

Zánět indukovaný převážně vnitřními vzory poškození DAMP

Jan Krejsek



Ústav klinické imunologie a alergologie,
FN a LF UK v Hradci Králové

imunitní systém

reflektuje

aktuální potřeby

jedince

aktuální potřeby

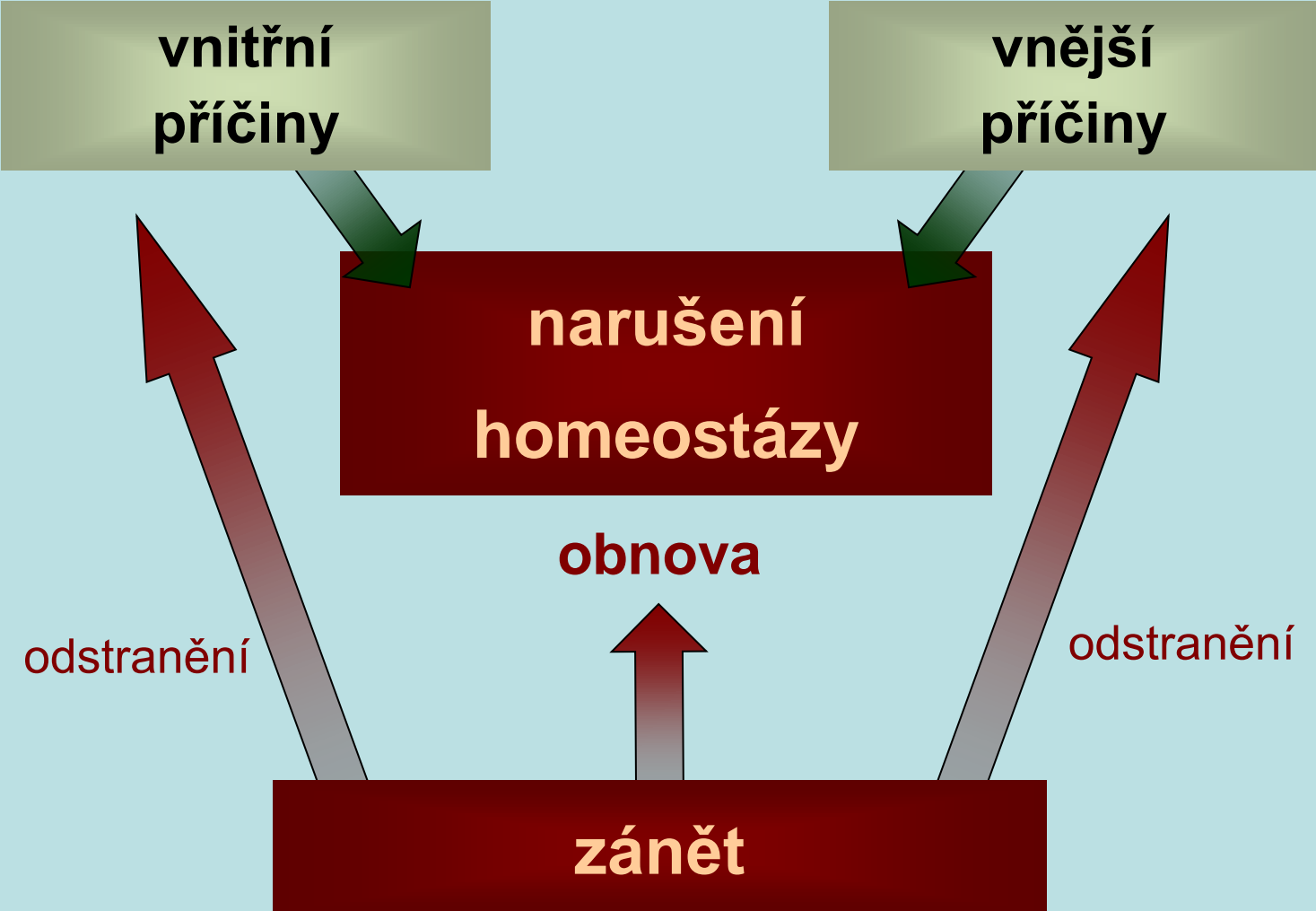
jedince

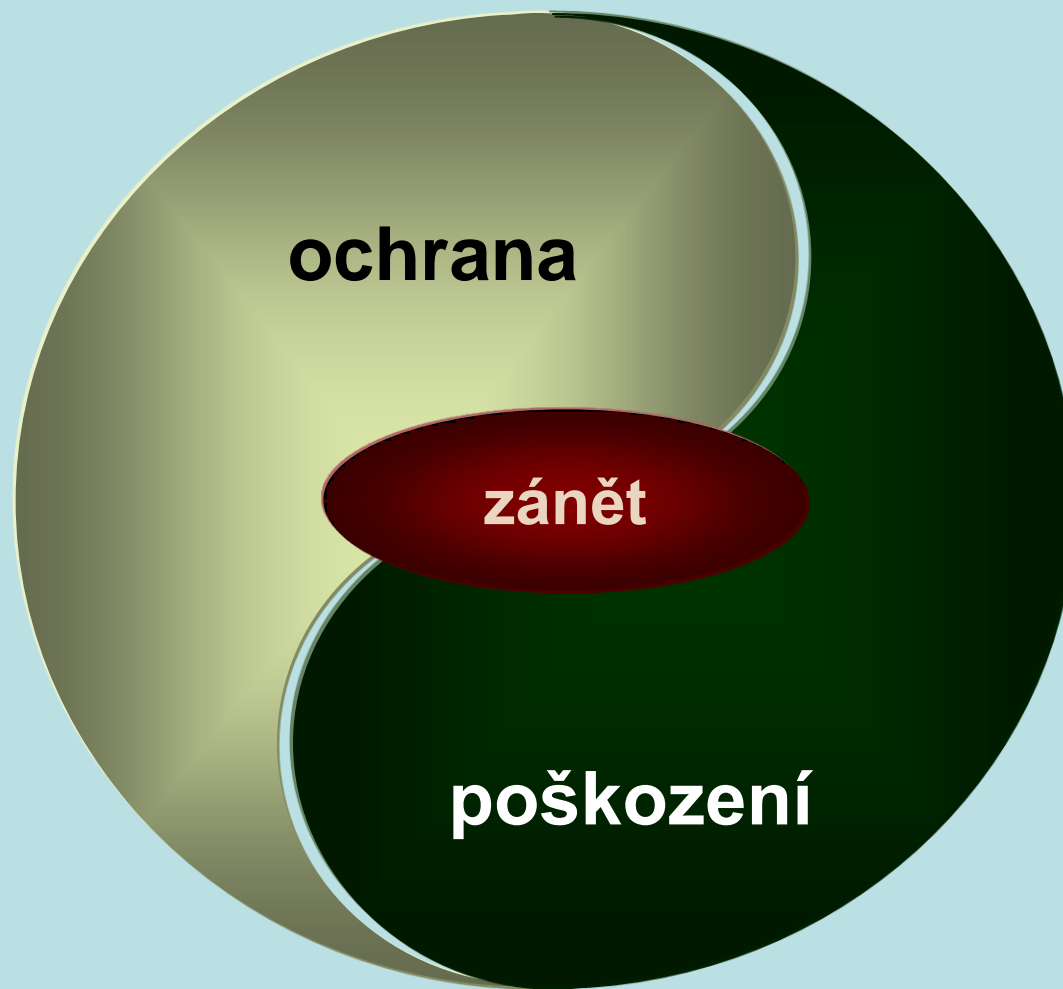
se proměňují

v ontogenezi

účelovost

(teleologie)

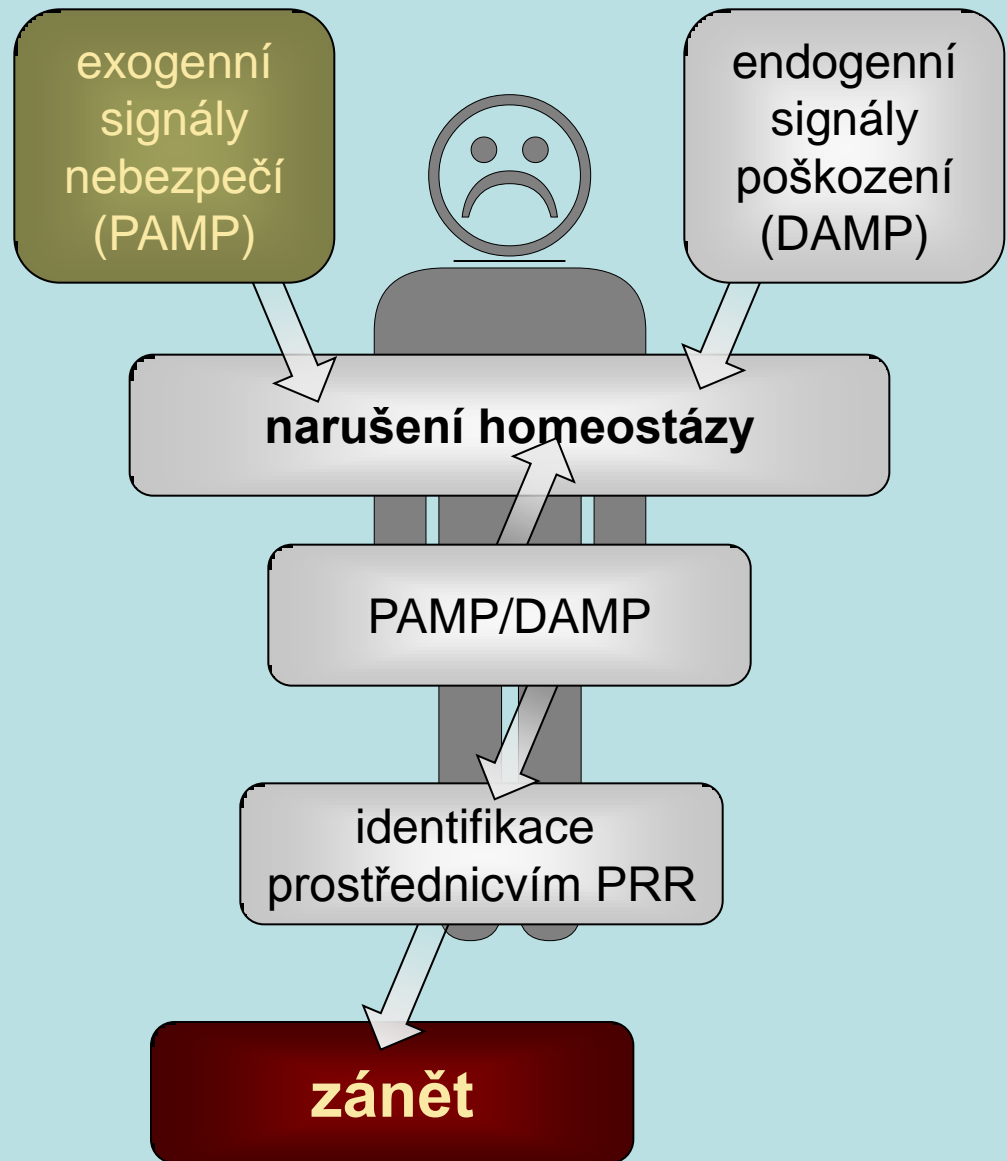
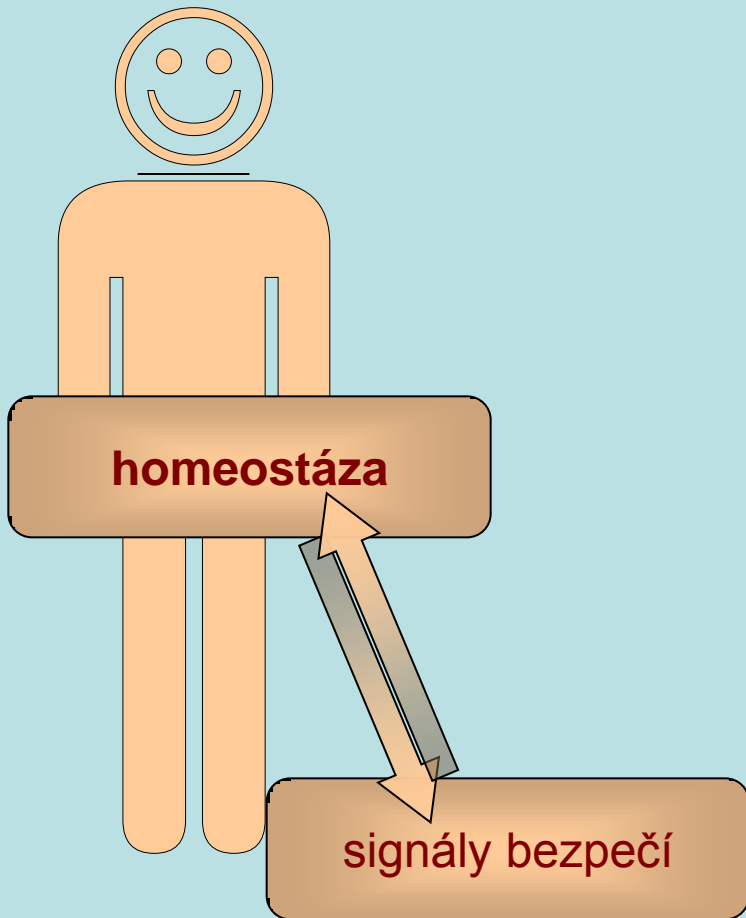


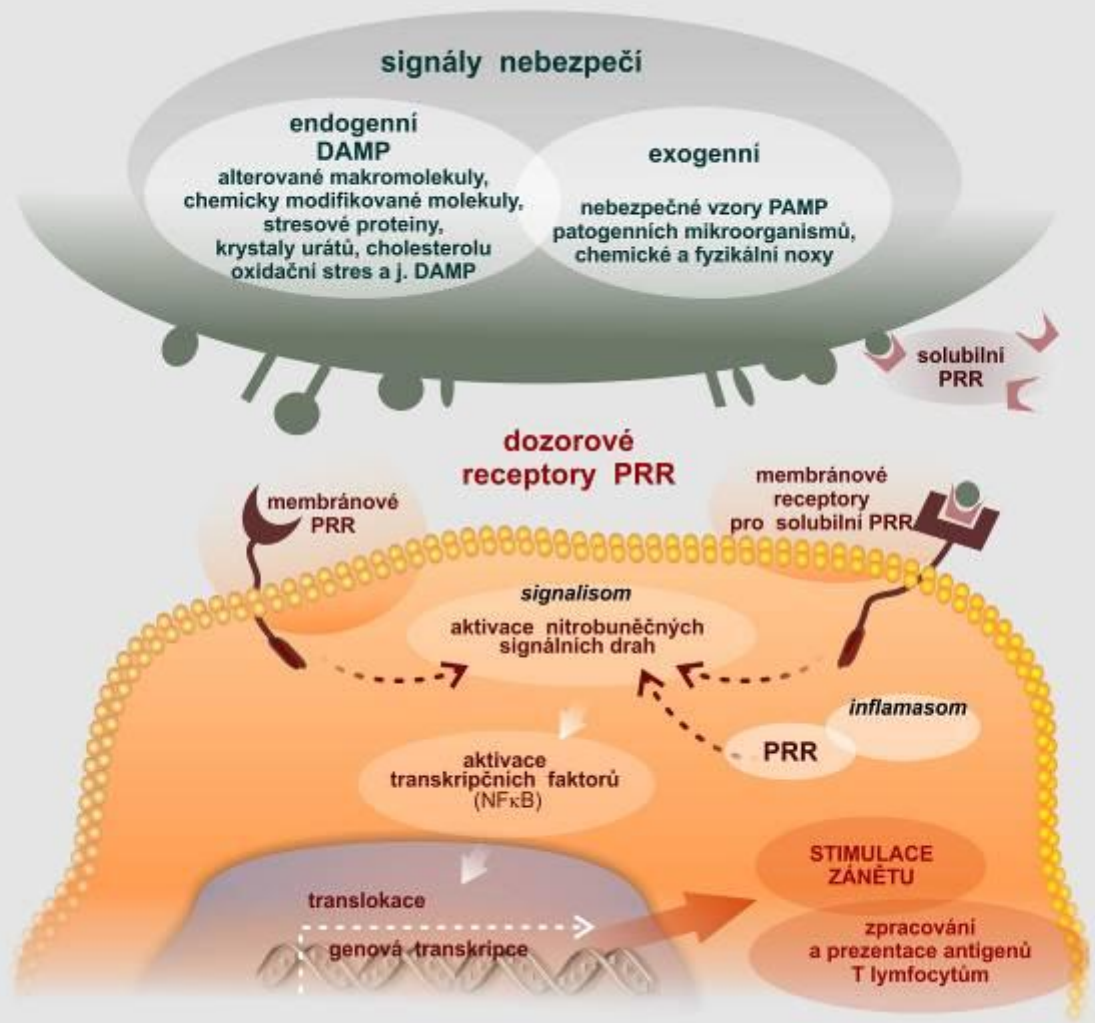


ochrana

zánět

poškození





DAMP – příčiny vzniku

**abnormální
buněčná
smrt**

**patologie
molekul**

- konformační
- agregáty
- štěpy
- chemické modifikace

**patologie
organel**

- mitochondrie
- lysosomy

**buněčný
stres**

**hypoxie,
ischemie/
reperfúze**

**molekuly uvolněné
z buněk
imunitních,
epitelových, endotelových
v průběhu
imunitní odpovědi**

patologie molekul

bezpečný vzor



DAMP

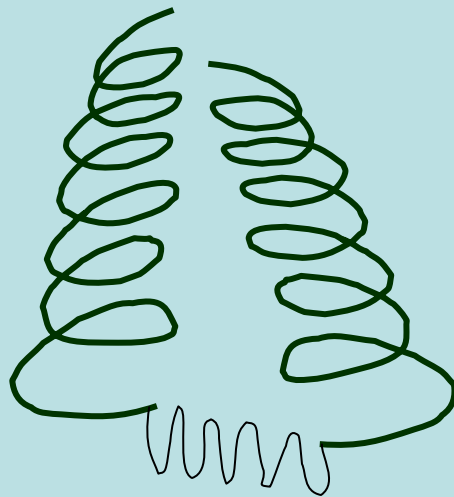
genetický
inzult

oxidační
inzult

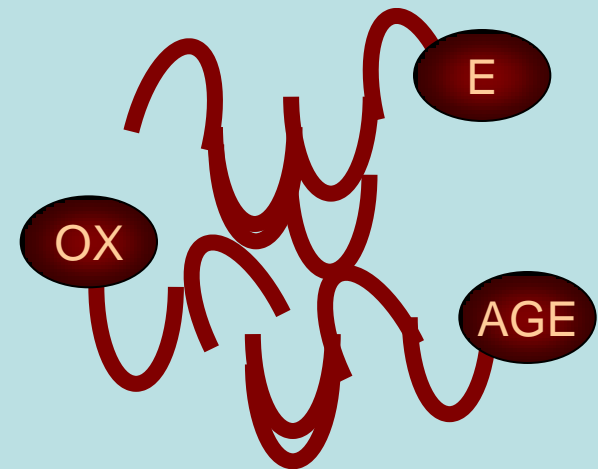
enzymová
modifikace

neenzymová
modifikace

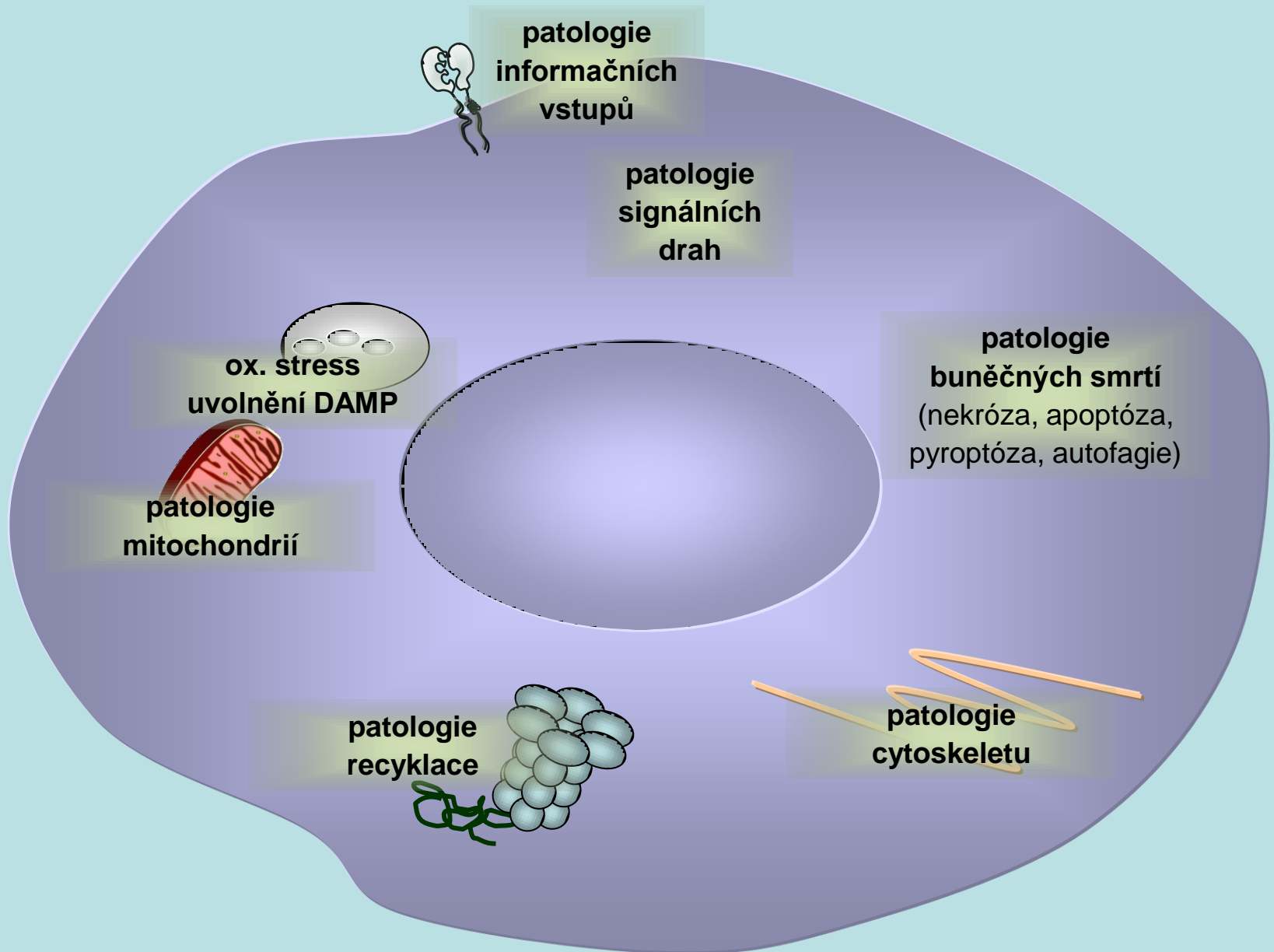
konformační
modifikace



mutovaná
forma



patologie buněk (organel)



formy buněčné smrti

apoptóza

nekróza

pyroptóza

autofagie

etóza

nekroptóza

DAMP – příčiny vzniku

**abnormální
buněčná
smrt**

**patologie
molekul**

- konformační
- agregáty
- štěpy
- chemické modifikace

**patologie
organel**

- mitochondrie
- lysosomy

**buněčný
stres**

**hypoxie,
ischemie/
reperfúze**

**molekuly uvolněné
z buněk
imunitních,
epitelových, endotelových
v průběhu
imunitní odpovědi**



alarminy – indukce zánětové odpovědi

duální alarminy

IL-1 α

IL-33

HMGB-1

patologie mitochondrií

oxidační
stres

endogenní
„PAMP“

inflammasom NLRP-3

eflux
ATP
K⁺

uráty
krystaly
cholesterolu

mitochondriální DAMP



- mitochondrie, mikrobiální endosymbiont, potenciální zdroj „PAMP“

- mtDNA ~ CpG fragmenty ↔ TLR9

- syntéza N-formylpeptidů

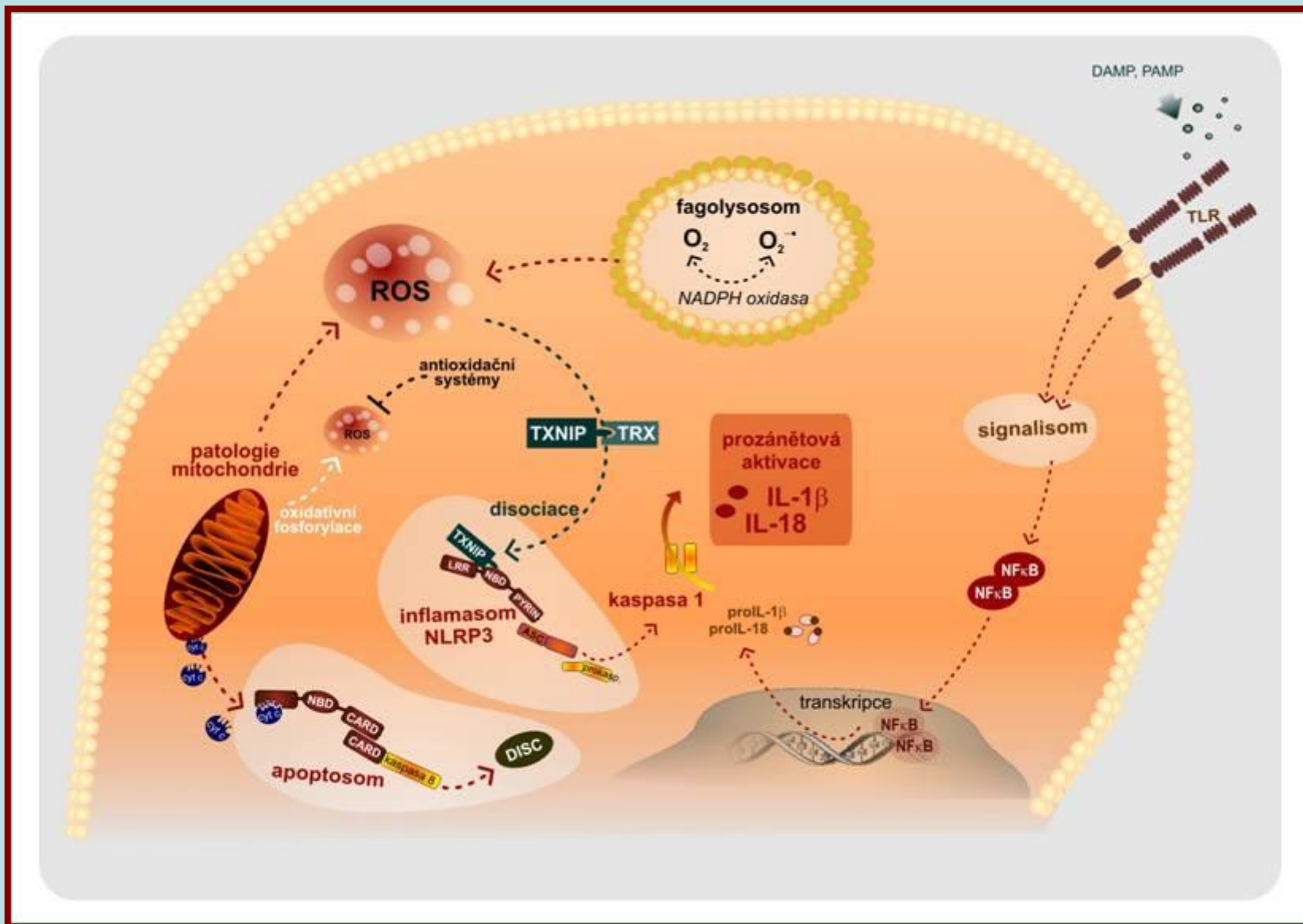
- permanentní zdroj oxidačního stresu

- ox. stres zesílen při mitochondriální patologii

- ROS alarminy příčinou sestavení inflamasomu

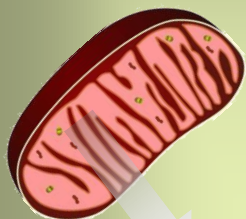
- ox.-red. nerovnováha aktivuje transkripční faktory

oxidační stres a aktivace inflammasomu



řešení mitochondriálních poruch, jako zdroje DAMP

„konečné“
řešení
- apoptóza

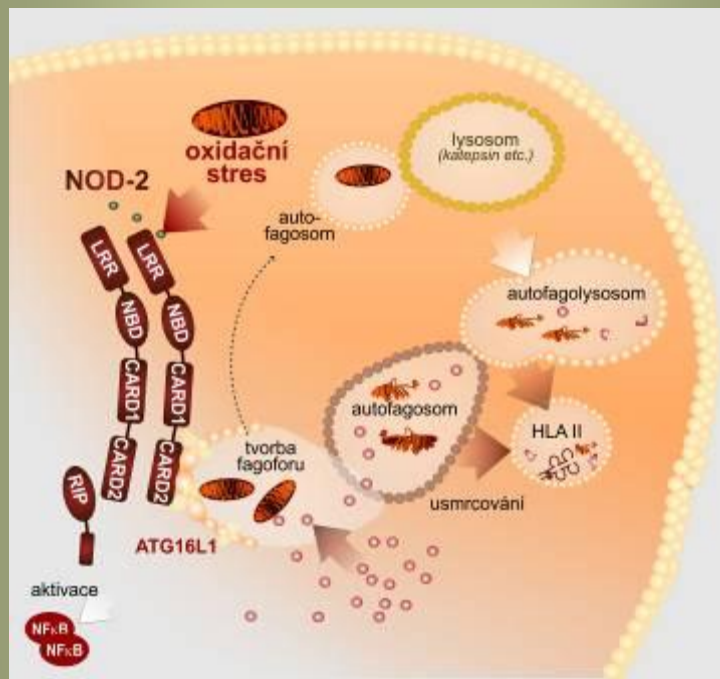


cytochrom c

Apaf

vnitřní cesta
apoptózy

„elegantní“ řešení
- mitofagie



„solistikované“
řešení

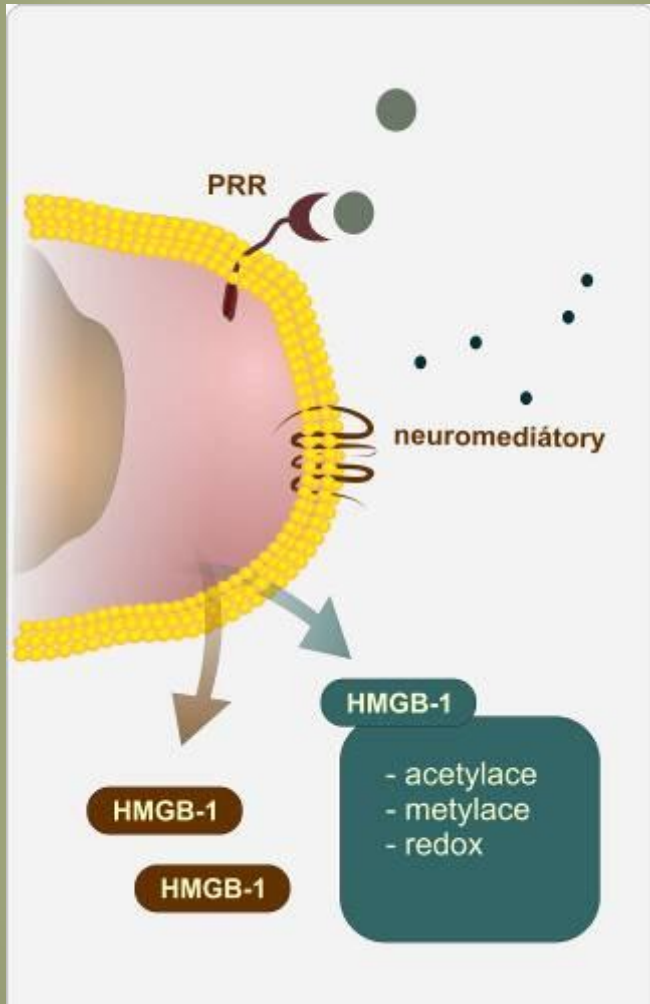


aktivace
transkripčního
faktoru Nrf-2

HMGB-1

transkripční faktor na všech buňkách

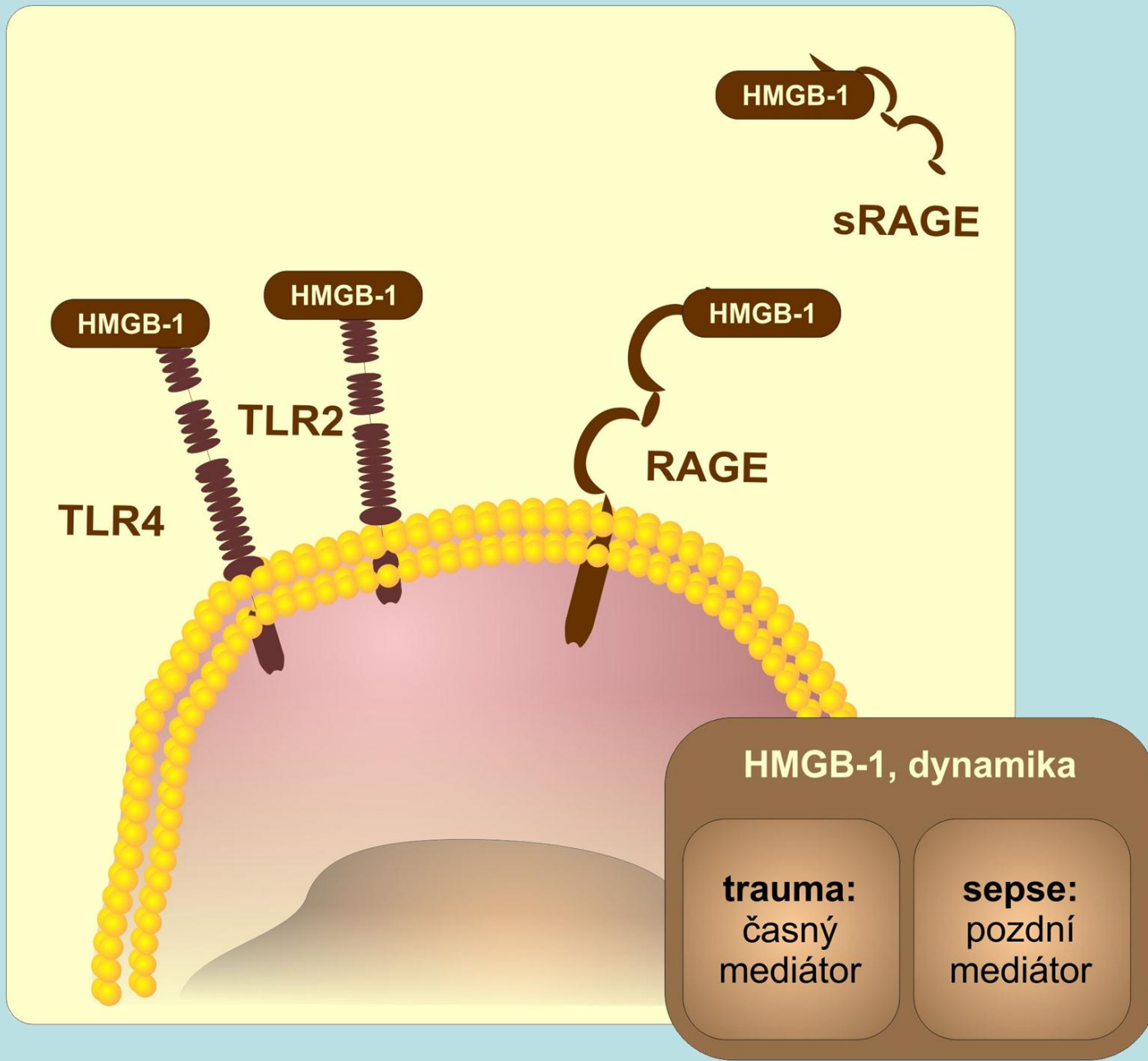
aktivní sekrece



uvolnění nekrozou (pyroptózou) buněk



HMGB-1, receptory



alarminy – dvě koncepce

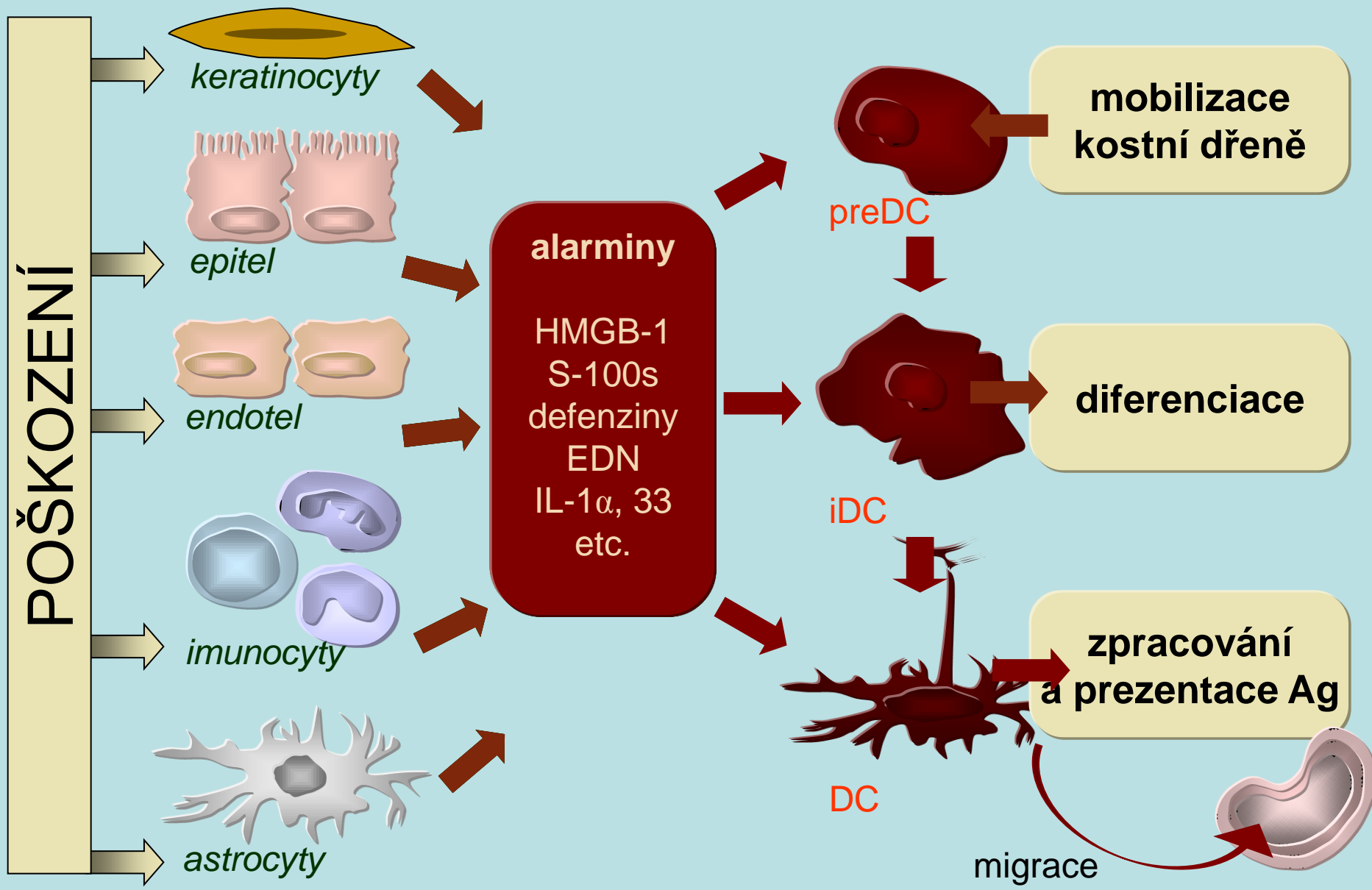
alarminy s.l.
=
všechny DAMP
rozpoznané PRR

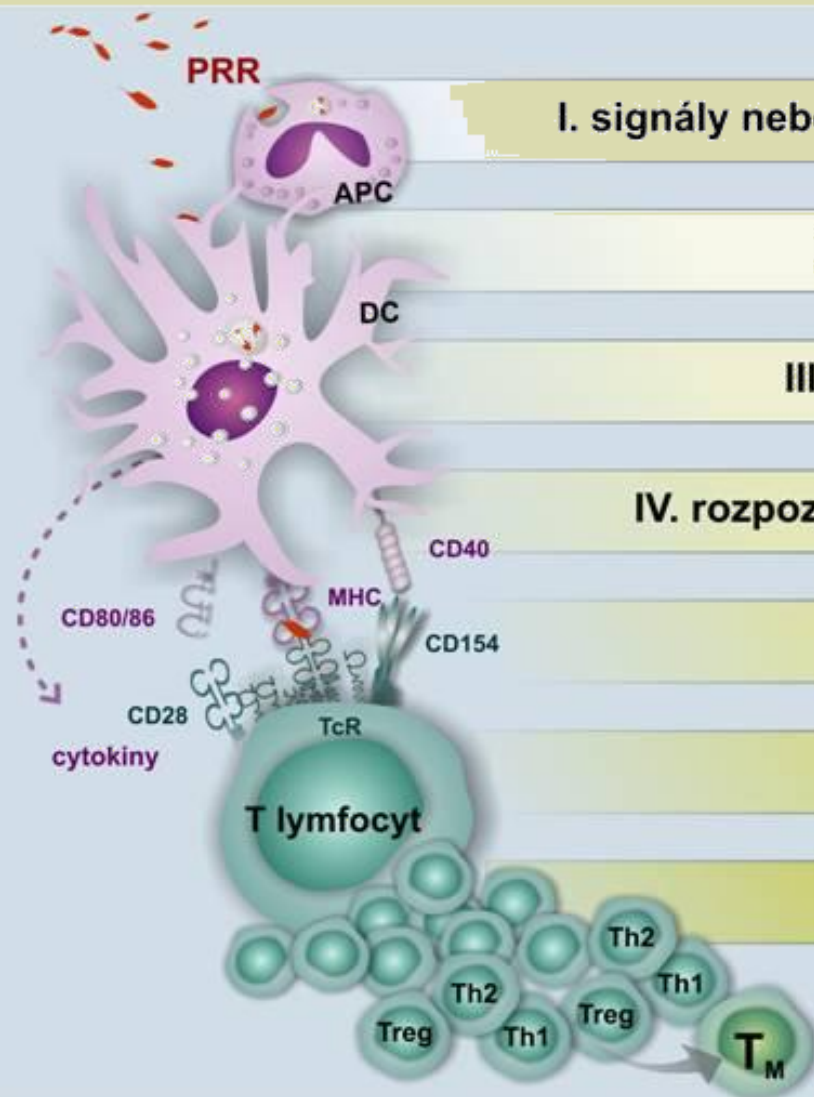
alarminy s.s.
=
podmnožina DAMP,
které stimulují D.C.
ke zpracovávání
a prezentaci antigenu
T lymfocytům

alarminy

**účinný nástroj
„včasného varování“**

**negativní dopady
jsou důsledkem
nezvládnutí
regulace zánětu
„řídícími“ složkami**





I. signály nebezpečí (PAMP) / poškození (DAMP)

II. aktivace, prozáněťové působení

III. zpracování antigenu, prezentace

IV. rozpoznání antigenu, kontext rozpoznání

V. aktivace T lymfocytů

VI. klonální expanze T lymfocytů

VII. regulační a efektorové funkce

VIII: imunologická paměť



**důsledky
expozice
PAMP**

**akumulace
genových poruch**

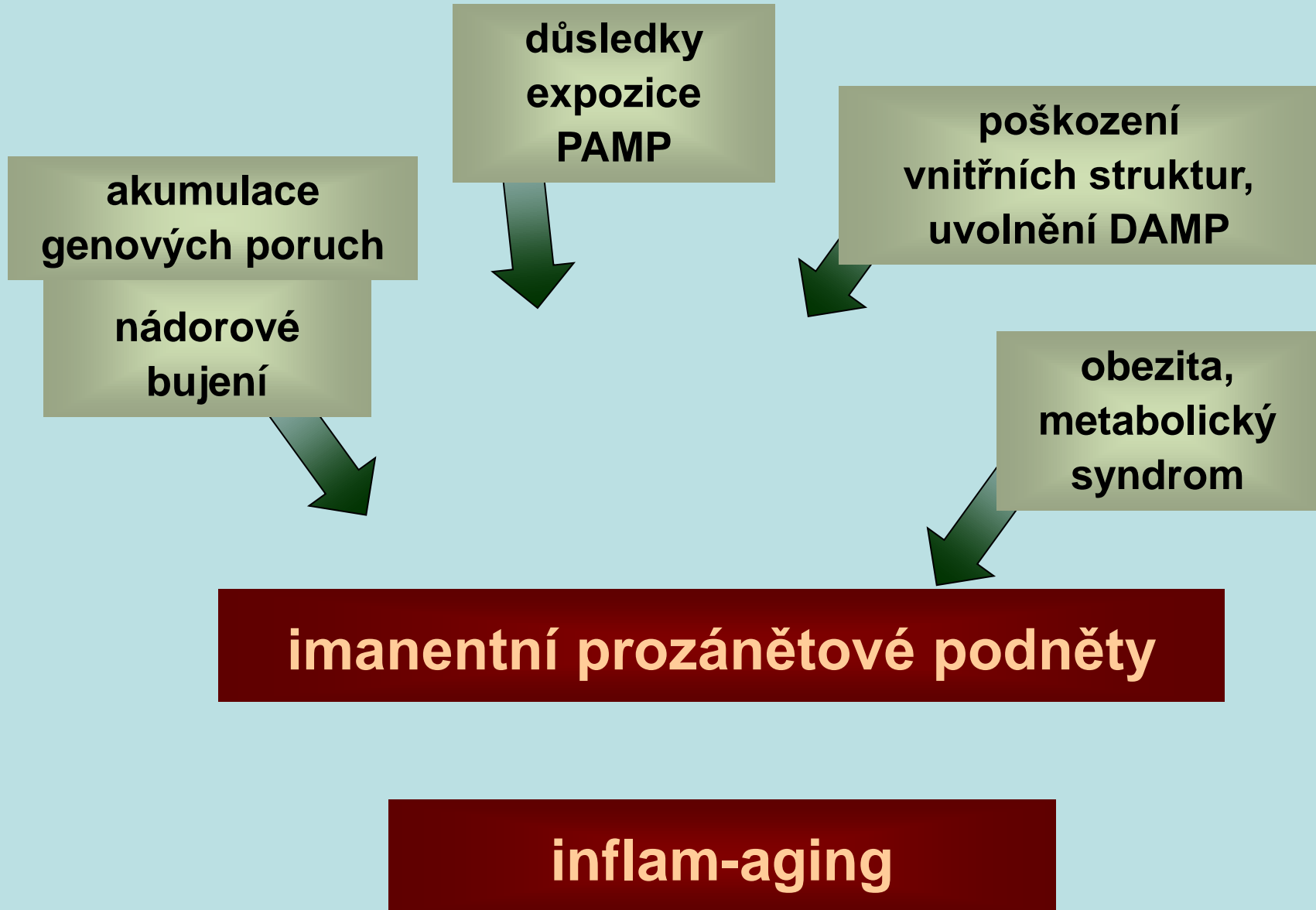
**nádorové
bujení**

**poškození
vnitřních struktur,
uvolnění DAMP**

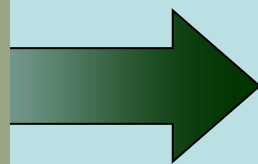
**obezita,
metabolický
syndrom**

imanentní prozáněťové podněty

inflam-aging



**dlouhý
a kvalitní
život**

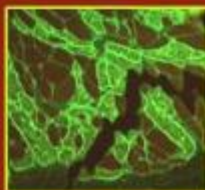


**regulační
zvládnutí
zánětu**

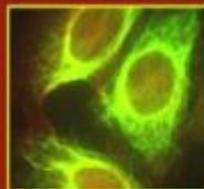
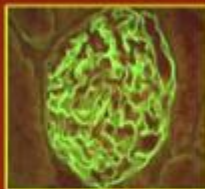
Jan Krejsek

Ctirad Andrýs

Irena Krčmová



imunologie člověka



<http://www.imunologie-cloveka-krejsek.cz>

