

Imunologická rovnováha TH1/TH2 v obraze cytokinů

Zdeněk WILHELM

Fyziologický ústav LF MU, Brno

*XXIX. Lékárnické dny
Kadaň 4.-6.10.2013*

Homeostáza organismu

Mezibuněčná komunikace

Neurony

– *neurotransmitery*

Endokrinní systém

– *hormony*

Imunitní systém

– *cytokiny*

(transmitter immunity)

CYTOKINY

***1957 – Alick Isaacs a Jean Linderman
viry infikovaná tkáňová kultura vylučuje do média
látku, která brání – interferuje – nové virové infekci
nazvána interferon***

1972 – interleukin-2

Dnes u člověka popsáno více jak 100 cytokinů

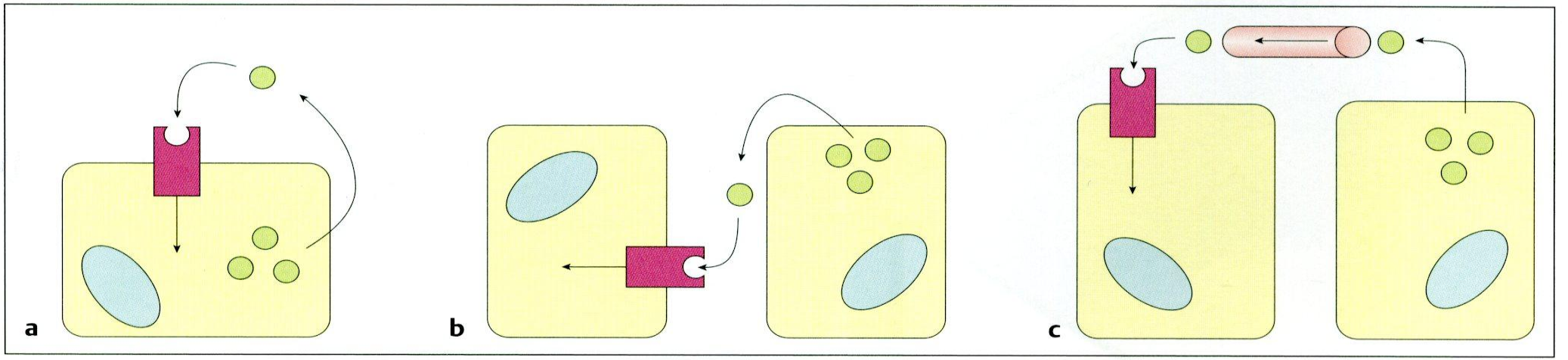
Cytokiny

nízkomolekulární látky bílkovinné povahy

produkované prakticky všemi jadernými buňkami

krátkodobý účinek

Sekrece



a) autokrinní

b) parakrinní

c) endokrinní

Cytokiny

pro cytokiny je typická vysoká míra neurčitosti

pleotropie

tentýž cytokin účinkuje odlišně:

- *v čase*
- *v místě*
- *v buněčném typu*

redundance

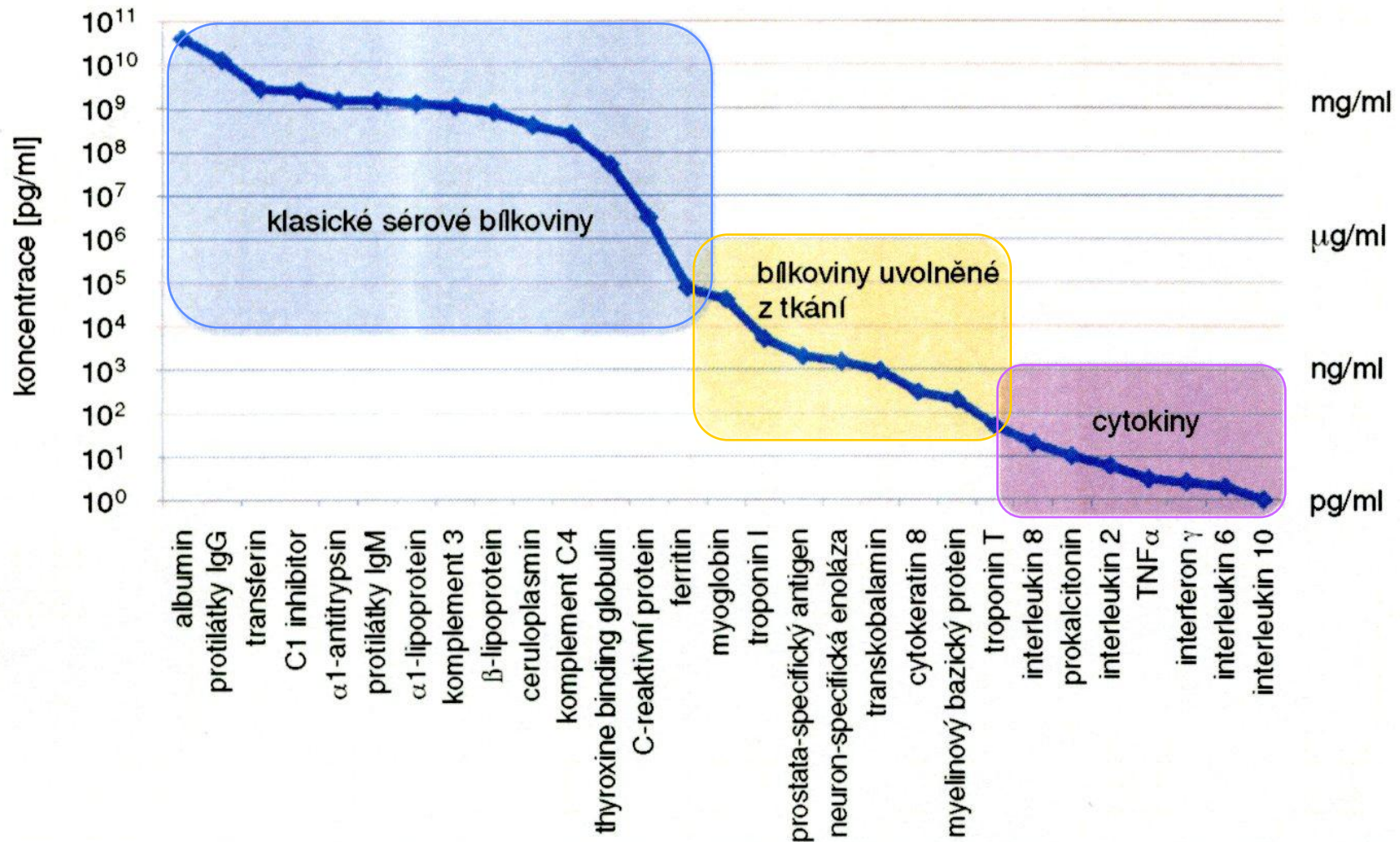
jedna funkce je zajišťována vícero cytokiny

Cytokiny

piko - (0,000 000 000 001) molární koncentrace

nano - (0,000 000 001)

Koncentrace bílkovin krevního séra



CYTOKINY – mechanismus účinku

Specificky a pevně vázány na membránové receptory, jež spouštějí signalizaci na úrovni cytoplazmy, kterou následně přenášejí do buněčného jádra. V jádře dochází k přepisu příslušných genů. Konečným stupněm je produkce určitých látek, přesun, množení či jiné projevy buněk.

CYTOKINY – mediátory

- *přirozené imunity*
- *zánětu*
- *krvetvorby*
- *fagocytózy*
- *aktivace, proliferace, diferenciaci a smrti B a T lymfocytů*

Funkce

- *zánětlivá reakce*
- *imunoregulující*
- *hematopoetické*
- *obecně regulační*
- *chemotaktické*
- *významné pro reparační pochody při poškození tkání
či pro lokalizaci zánětlivých buněk*
- *pro řadu buněk jsou růstovým faktorem*

Cytokiny - terminologie

Interleukiny – komunikace mezi leukocyty

Lymfokiny – produkovány lymfocyty, aktivace makrofágů

Tumor nekrotizující faktory (TNF) – regulace zánětu, obrané mechanismy onkologického onemocnění

Interferony – obrana proti virovým infekcím a regulace imunitní odpovědi

Monokiny (cytokiny uvolněné z makrofágů)

Cytokiny - terminologie

Faktor stimulující kolonie (CSF) - stimulují vývoj a diferenciaci určitých typů leukocytů

Polypeptidové růstové faktory - rozmanité funkce

Transformující růstové faktory – regulace vývoje embrya, imunitního systému

Stresové proteiny

Chemokiny – látky navozující migraci určitých buněk

Mediátory zánětu

vazodilatace

prostaglandiny, histamin, NO

permeabilita cév

histamin, bradykinin, leukotrieny PAF

bolest

prostaglandiny, bradykinin

systémové efekty

horečka

IL-1, TNF- α , prostaglandiny

leukocytóza

leukocyty (IL-1, TNF- α)

žírné buňky a eozinofily (IL-4, IL-5)

granulocyty (G-CSF), monocyty (M-CSF), NK (IL-2)

reaktanty akutní fáze

IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , CRP a další

omezovači zánětu

IL-10 (inhibice produkce cytokinů)

TGF- β (inhibice proliferace makrofágů)

ECF-A (vazba eosinofilů)

histamináza, arylsulfatáza

(odbourávání histaminu a leukotrienů)

imunitní odpověď

IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ

reparační děje a hojení

IFN- γ (aktivace makrofágů)

TGF- β (stimulace růstu fibroblastů)

angio-faktory (stimulace růstu endotelu a fibroblastů)

fagocytóza

adherence a diapedéza

IL-1, TNF- α , C5a, leukotrieny

chemotaxe

(MCF, IL-8, ENA-78, NCF, ECF-A, kalikrein

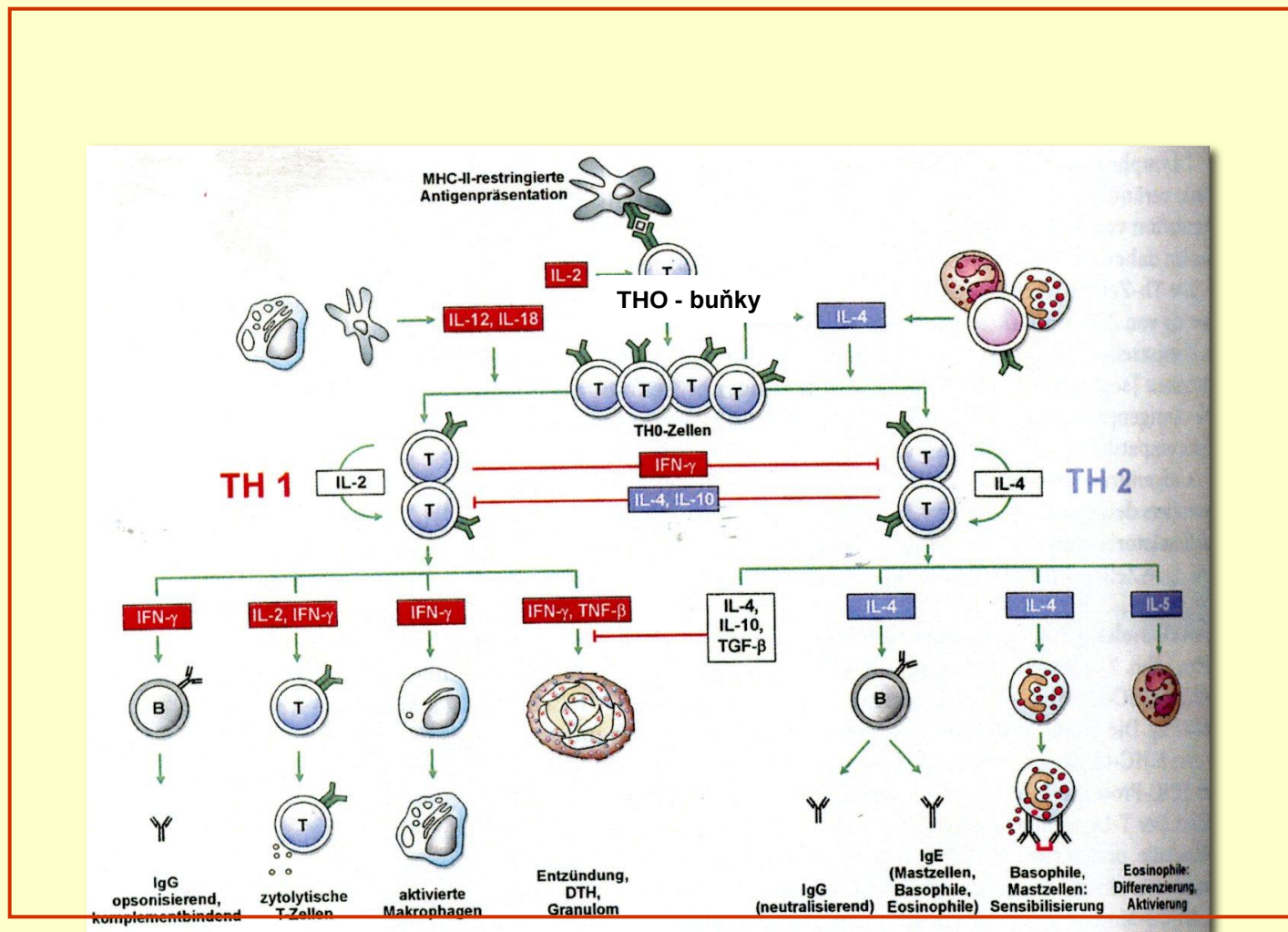
pohlčení, fagocytóza

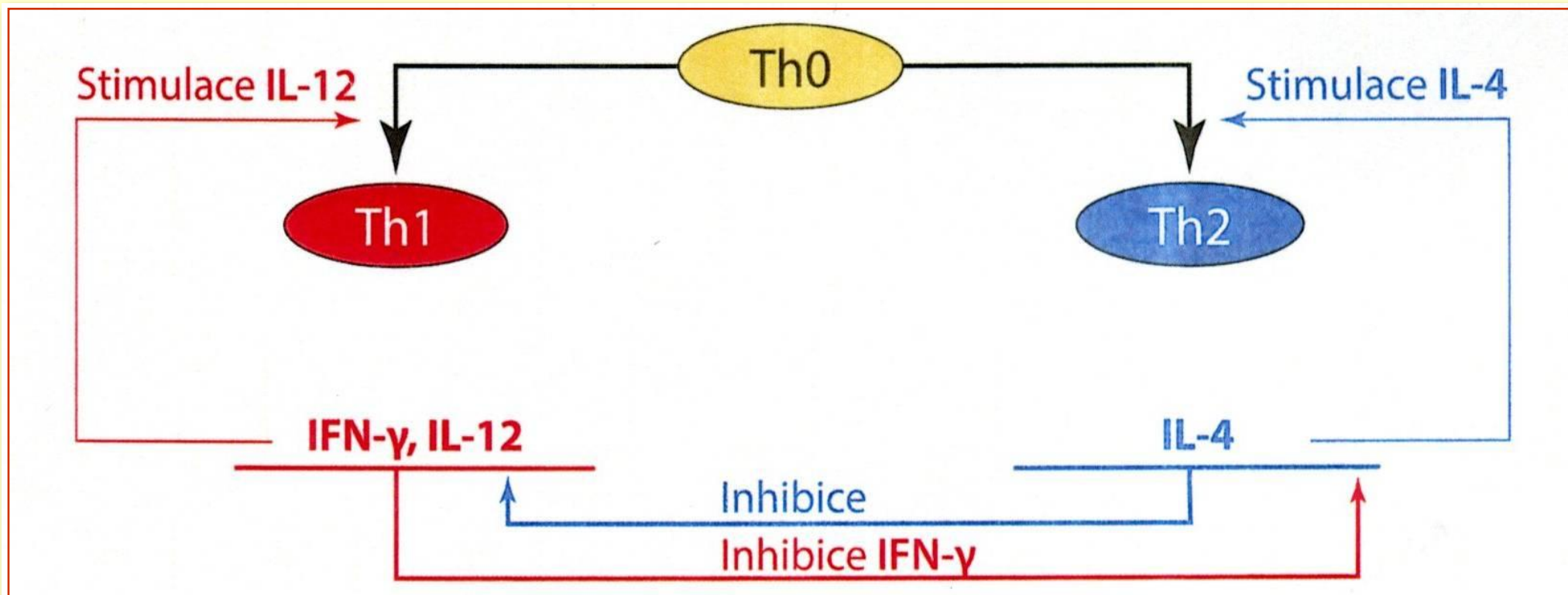
C3b, IgG (opsonizace), IFN- γ (aktivace makrofágů)

TNF- α (vzestup produkce cytokinů makrofágy)

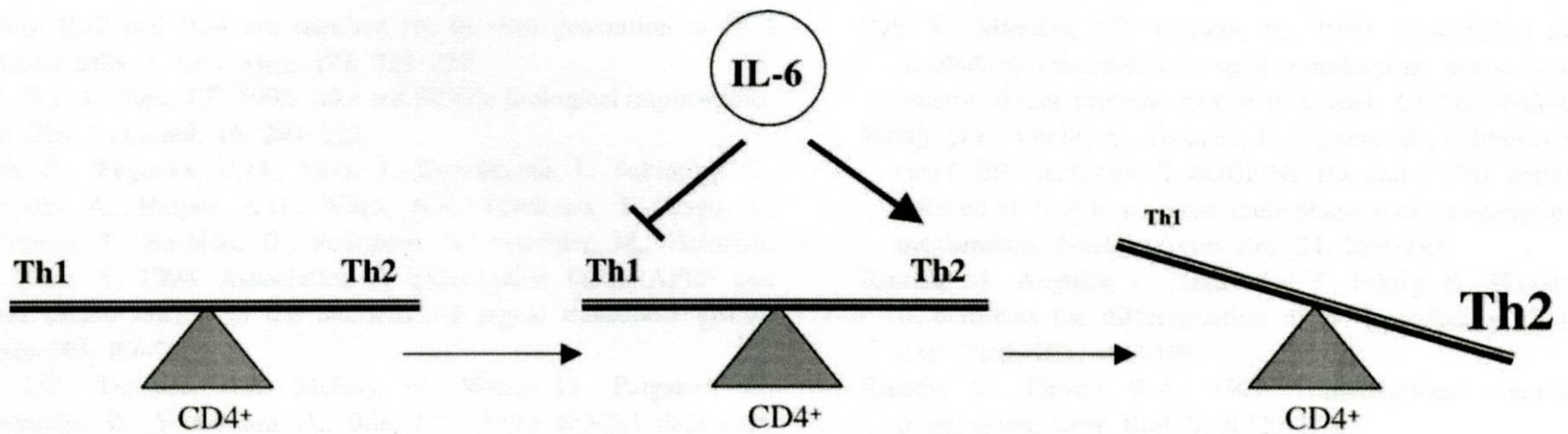
TNF- β (vzestup fagocytózy)

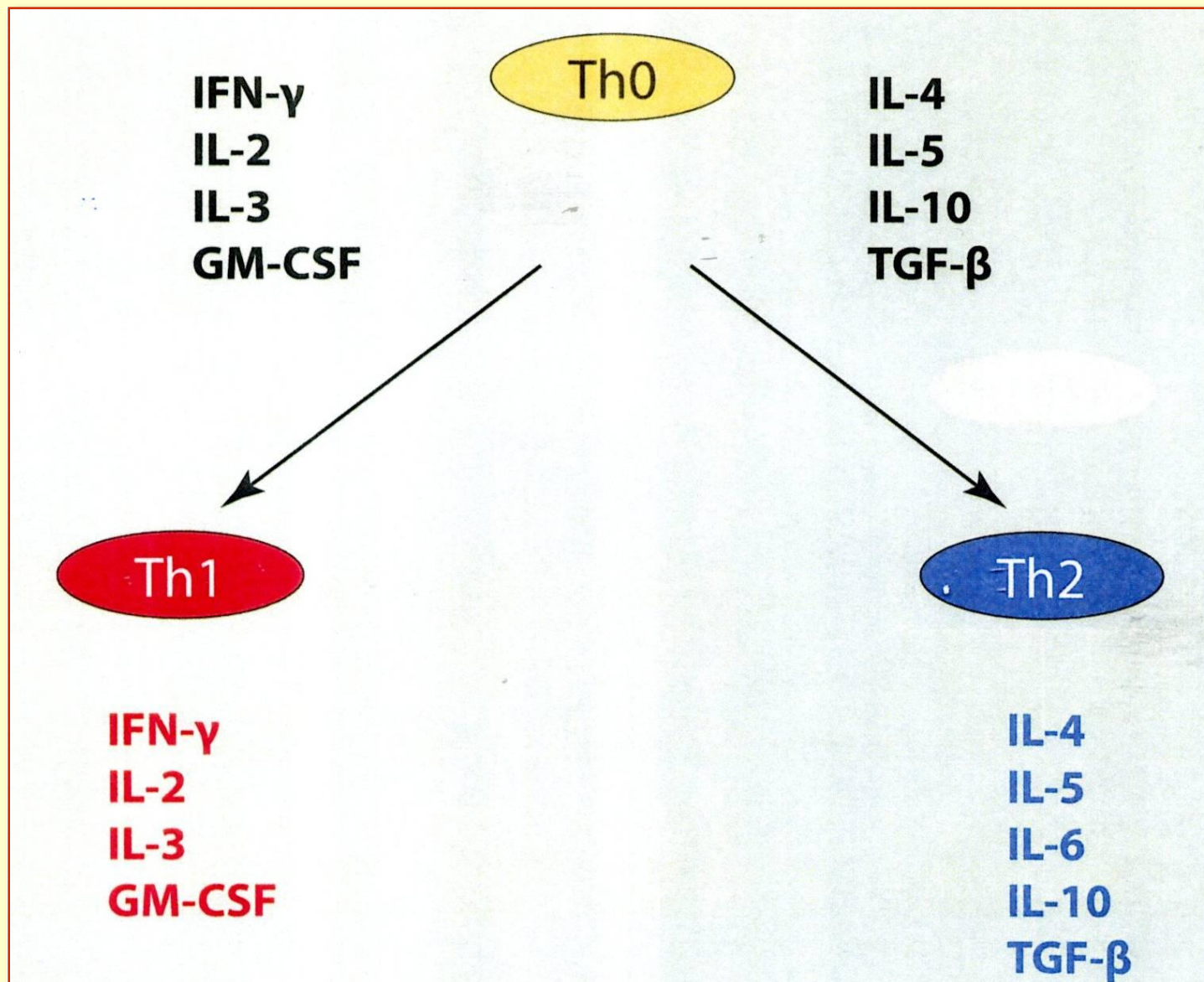
Některé možnosti imunologické stimulace T lymfocytů



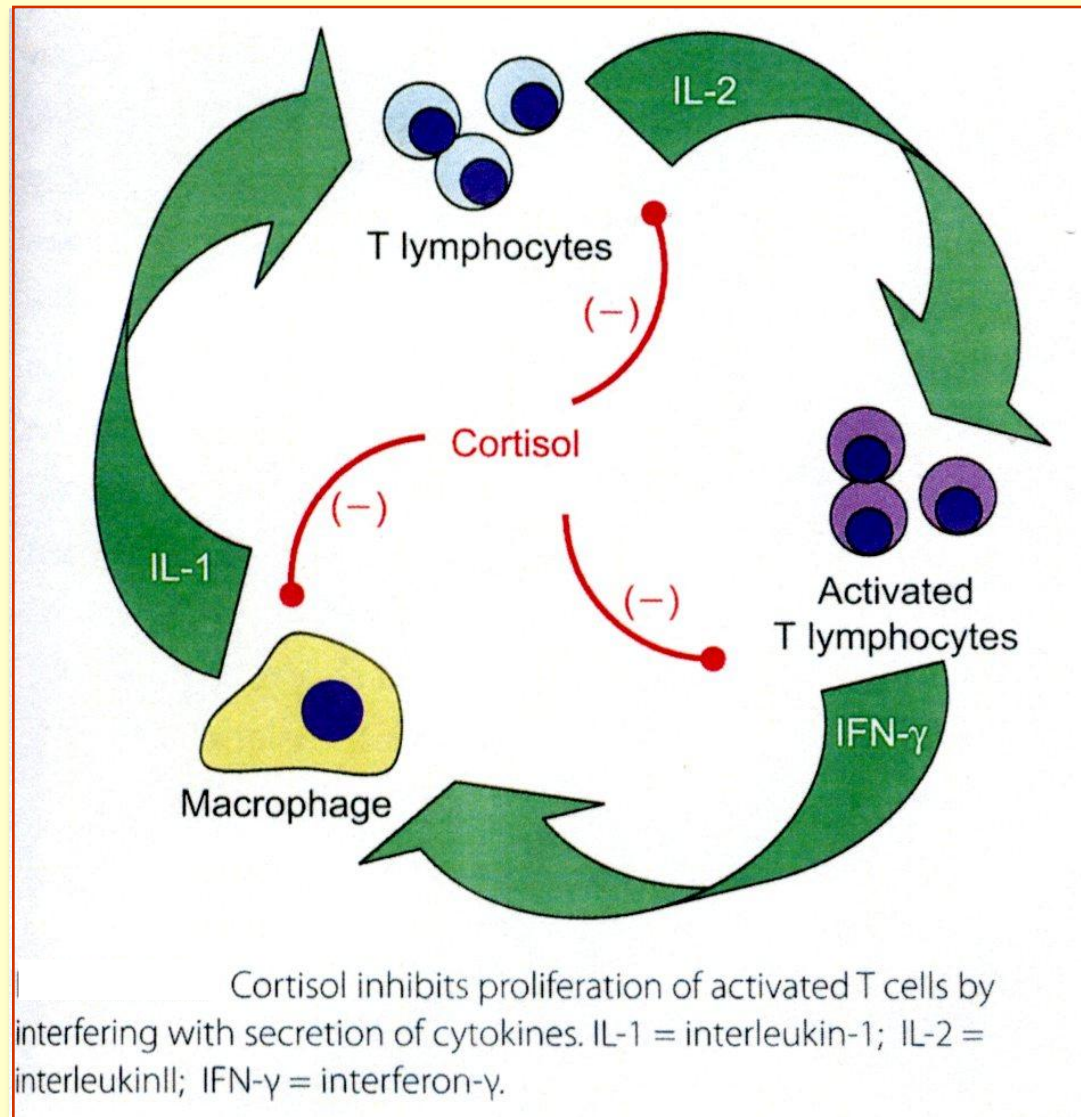


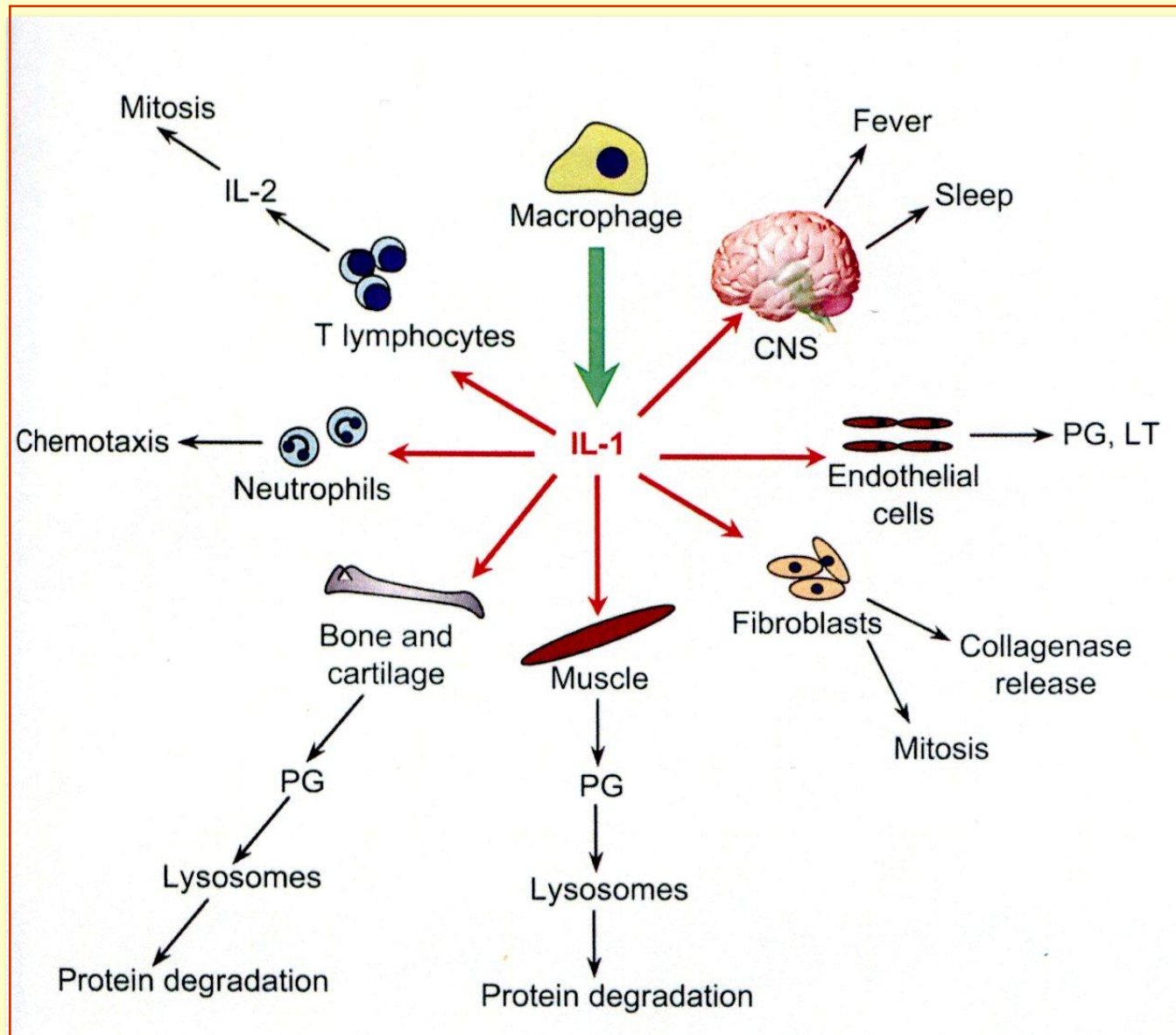
S. Diehl, M. Rincón / Molecular Immunology 39 (2002) 531–536



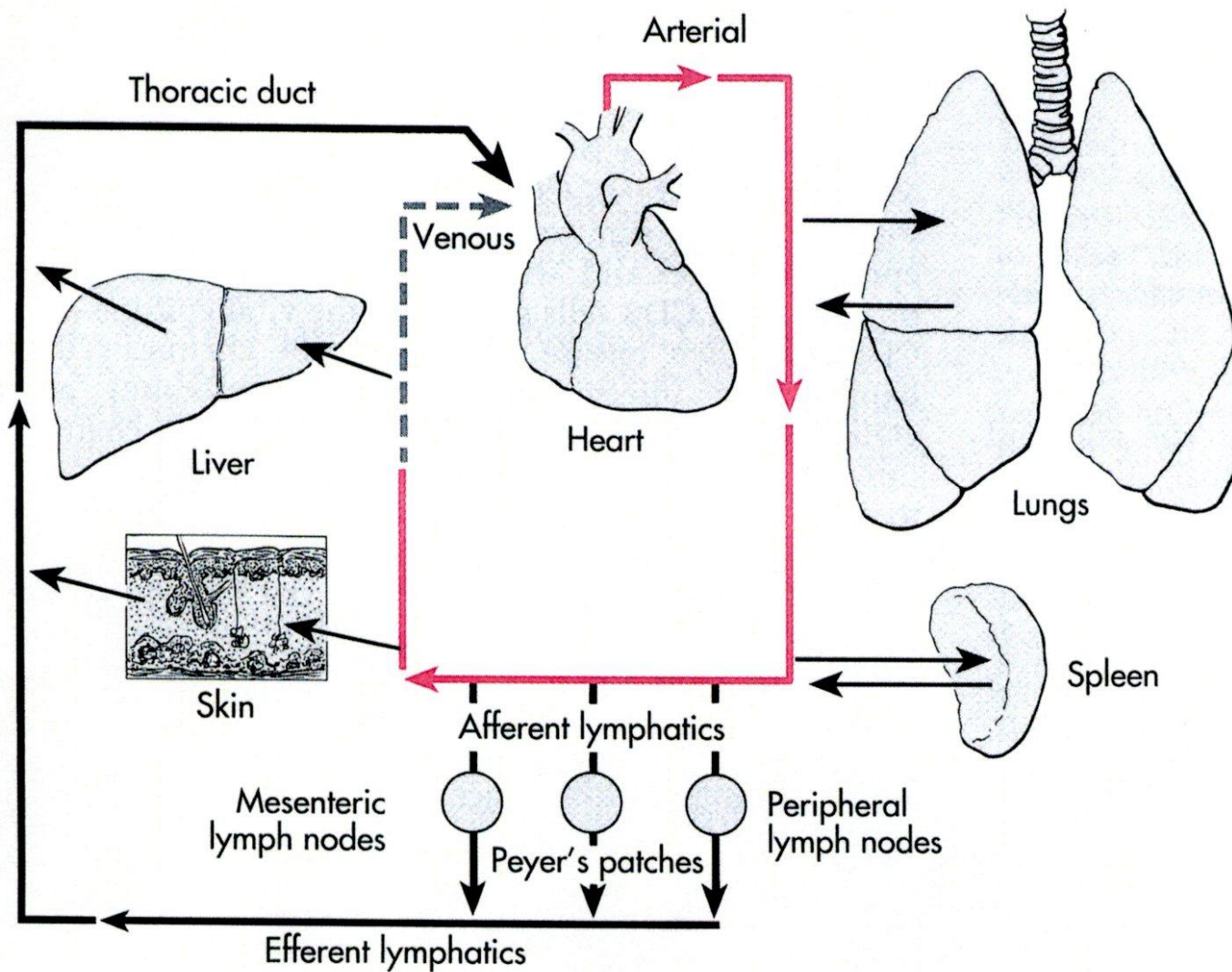


Ovlivnění hormonů





Imunitní oběh



Imunologická rovnováha TH1/TH2 v obraze cytokinů

S.Diehl, M. Rincón: The two faces of IL-6 on the Th1/Th2 differentiation. Molecular Immunology.2002:39:531-536

H. Xu et al.: IDO (indoleamin 2,3-dioxygenase) A double-edged sword for TH1/TH regulation. Immunology Letters. 2008: 121: 1-6.

N.A. Khan et al.: N-3 fatty acids modulate Th1 and Th2 dichotomy in diabetic pregnancy and macrosomia. Journalof autoimmunity 2006:26: 268-277.

M.P. Murtaugh et al.: Species specialization in cytokine biology: Is interleukin-4 central to the TH1-Th2 paradigm in swine? Developmental and Comparative Immunology 2009:33:344-352.

M. Krohn: Depression, mood, stress, and Th1/Th2 immune balance in primary Breast cancer patients undergoing classical massage therapy. Support care Cancer. 2011:19:1303-1311.

K. Eyerich, N. Novak: Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. Allergy 2013:68:974-982

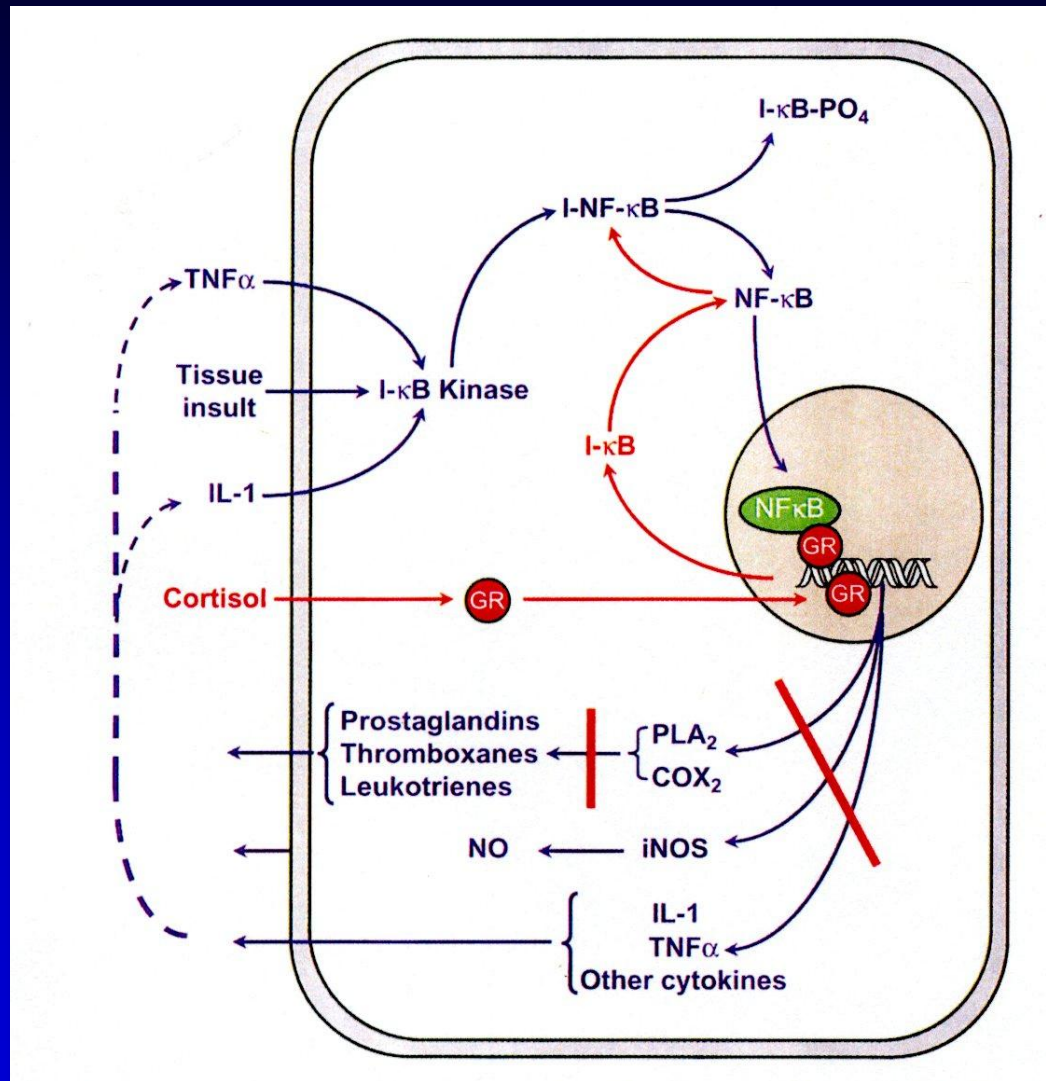
Stále není přesně známa funkce jednotlivých molekul, zejména jejich fungování za určitých podmínek (např. ve zdraví a nemoci) a jejich účinek v kombinaci s dalšími sekretovanými faktory.

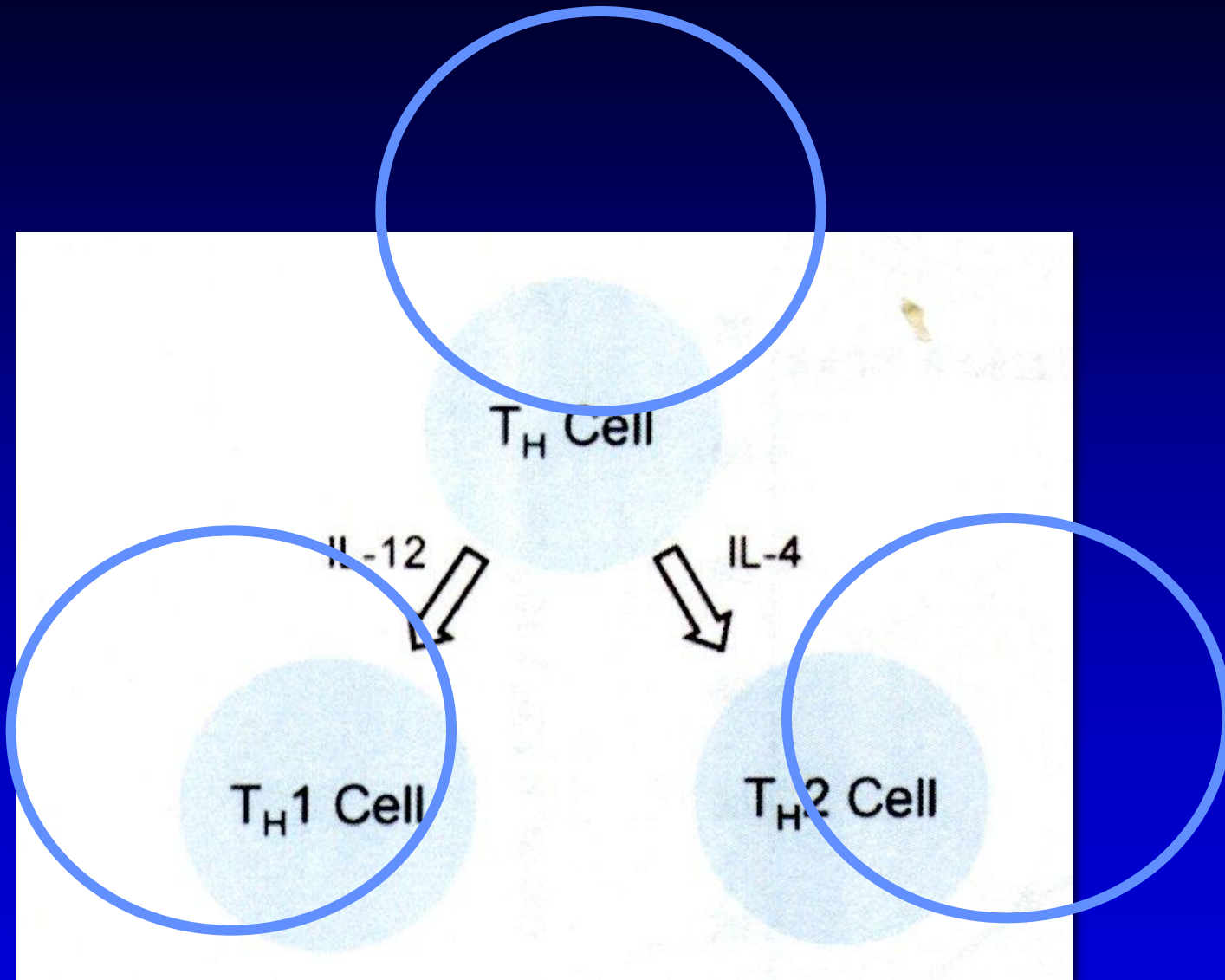
Helena Kupcová Skalníková, Živa: 2013:2:50-53.



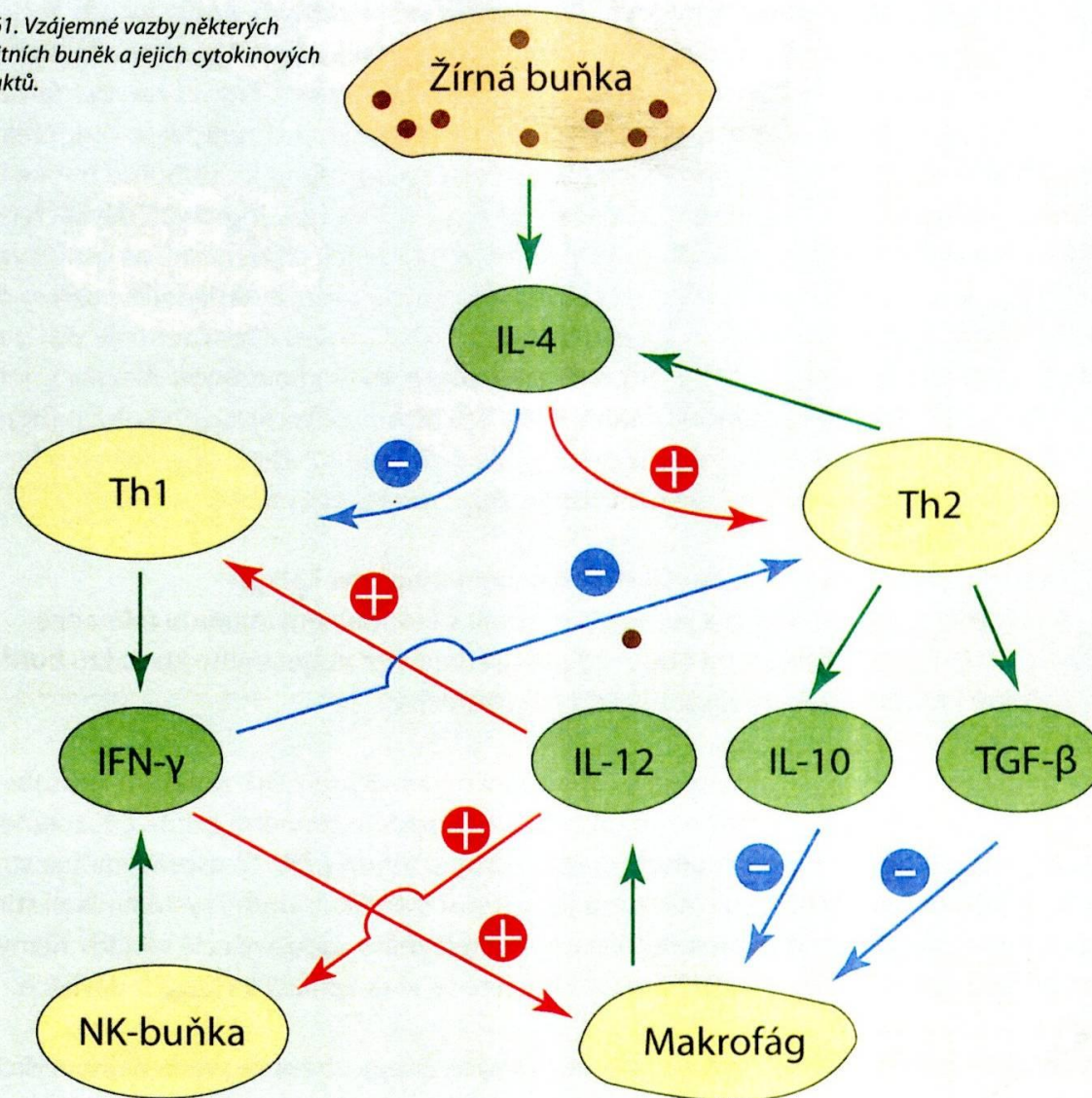
Děkuji za pozornost

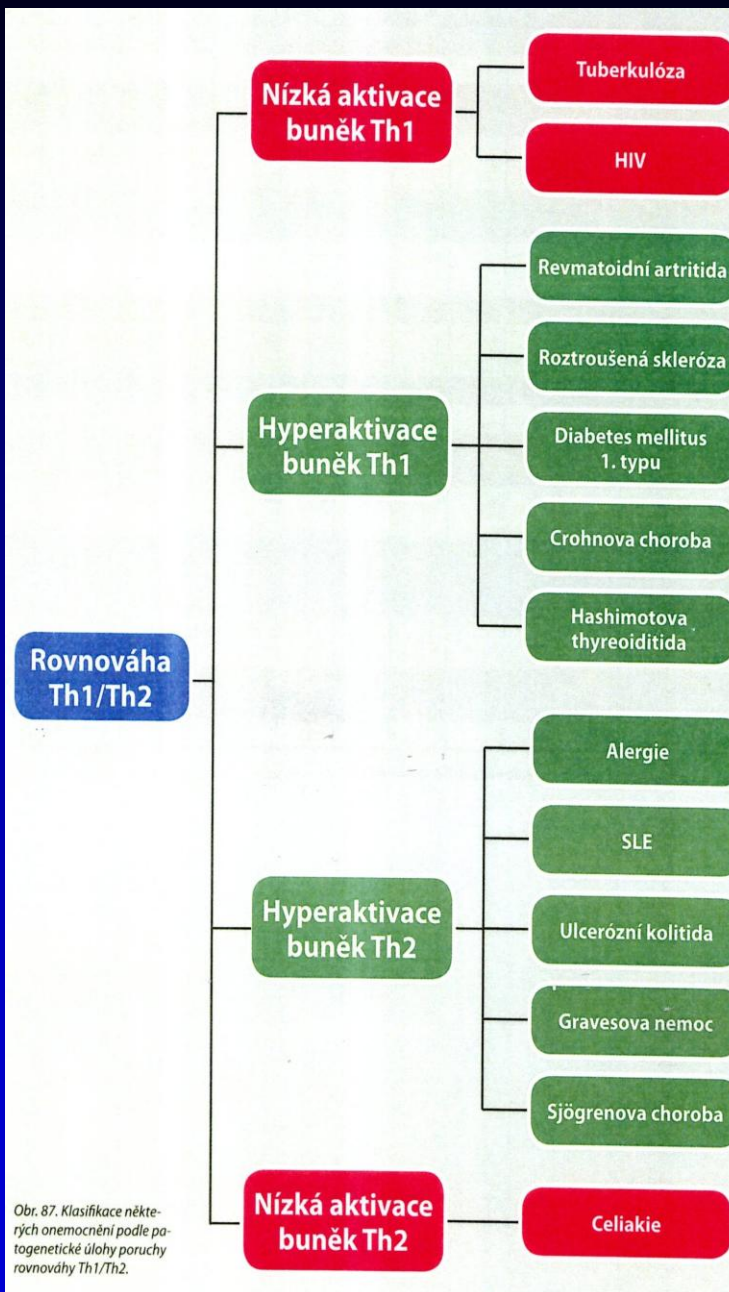
**Nevěřte všemu, co se vám k věření předkládá:
Zkoumejte vše a přesvědčujte se o všem sami!
J.A.Komenský**





Obr. 61. Vzájemné vazby některých imunitních buněk a jejich cytokinových produktů.





Obr. 87. Klasifikace některých onemocnění podle patogenetické úlohy poruchy rovnováhy Th1/Th2.

Cytokiny - terminologie

Interleukiny – komunikace mezi leukocyty

Lymfokiny – produkovány lymfocyty, aktivace makrofágů

Tumor nekrotizující faktory (TNF) – regulace zánětu, obrané mechanismy onkologického onemocnění

Interferony – obrana proti virovým infekcím a regulace imunitní odpovědi

Monokiny (cytokiny uvolněné z makrofágů)

Cytokiny - terminologie

Faktor stimulující kolonie (CSF) - stimulují vývoj a diferenciaci určitých typů leukocytů

Polypeptidové růstové faktory - rozmanité funkce

Transformující růstové faktory – regulace vývoje embrya, imunitního systému

Stresové proteiny

Chemokiny – látky navozující migraci určitých buněk

Kategorie podle funkce

Cytokiny přirozené imunity

Regulátory lymfocytární aktivity

Regulátory imunologického zánětu

Stimulátory buněk kostní dřeně

Chemokiny jako základní buňky buněk zánětu