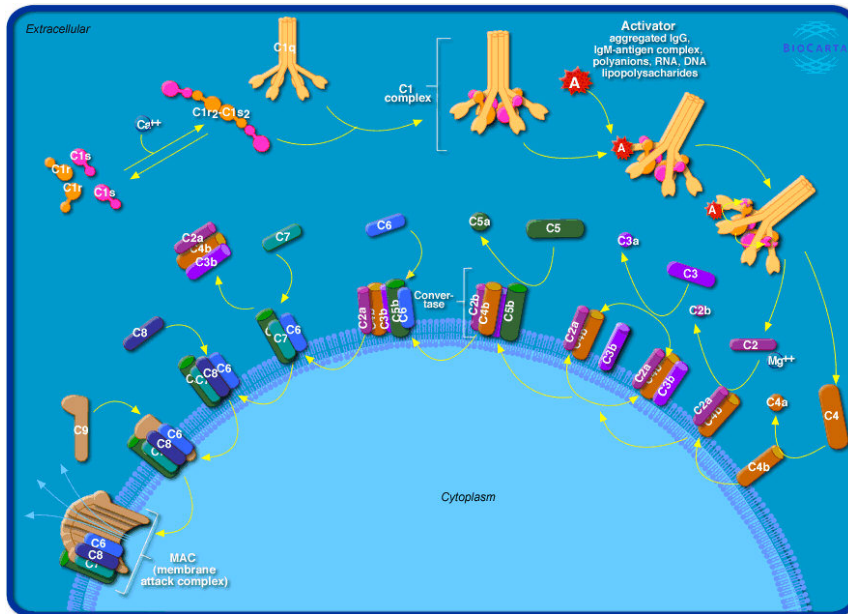
## Aktivace komplementové kaskády

- 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 C3k 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 manozová 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 C3k 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.



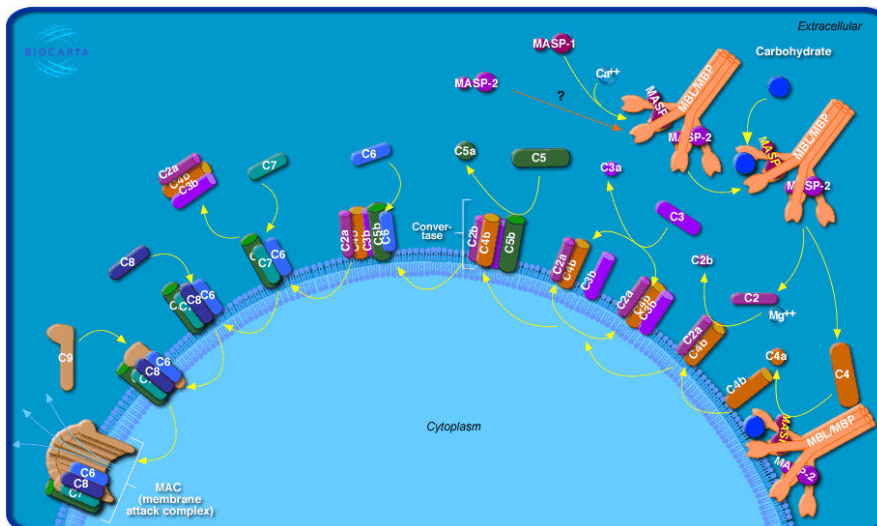
Komplexy MBL/MASP-2 vytvářejí C3 konvertázu, C4bC2b. Komplexy MBL/MASP-1 mohou přímo aktivovat C3. Komplexy ficolin a MASP jsou zřejmě schopny aktivovat komplement.

## 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 - neutrofily
- b/pozdní odpověď - monocyty-makrofágy, specifické T a B lymfocyty+ exsudace plasmy

## 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 LTB<sub>4</sub>)
- Cytokiny, růstové faktory

## Chemotakticky aktivní faktory

Funkce:

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

•

## Chemotakticky aktivní faktory

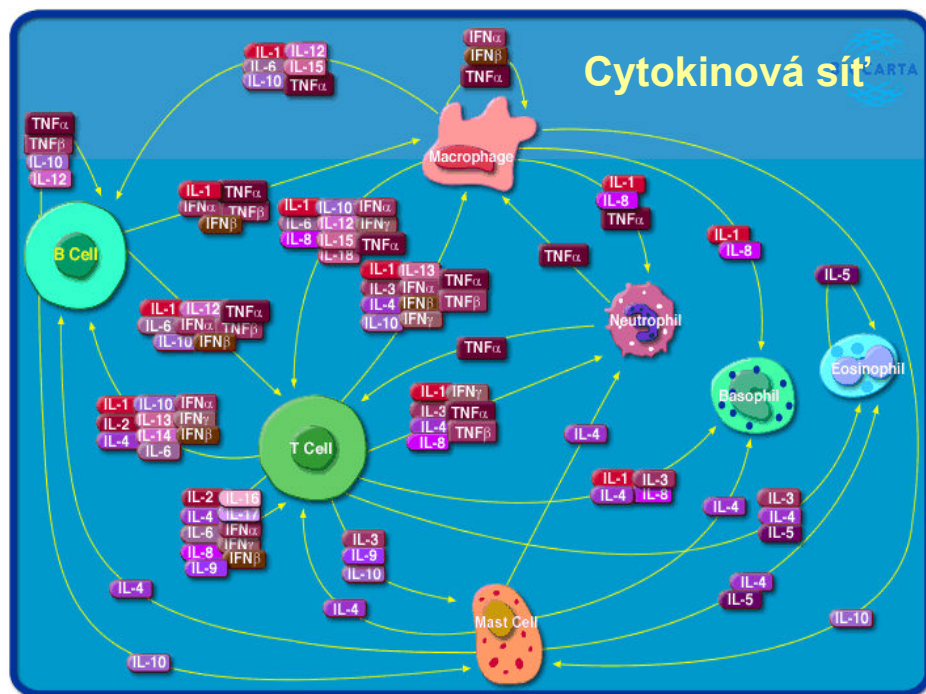
- Biologická aktivita těchto faktorů je řízena pomocí specifických receptorů na buněčném povrchu, jejich exprese je pozitivně nebo negativně modulována téměř všemi cytokiny.
- V chemotaktické odpovědi buněk se aktivně účastní také extracelulární matrix, celulární adhesivní molekuly, cytoskelet a některé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

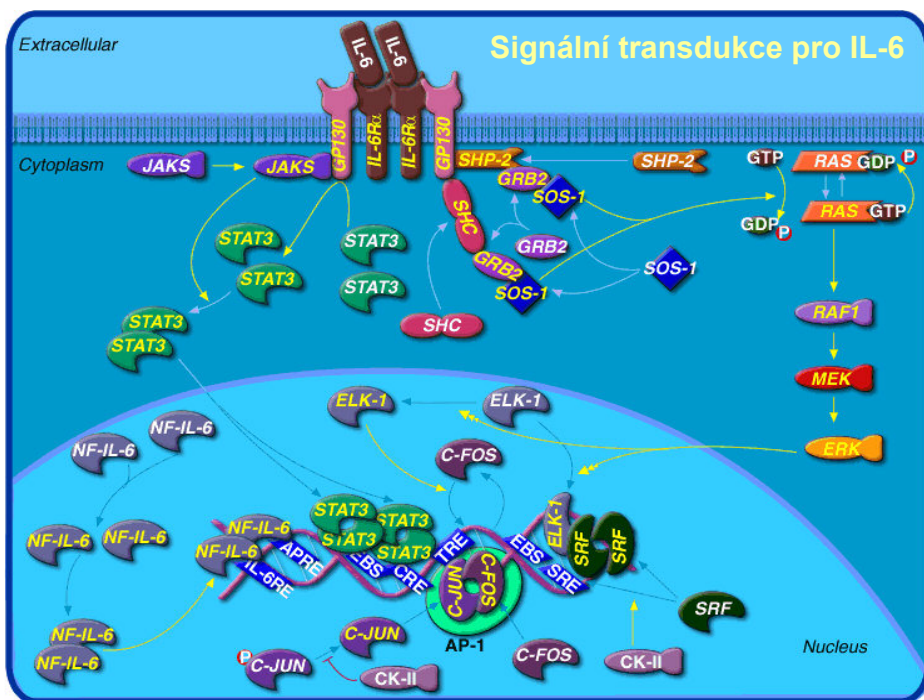
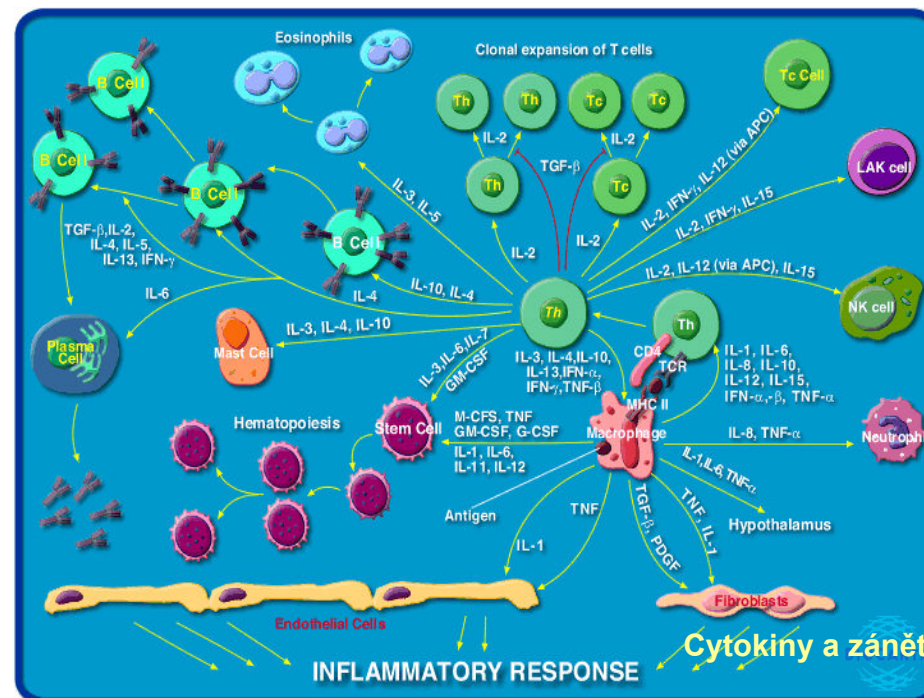


## Rozdíly mezi cytokiny a peptidovými hormony

- 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)

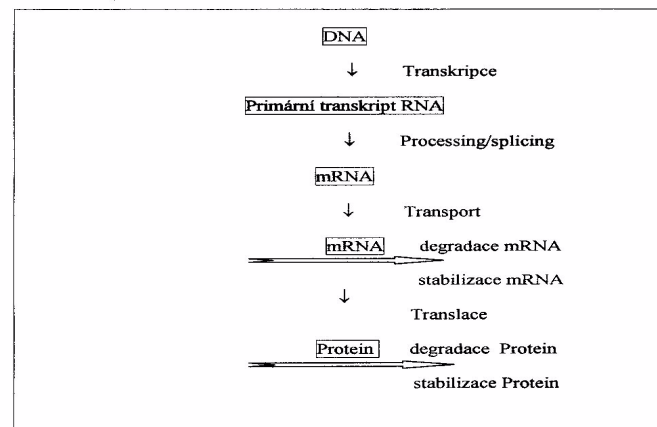
# Cytokiny

➤ 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 prekursorů. 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<sup>+</sup>T-lymfoctů, monocyty, NK, monocyty, B-buňkami, eozinofily bazofily, mastocyty aj.
- Th-1-podpora buněčné imunitní odpovědi [IL-2, IFN $\gamma$  (IL-18), TNF ]
- 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

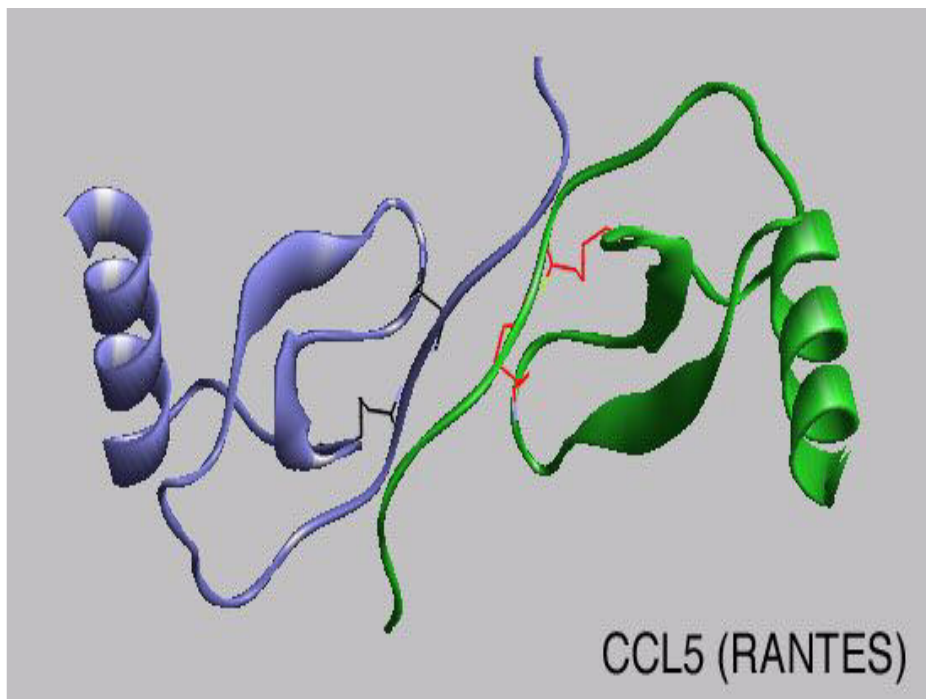
- 5. indukce proliferace a aktivace NK (CHAK-chemokine-activated killer)
- 6. modulace hemopoézy (BFU-E, CFU-GH, CFU-GEMM)
- 7. modulace angiogenezy
- 8. modulace nádorového růstu
- 9. účast v patogeneze infekcí viry HIV (chemokiny mohou suprimovat infekci HIV-1, chemokinové receptory slouží prostřednictvím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

## Chemokinové rodiny

- $\alpha$ - 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

- $\beta$ -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 na které z těchto proteinů, které vždy náleží buď k CC nebo k CXC. Chemokinové receptory jsou G-coupled, 7 hydrofobních  $\alpha$ -helixových segmentů (domén), které směřují přes membránu.



## Chemokinové rodiny

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

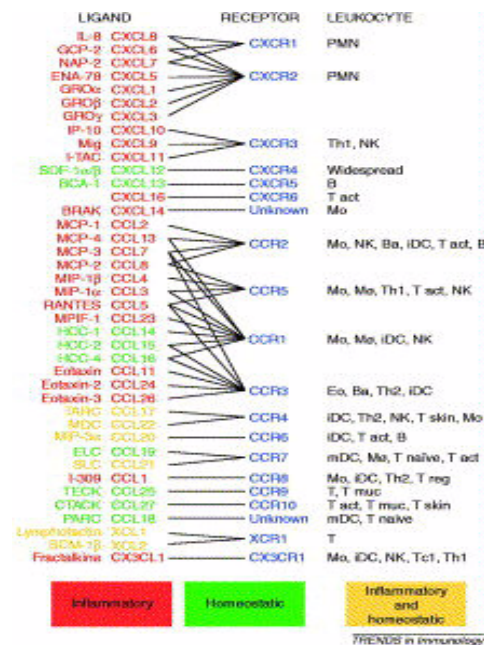
## Chemokinové receptory

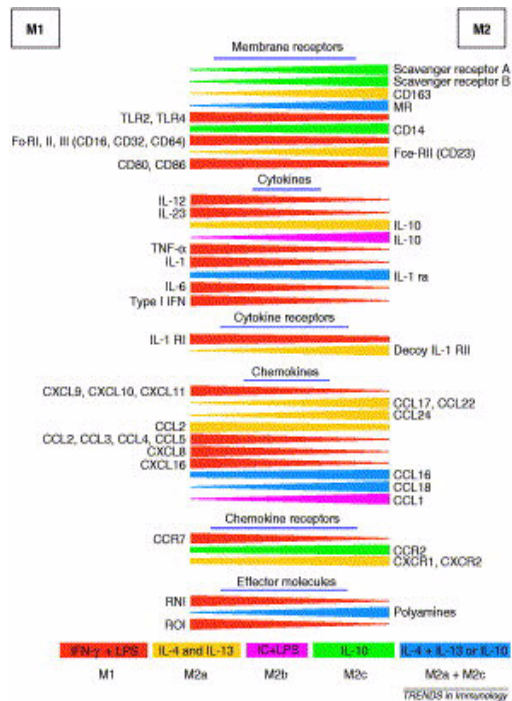
→ CXCR 1-7

→ CCR 1-12

→ CXXXCR 1

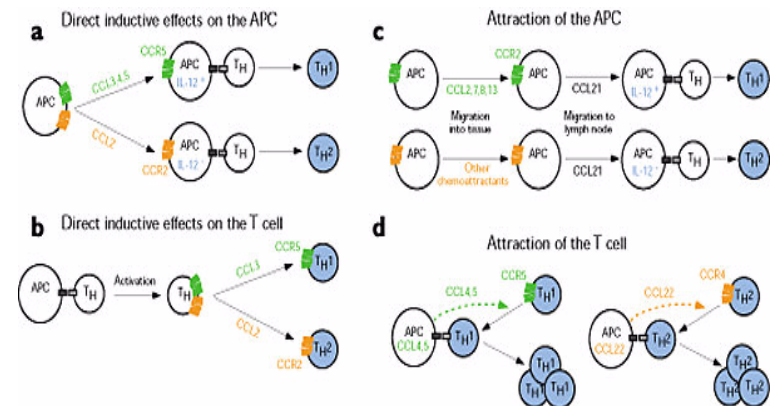
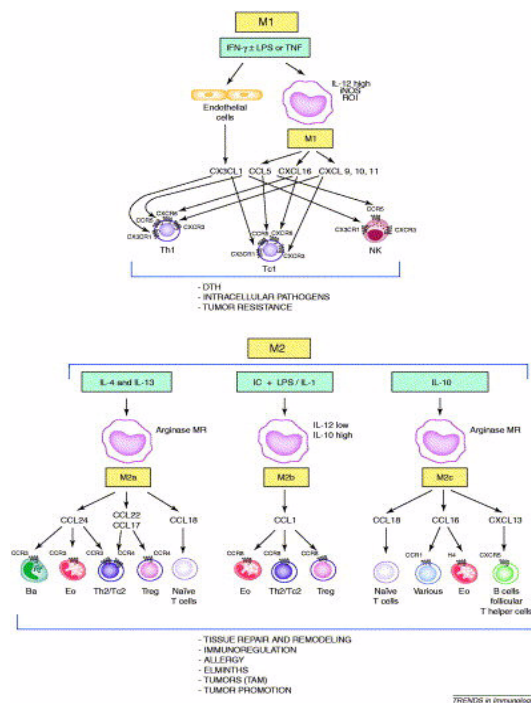
→ Kombinatorické efekty mnoha chemokinů a jiných mediátorů jsou odpovědné za buněčné složení v místech zánětu. Mnohé geny kódující chemokiny se silně exprimují v průběhu mnohých patofyziologických procesů včetně autoimunních, nádorů, aterosklerózy a chronických zánětlivých onemocnění.





## 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 indukuje 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 indukcii polarizované odpovědi.
- (d) Diferencovaná exprese chemokínů 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  $\beta$  a  $\chi$  forem preprotachykinin vznikají substance P a neurokinin A, z  $\alpha$  forem vzniká pouze substance P. Neuropeptid  $\chi$  je rozšířená forma neurokininu A v N-terminálním smru.

## Typy tachykininů

- Substance P
- Neurokinin A, Substance K
- Neuropeptid K
- Neuropeptid  $\gamma$
- 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