



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

Speciální Imunotoxikologie Vliv chemických látek na Imunitní systém - 2

Luděk Bláha

blaha@recetox.muni.cz

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



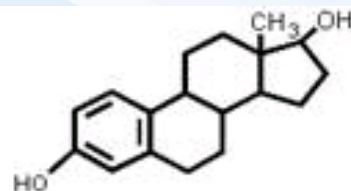
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Hlavní skupiny imunotoxických látek ESTROGENY

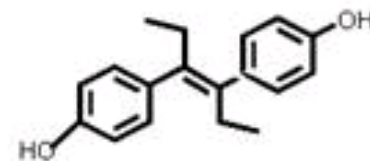


XENOESTROGENNÍ LÁTKY

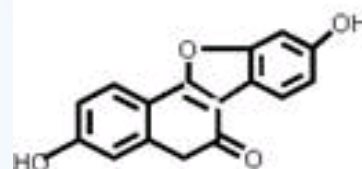
- Syntetické látky aktivující estrogenní receptor (ER)
- součást antikoncepce
- mnoho látek syntetizovaných za jiným účelem (pesticidy, detergenty...)



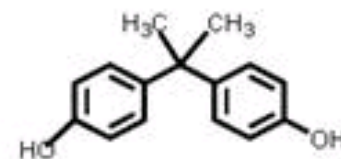
17β estradiol



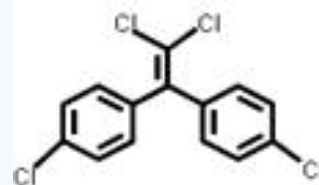
diethylstilbestrol



coumestrol



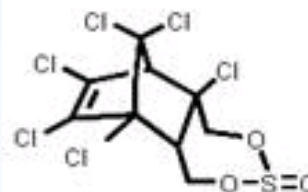
bisphenol A



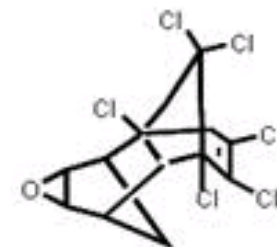
DDE



nonylphenol



endosulfan



dieldrin



Působení xenoestrogenů

- řada mechanismů závislých na ER
- atrofie thymu a kostní dřeně
- autoreaktivní buňky NEJSOU efektivně odstraňovány → AUTOIMUNITA

Table 2 Immune biomarkers for estrogen.

Hyperactivity of B cells

- ↑ Immunoglobulins and autoantibodies
- ↑ Number of plasma cells
- ↑ Output of autoantibodies per B cell
- ↑ Number of cells in the S phase of cell cycle
- ↑ Survival of activation-induced apoptosis

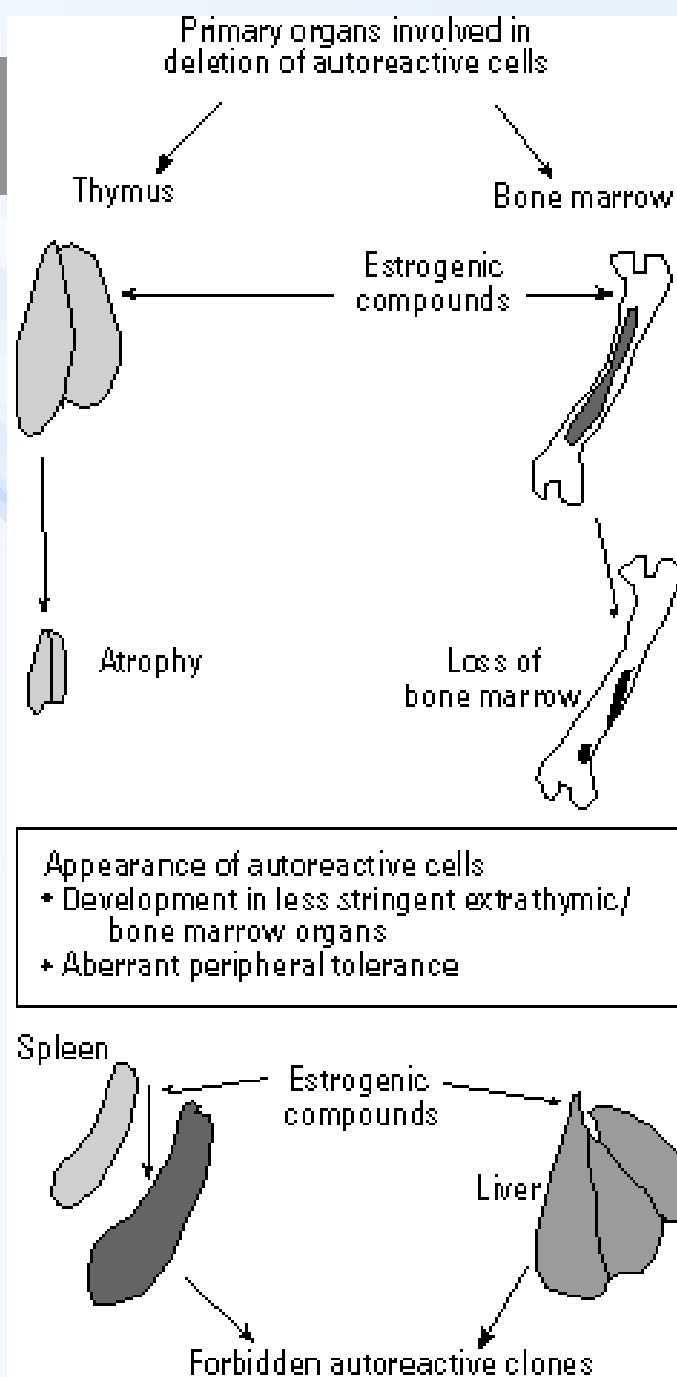
Impairment of T-cell function

- ↓ Proliferative response to T-cell stimulants
- Unresponsive to activation signals for rescue from apoptosis
- ↓ CD69 expression after T-cell stimulation
- ↑ IFN- γ at protein and mRNA levels

Dampened NK cell activity

- Increased granulocytes
- ↑ Ly6G⁺ (Gr-1)

Abbreviations: IFN- γ , interferon- γ ; NK, natural killer.



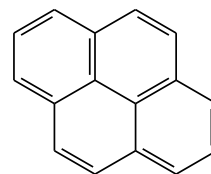
Hlavní skupiny imunotoxických látek

PAHs – Polycyklické aromatické uhlovodíky

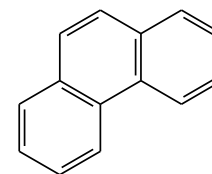


Polycyklické (polykondenzované) aromatické uhlovodíky

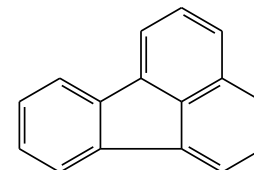
- vznik při hoření a spalování
- přítomné např. v dehtu
- velmi heterogenní skupina
(většina studií realizována s modelovým zástupcem - B[a]P)
- známá je karcinogenita po metabolické aktivaci
(vznik reaktivních epoxidů)



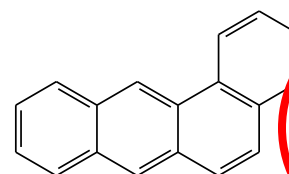
Pyren



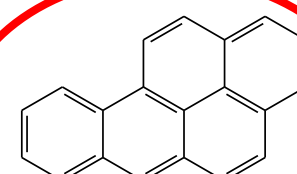
Phenanthren



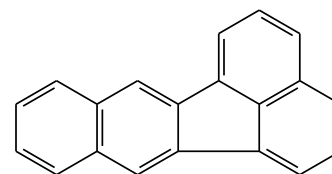
Fluoranthen



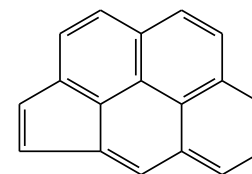
Benz[a]anthracen



Benzo[a]pyren



Benzo[k]fluoranthen



Cyclopenta[cd]pyren



Aktivace – oxidace PAHs

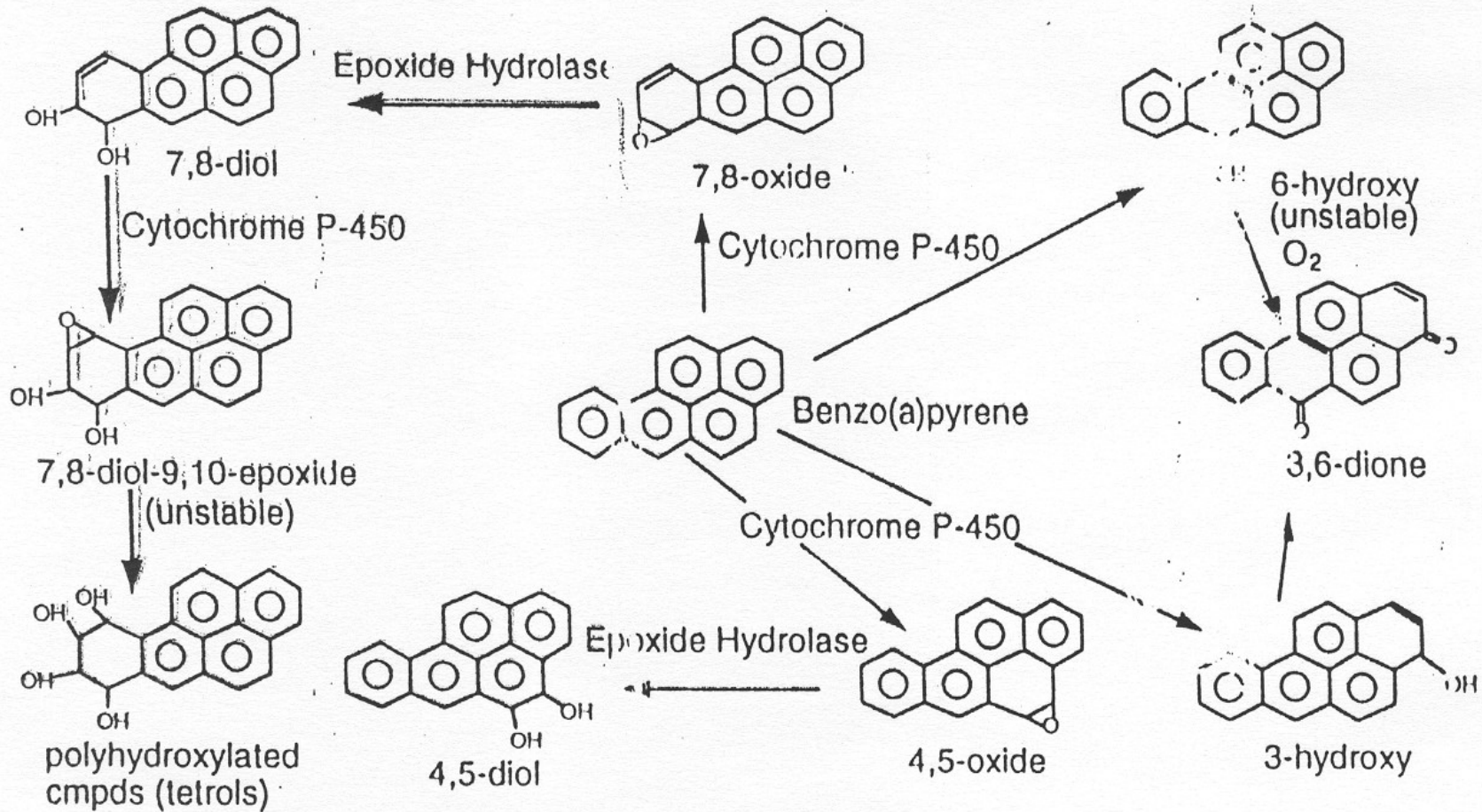


FIG. 1. Metabolism scheme of BaP.

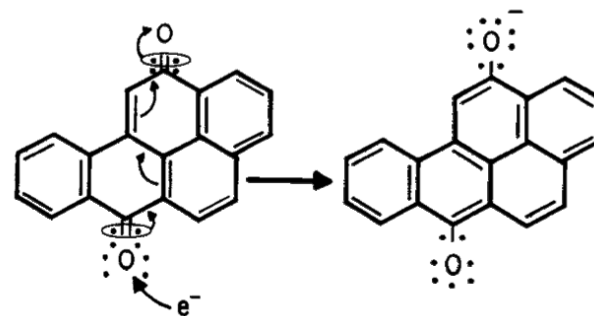


Působení PAHs na I.S.

- Některé efekty podobné s PCBs, PCDD/Fs
- planární struktury (PAHs jsou méně persistentní: degradace)
- **toxická závislá na AhR**

- Řada účinků na regulační procesy (předmět studia)
- ER, apoptóza, modulace interleukinů ...

- **Selektivní toxicita pro makrofágy (!)**
 - fagocyt: řada oxidačních reakcí při vzplanutí
 - aktivace /oxidace/ PAHs -> TOXICITA
 - PAHs = redoxní cyklátory



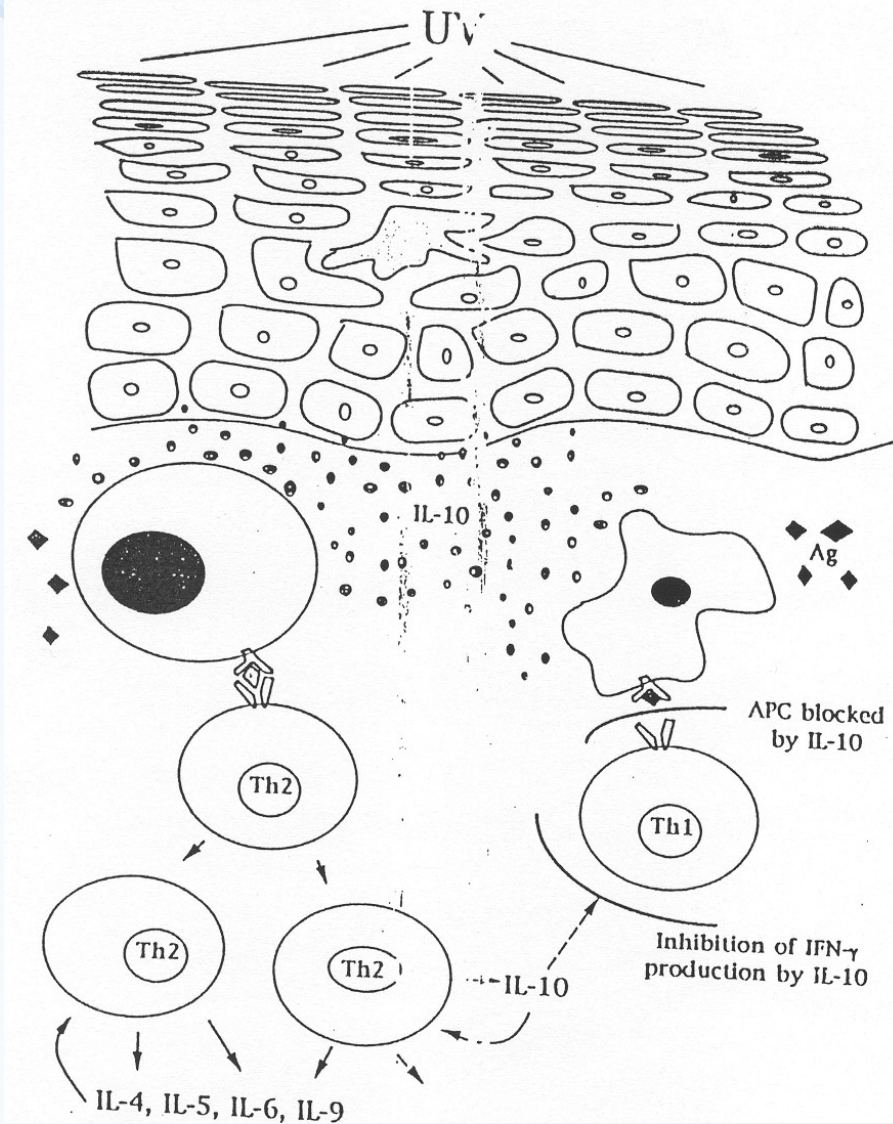
Scheme 5.1. Formation of 6-phenoxy radical from benzo[a]pyrene-6,12-quinone (see Chapter 3).

Imunotoxicita UV záření



UV záření

- UV-B
- = Karcinogen
- = Imunosupresant
- Lokální imunosuprese
- selektivní aktivace CD8 (Ts)
- pokles Langerhansových bb.
 - neschopnost prezentovat Ag
 - inhibice hypersensitivit (ekzémy, lupenky)
 - aktivace keratinocytů - produkce cytokinů
- Systémová imunosuprese
- selektivní indukce Ag-specifických supresorových T-b.
 - rozvoj nádorů



Imunotoxicita UV - fotoaktivace alergenů

- Kontaktní fotoalergie

- hypersensitivity po metabolické aktivaci
- fotoaktivace látek - po působení světla UV

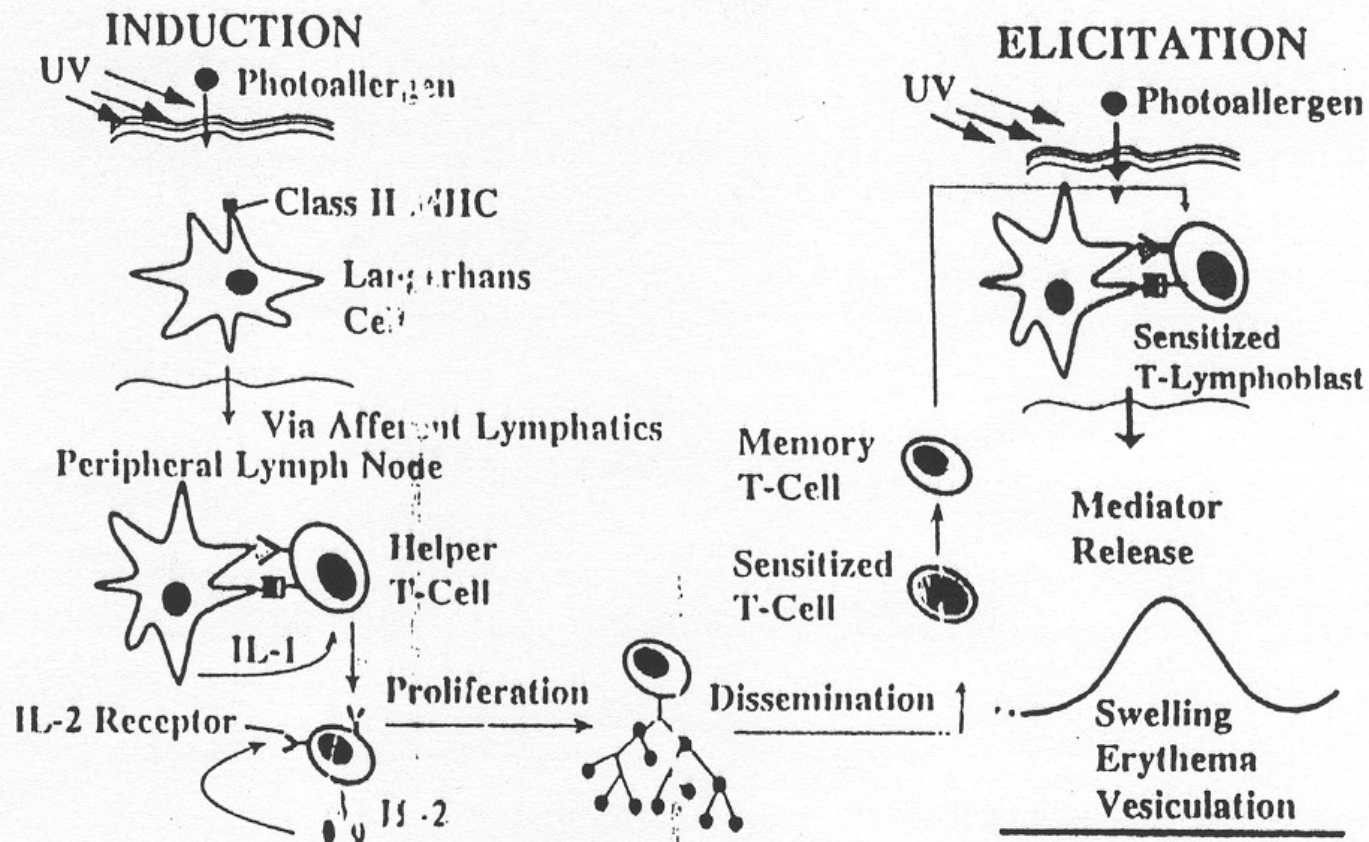


FIG. 1. Immunologic mechanism of contact photoallergy.



Kontaktní fotoalergie - příklady

TABLE 1. Substances reported to produce photoallergic contact dermatitis in humans: classes and compounds

Antimicrobial agents
3,3',4',5-Tetrachlorosalicylanilide (TCSA)
3,4',5-Tribromosalicylanilide (TBS)
3,4,4',-Tribromocarbanilide (TCC)
Hexachlorophene
Bithionol
Fenchlor
Fragrances
Musk ambrettolide
6-Methylcoumarin
Plant derivatives
Balsam of Peru
Wood mixture
Lichen mixture
Sunscreens
p-Aminobenzoic acid (PABA)
Octyl dimethyl PABA
Oxybenzones
Butyl methoxydibenzoylmethane
Drugs
Sulfanilamide
Chlorpromazine
Promethazine

Odoranty,
mošusy

Složky
opalovacích
krémů



Imunotoxicita toxických (těžkých) kovů



Olovo

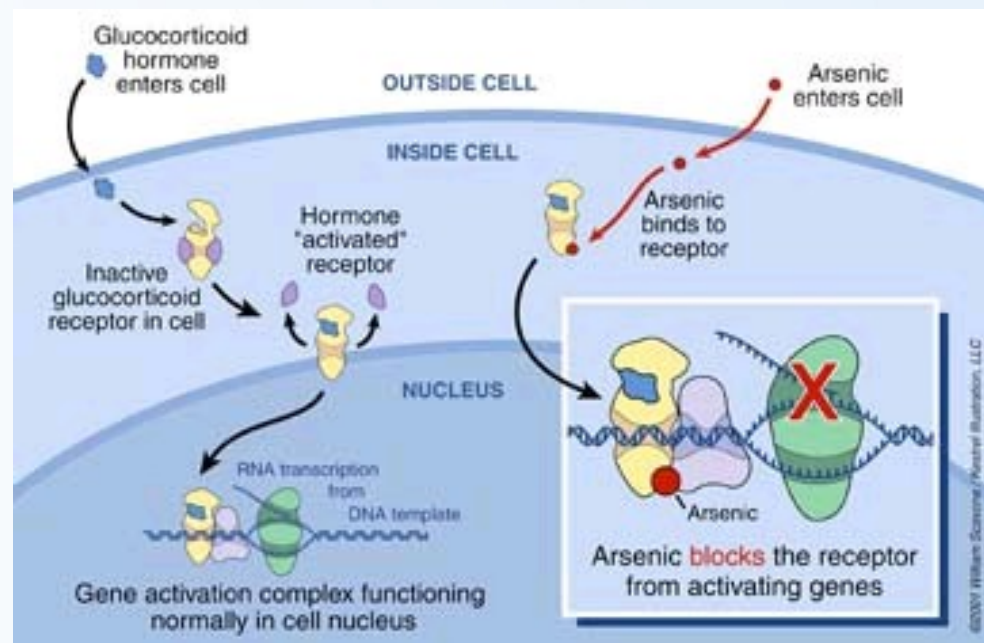
- **Významná je obecná toxicita**
 - nefrotoxicita, CNS a obecné účinky na hemopoesu
- Epidemiologické studie v imunotoxikologii
 - zvýšená nachlazení a chřipky
 - **snížení celkových hladin Ig**
 - **Snížení odpovědi na tetanový toxoid**
 - snížení aktivit komplementu
 - **Neschopnost lyzovat imunokomplexy** -> poškození ledvin
- Mechanismy
- **účinky na B-buňky** (vedle snížení hemopoesy)
 - ZVÝŠENÍ hustoty MHC II mk (B-b., MF, dendritické b)
 - *Pb narušuje degradaci starých MHC II*
 - efekty Pb na signální transdukce
 - *Ca²⁺ / cAMP / proteinkinasa C*

TABLE 1. Decreased host resistance to pathogens due to lead exposure

Host	Pathogen	Pb exposure	Pb effect	Reference
Mouse (Swiss Webster)	<i>Salmonella typhimurium</i>	Pb-nitrate, daily 30 d, 100-250 μ g ip	10-fold \downarrow in LD ₅₀ for bacterial challenge	28
Mouse (C: 1, δ)	Encephalomyocarditis virus	Pb-acetate, 2 wk 10-50 mM, drinking H ₂ O	\uparrow Incidence and rate of lethality	29,30
Mouse (CB: 1, η)	<i>Listeria monocytogenes</i>	Pb-acetate, 2 wk 0.4-10 mM, drinking H ₂ O	\uparrow Incidence and rate of lethality	31,32
Rat (Charles River, δ)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus epidermis</i>	Pb-acetate, 2 mg/100 g body weight iv	\uparrow Mortality	33
Rat (Sprague-Dawley, η)	Endotoxin, gram-negative species	Pb-acetate, 1-3 mg/100 g body weight iv	10 ⁵ -fold \uparrow in lethality to endotoxemia	34
Rat (Sprague-Dawley, δ)	Endotoxin (<i>E. coli</i>)	Pb-acetate, 2 mg/100 g body weight iv	10 ³ -fold \uparrow in lethality to endotoxemia	35
Rat (Charles River, δ)	Endotoxin, (<i>Salmonella enteritidis</i>)	Pb-acetate, 0.854 mg/100 g body weight iv	\uparrow Lethality to endotoxemia	36
Rabbit (New Zealand, δ)	Pseudorabies virus	Pb-acetate, 10 wk 2500 ppm, drinking H ₂ O	10-fold \downarrow in serum neutral activity	37

Arsen

- **častý kontaminant ŽP (půda, voda, jídlo ...)**
 - As^{3+} i As^{5+} - vazba s DNA (**genotoxicita**)
 - Black foot disease (Bangladéš)
- **Imunotoxicita**
- vzrůst mortality u řady infekcí a vzrůst incidence nádorů
- **přímá inhibice NK a Tc (CTL)**
 - **Imunotoxicita jedním z mechanismů karcinogenity As!**
- další efekty:
ovlivnění signálování kortikoidů



- **Obecná toxicita (!)**

- akutně: poškození DC
- chronicky: poškození CNS, poškození ledvin (vč. Ukládání imunokomplexů → autoimunita)

- Imunotoxicita

- silná **indukce B-b.**

- klonální proliferace
→ zvýšení Ig (IgE a IgG)

- zvýšené hladiny ANA-Ab, anti-lamin-Ab:

- **autoimunitní reakce**

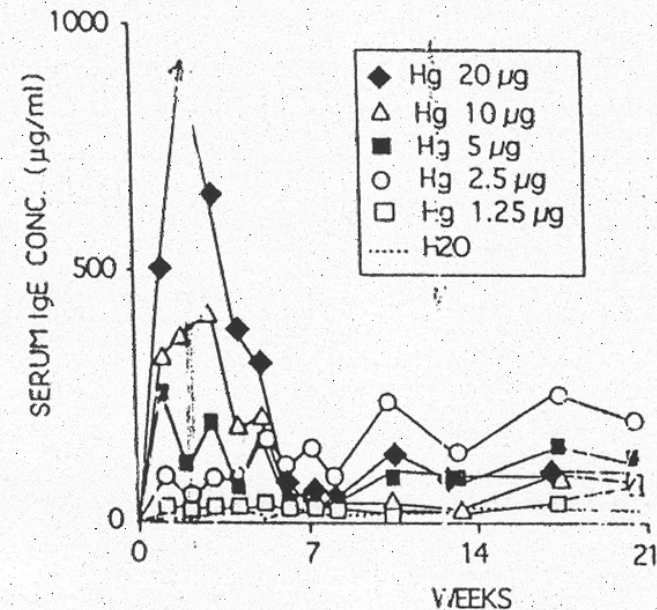
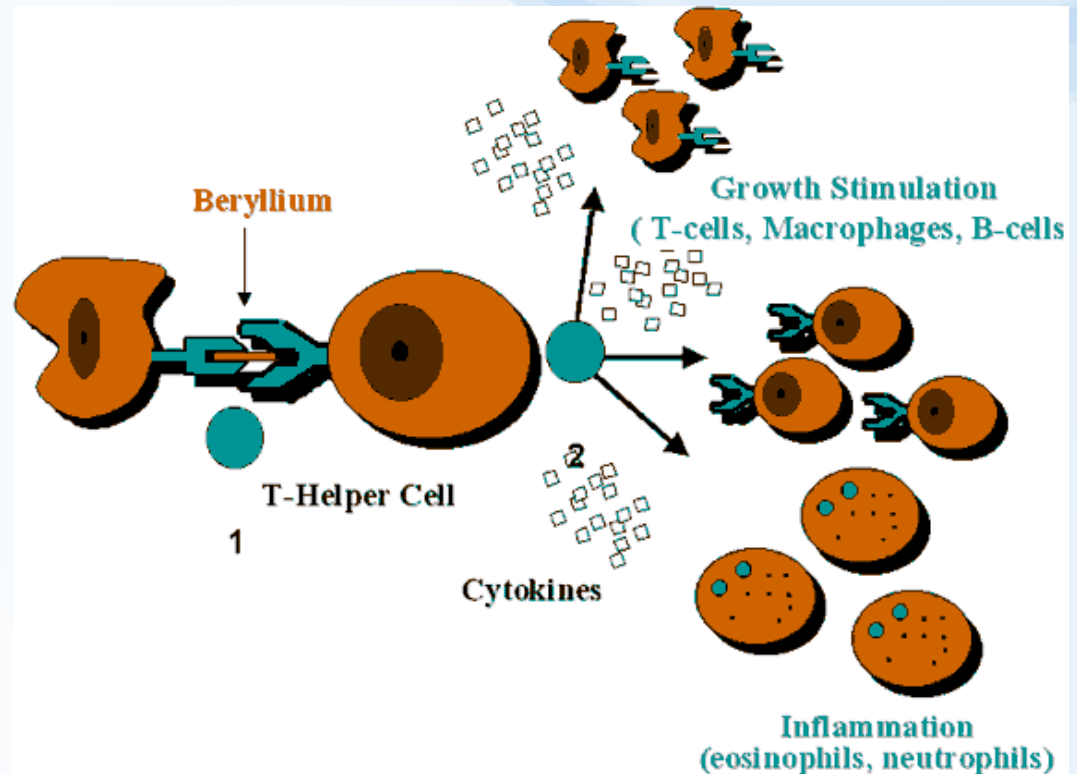


FIG. 1. Kinetics of serum IgE concentration in BN rats injected with various doses of HgCl₂ (from 20 to 1.25 µg/100 g body weight thrice weekly) or control solution (H₂O).



Beryllium

- Profesionální expozice Be → Karcinogenita
- Pneumonie, tracheitidy = **chronická berylioza**
- V experimentech nejvýznamnější **hypersensitivita**
 - *BeLT: specifický test proliferace T-b. v reakci na BeSO₄*



Soli řady kovů (profesionální expozice) → chronické záněty DC

TABLE 3. Examples of inhaled metallic salts known to cause pulmonary reactions (114–116)

Metal salt	Sources of exposure	Injury produced
Aluminum	Aluminum smelting	Polroom asthma
Antimony trichloride, antimony pentachloride	Steel industry, organic catalysts	Pulmonary edema
Cadmium	Electroplating, paint and pesticide manufacturing, cutting plated metals	Diffuse airway and lung injury; renal injury; lung carcinogen, pulmonary fibrosis
Cobalt sulfate/chloride	Metal alloy manufacture, especially tungsten carbide catalyst	Acute inhalation can cause pulmonary edema; chronic exposure may cause interstitial fibrosis, asthma
Copper sulfate	Vineyard sprayers	Patchy pneumonitis
Manganese dioxide	Chemical, battery manufacturing	Parenchymal injury
Nickel carbonyl/sulfate	Metal alloys, electroplating, welding	Pulmonary edema, asthma
Chloroplatinum	Mining and metallurgical industries, as a catalyst in the chemical industry, in catalytic converters	Asthma
Selenium hydrochloride	Metal industry, paints, glass production	Airway injury
Titanium tetrachloride	Dyes, pigments, sky writing	Upper airway injury
Vanadium pentoxide	Catalyst in chemical and petroleum industries	Asthma, tracheitis, and bronchitis
Zinc oxide	Steel, pavement and pesticide industries	Asthma



Další skupiny chemických látek a jejich význam v imunotoxicitě



Organická rozpouštědla

- **Obecná toxicita (!)**
 - **nefrotoxicita (poškození ledvin)**
 - → vyšší riziko infekcí
 - → zvyš. ukládání imunokomplexů: hypersensitivita
- **Příklady a jejich toxicita**
 - **Benzen**
 - hemopoetická toxicita (vč. leukemií)
 - **Tetrachlorbenzen, trans-1,2-di-Cl-ethylen, 1,2-di-Cl-ethan**
 - umrtnost myší na infekci Klebsiella v DC (? efekty na epitel)
 - **2-methoxyethanol**
 - významný imunotoxikant (uzliny, thymus)
 - suprese buněčné (Tc) odpovědi
- **Směsi rozpouštědel: epidemiologické studie**
 - vzrůst dětských leukemií
 - vzrůst plicních a ledvinových infekcí
 - pokles poměru CD4/CD8

Mykotoxiny

- Chemicky široká a heterogenní skupina
- Velký význam obecná toxicita !
 - hepatotoxicita / karcinogenita

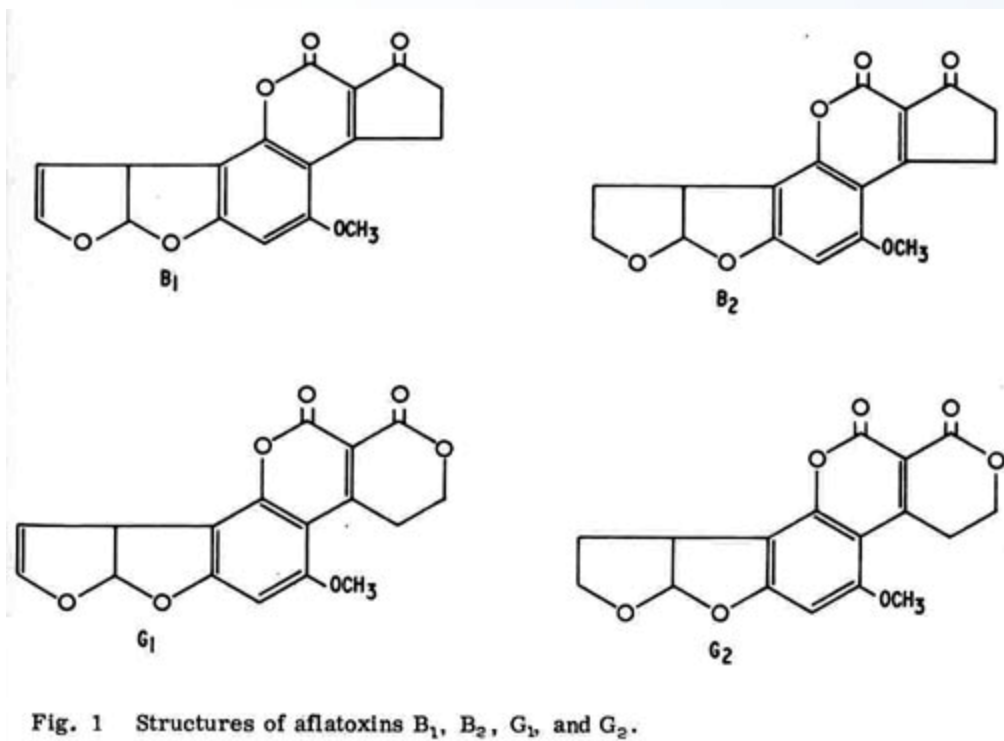
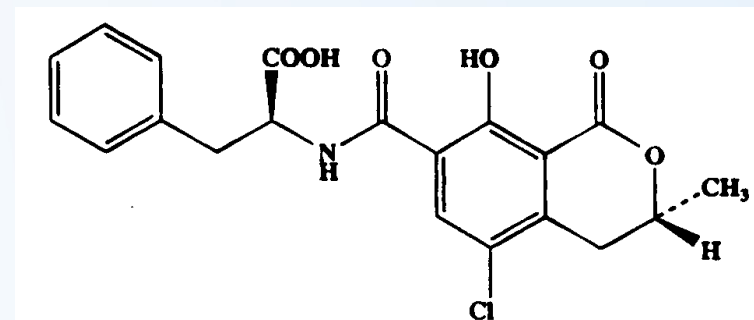
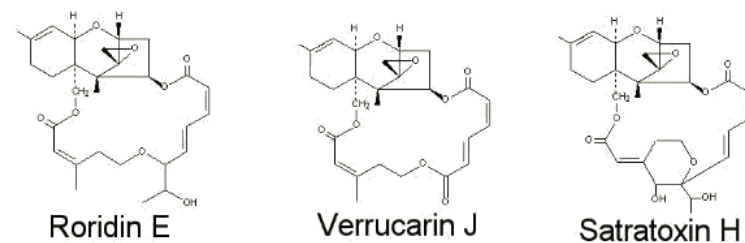


Fig. 1 Structures of aflatoxins B₁, B₂, G₁, and G₂.

Macrocyclic Trichothecenes



ochratoxin

Mykotoxiny → účinky na buněčnou imunitu

- Aflatoxin

- vyžaduje aktivaci (jako PAHs)
- → reaktivní látka: **hypersensitivity**
- efekty na buněčnou imunitu (T-b., NK ...)

- Trichotheceny

- efekty na buněčnou imunitu
- T-b., pokles CD4/CD8

- Ochratoxin

- neprokázány specifické inhibice jednoho typu
- **- silný efekt na NK**
 - zvýšené incidence nádorů (ledviny, močové cesty)

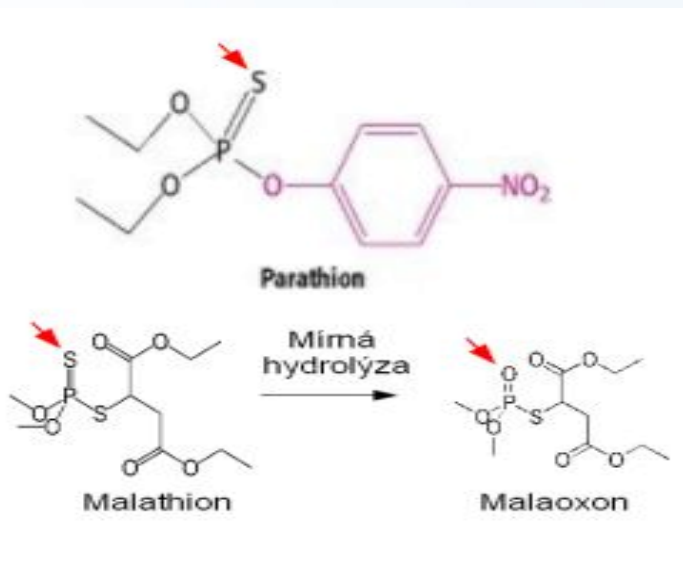
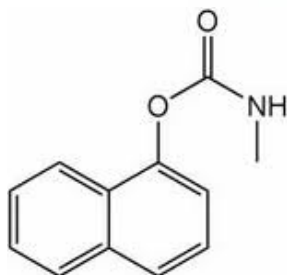


Pesticidy

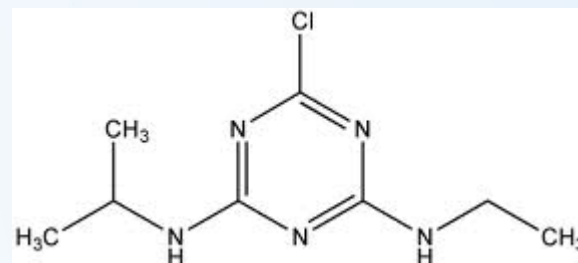
- Velmi heterogenní skupina látek
 - různé chemické vlastnosti / toxicita
 - nejvýznamnější imunotoxické účinky
 - **Organochlorové pesticidy (OCPs) → viz dále**
 - nové skupiny pesticidů:
 - relativně bezpečnější (byly testovány před uvedením na trh)
 - Efekty prokázány i v neočekávaných případech
 - **herbicity** → imunotoxicita

Karbamáty a organofosfáty

carbaryl

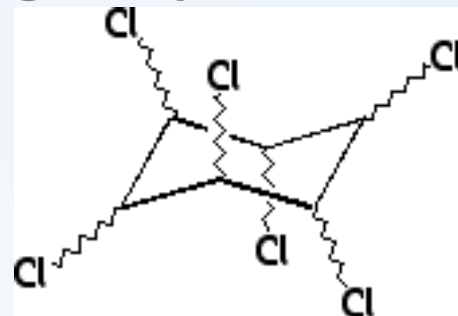


Triazinové herbicity (atrazin)



Organochlorové pesticidy

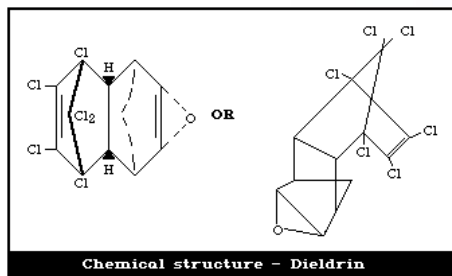
- Velmi nebezpečné: persistence a akumulace
- Patří mezi POPs (jako PCBs...)
- Celosvětově zakázána výroba
- **Obecná toxicita (!)**
 - hepatotoxicita / neurotoxicita
 - anemie, vzrůst dětských nádorů
- Lindan
 - *gamma-hexachlorocyklohexan*
 - velmi variabilní studie na imunotoxicitu
 - Toxikologie - spíše jiné typy toxicity (karcinogenita)



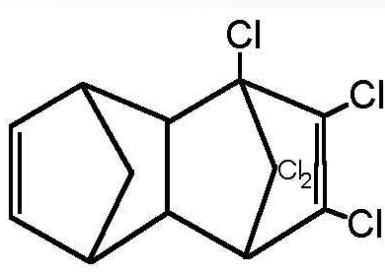
Další organochlorové pesticidy

- Drinové insekticidy
 - Aldrin / Dieldrin / Endrin / Chlordan / Heptachlor
- **Nejvýznamnější efekty u MF**
 - inhib. fagocytozy a produkce NO
 - potvrzeno i v epidemiologických studiích

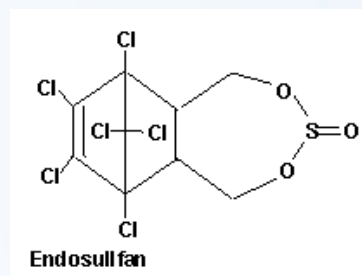
Dieldrin



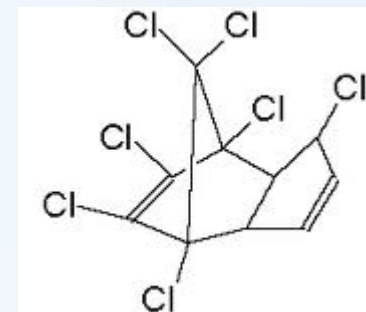
Aldrin



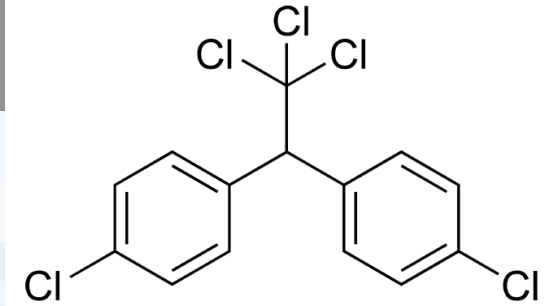
Endosulfan



Heptachlor



DDT



- řada efektů vč. epidemiologických studií
- mechanismy však neobjasněny
- **nejvýznamnější: endokrinní změny**
→ efekty na I.S.

Table 1. Summary of the effect of DDT on the immune system

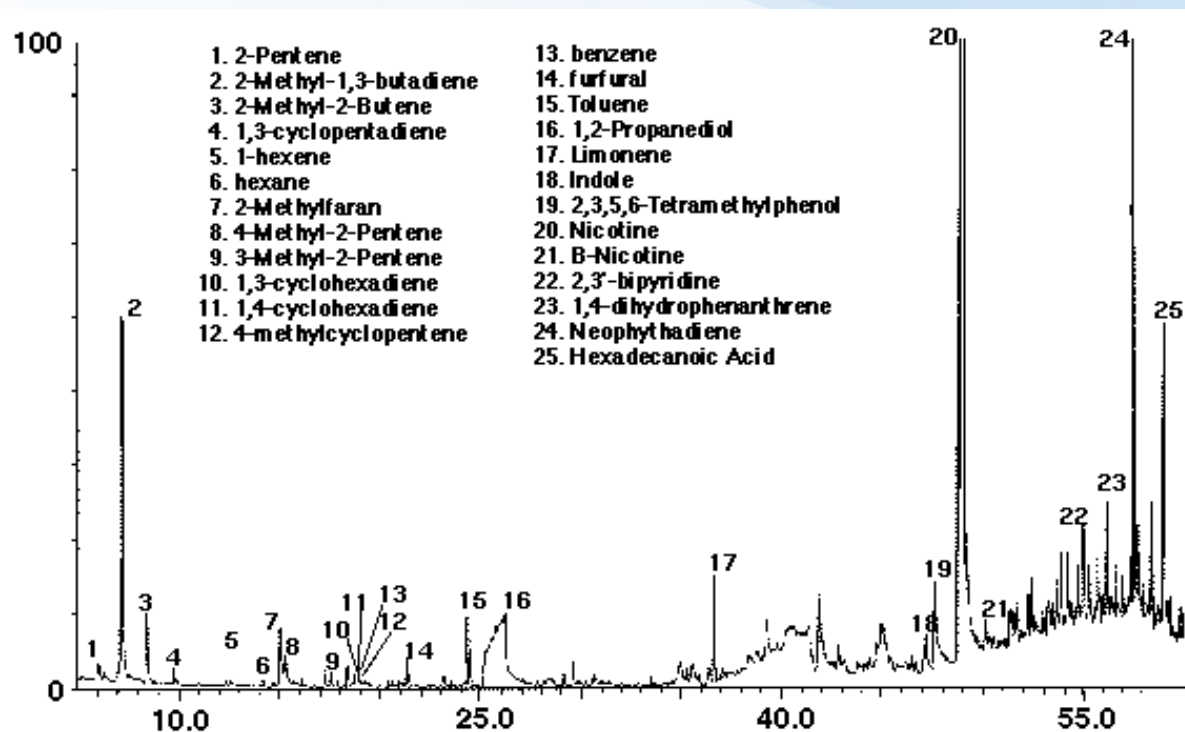
Species	Exposure	Effect	Reference
Chicken	100 ppm for 40 days oral exposure	Decreased weights of thymus, bursa, spleen No effect on anti-SRBC titer	Exon et al., 1987
Chicken	625 ppm for 6–8 weeks oral exposure	No effect on anti- <i>Salmonella pullorum</i> titer	Exon et al., 1987
Chicken	100–400 ppm for 5 weeks oral exposure	No effect on anti-BSA titer	Exon et al., 1987
Rabbit	4–150 ppm for 5 weeks oral exposure	No effect on antibody production	Exon et al., 1987
Rabbit	200 ppm for 35 days oral exposure	Suppressed anti- <i>Salmonella typhi</i> and anti-ovalbumin IgM and IgG titers	Exon et al., 1987
Guinea pig	15 mg/kg i.p.	No effect on anti-diphtheria titer	Gablíks et al., 1973
Mouse	0.1 LD ₅₀ (30 mg/kg) by gavage before immunization	No effect on antibody production	Wiltrout, 1978
Rat	0.25 mg/kg for 31 days by gavage	No effect on phagocytosis by neutrophils	Kaliser, 1968
Rat	1, 5, 10 mg/kg i.p.	Decreased phagocytosis by peritoneal macrophages	Kaminski et al., 1982
Human	10 μM <i>in vitro</i> exposure of PMN	Decreased chemotaxis	Exon et al., 1987

Abbreviations: BSA, bovine serum albumin; IgG, immunoglobulins with γ type heavy chains; IgM, immunoglobulins with μ type heavy chains; i.p., intraperitoneally; PMN, polymorphonuclear leukocytes; SRBC, sheep red blood cells.



Cigaretový kouř

- Více než 4000 látek
 - CO / CO₂ / nikotin / PAHs, N-nitrosoaminy ...
- Pasivní kouření
 - nižší teplota → více PAHs (!!!)
 - DNA-adykty → riziko nádorů

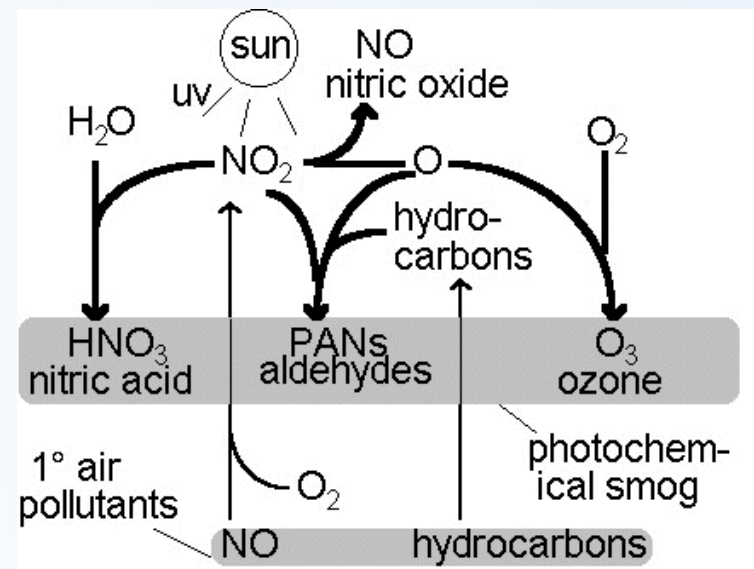


Cigaretový kouř

- Imunotoxicita:
 - Zvýšená hyperaktivita v plicích (MF + ROS, basofily)
 - **Časté chronické záněty v DC**
 - **infekce (chřipky)**
 - Snížení Ab v primární odpovědi
 - ! děti - nereagují na vakcíny
 - ALE: kouření → menší riziko alergií

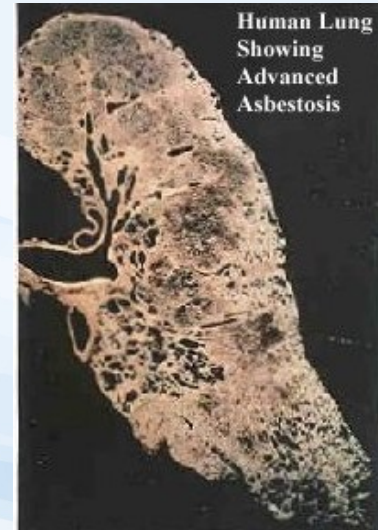
Toxické plynné polutanty ŽP

- O_3 / NO_x / SO_x / prach
 - Základní a nejvýznamnější kontaminaty ve vzduchu
 - spalování, součást smogu (smoke & fog)
- Epidemiologie v kontaminovaných oblastech
 - zvýšený výskyt virových onemocnění D.C.
 - infekce časté u dětí + alergie/astma



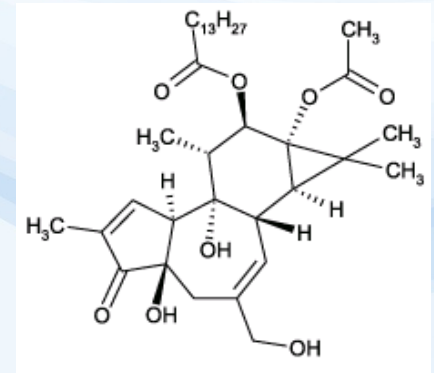
Azbest

- inertní vlákna
 - křemičitany hořečnaté / vápenato-hořečnaté
- Karcinogenita spojená s imunomodulací
 - usazování vláken v plicích: invaze MF
 - snaha o odstraňování: hyperaktivita
 - Produkce ROS: leze v plicích
 - Stimulace růstu epitelu → **azbestoza**
- Další účinky na I.S.
 - pokles počtů inhibičních CD8 T-bb (*souvislost s nádory ?*)
 - stimulace B-b. → autoprotiátky

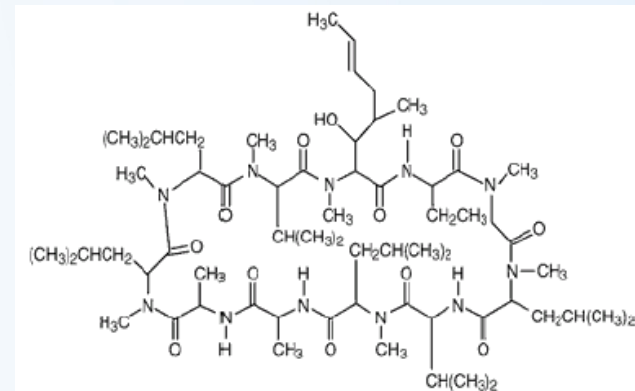


Další významné chemické látky

- Promotory karcinogeneze - forbol estery
 - **TPA (12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetát)**
 - benzoyl peroxid
 - anthranil
 - pokles počtů Langerh. B.
 - stimulace CD8 (Ts)

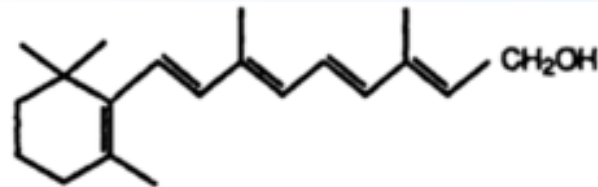


- Cyklosporin B
 - produkován půdními houbami
 - velmi účinný imunosupresant - inhibice T-b
 - farmakologie autoimunitních chorob (psoriáza)
 - imunosuprese při transplantacích

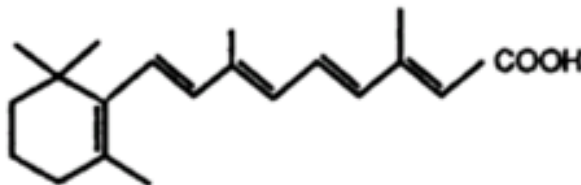


Retinoidy → stimulace I.S.

- **Stimulace**
 - T-buňky
 - Humorální odpovědi
 - Produkce stimulačních cytokinů
- Farmakologie keratinozy kůže, akne, psoriazy
- Prevence rakoviny kůže



Retinol



Retinoic Acid

