

# **Danger model**

## opravdu všechno cizí škodí?

Jan Máca  
KARIM FNO

## Danger model

téma snaží se (relativně) inovativně komplexně vysvětlit problematiku imunoreaktivity

kontroverzní téma

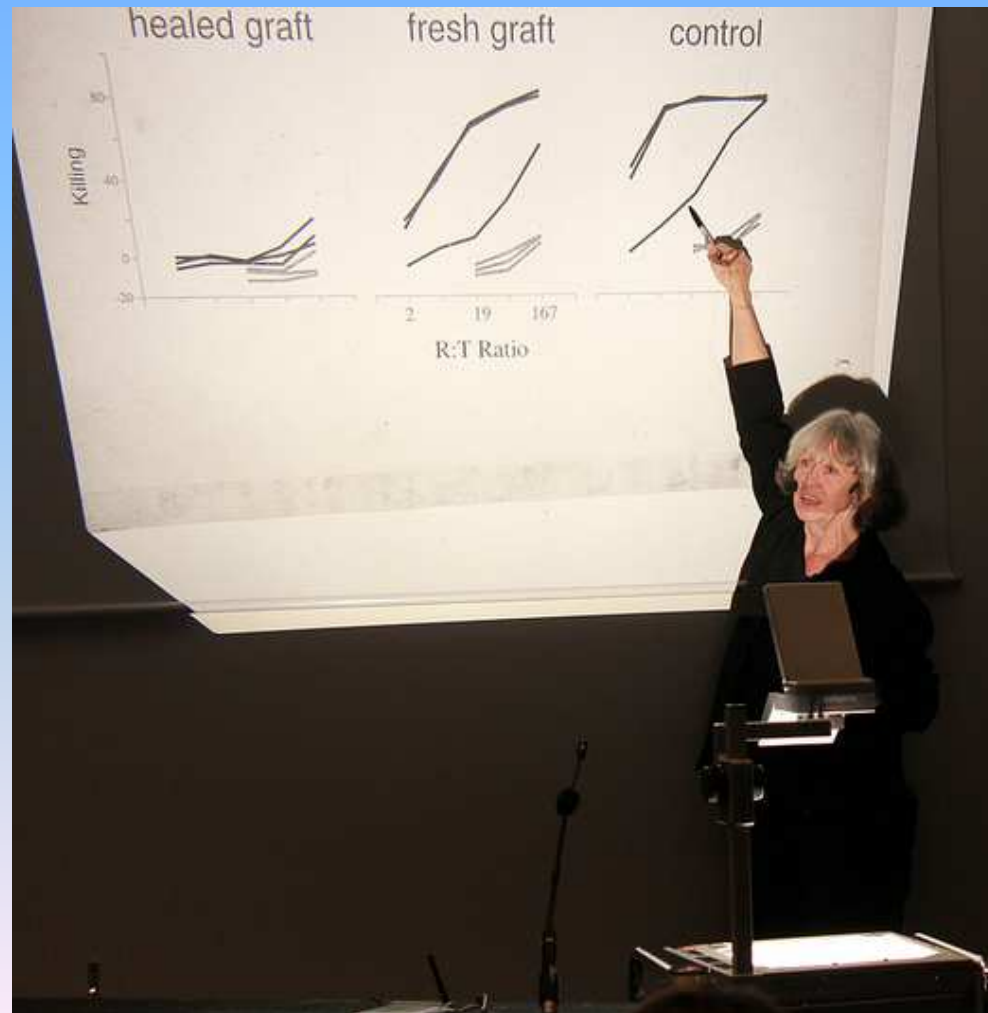
pronikající do obecného povědomí velice pozvolna (cca 20 let)

akceptace imunologickou společností



**Polly Matzinger**

# **A Renewed Sense of Self**



## Klasické pojetí

reakce vrozené imunity na zevní podnět

Self



Nonself

**Vlastní**

*definováno časně v životě*

**Cizí**

*vše co se objeví později*

**SNS**

## Self-NonSelf teorie (SNS)

### principy

### **Burnet** - Clonal selection theory of acquired immunity, 1959

- každý lymfocyt exprimuje mnohočetné kopie specifických povrchových receptorů
- signalizace skrze tyto receptory vede k imunitní reakci
- autoreaktivní lymfocyty jsou eliminovány časně

**Medawar** – dospělé myši **tolerují cizí graft** pokud jim byly donorské buňky injikovány **časně po narození**

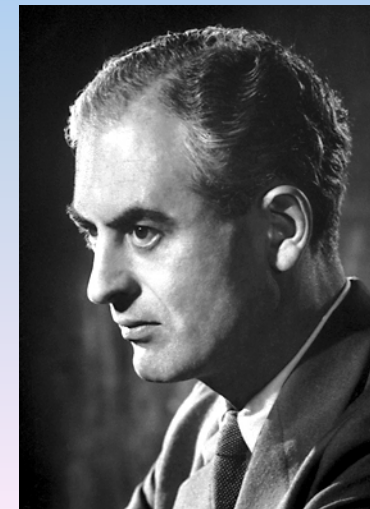
*acquired immunological tolerance*

### **Burnet a Medawar**

Nobelova cena

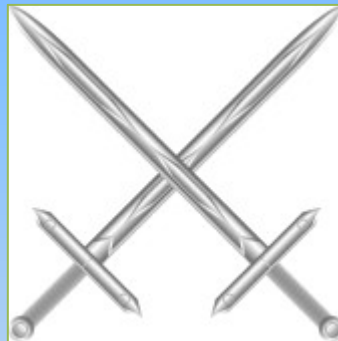
Fyziologie nebo Medicína

1960



## Danger model

Non dangerous



Dangerous

causing damage

**Self** dokáží vyvolat imunologickou reaktivitu pokud jsou nebezpečné  
**Non-self** jsou tolerovány pokud nejsou nebezpečné

## otázky

- Jsou všechny non-self bakterie nebezpečné?
- Jsou všechny vlastní (self) struktury bezpečné?



# Klasické pojetí SNS

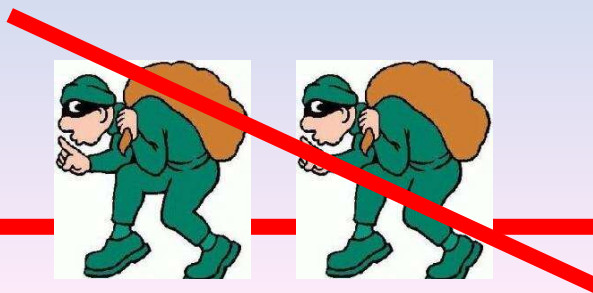
město





# Klasické pojetí SNS

město



# Klasické pojetí SNS

město



# Danger model

město





# Danger model

město



# Danger model

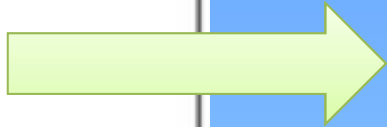
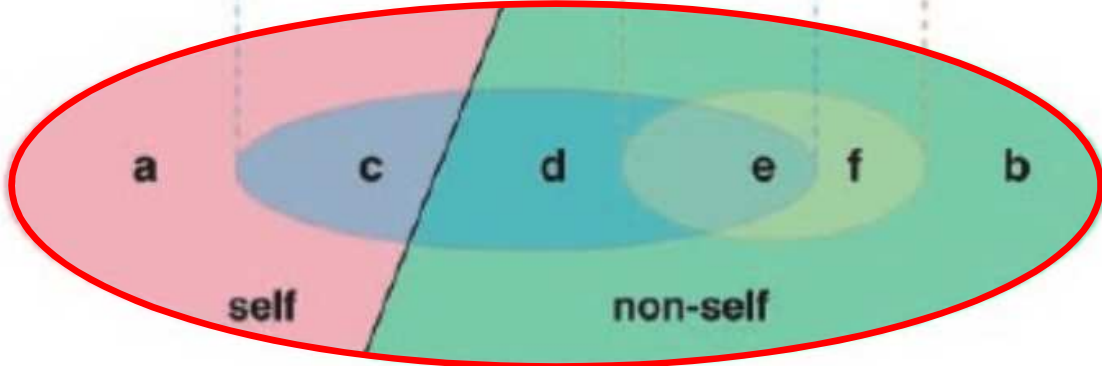
město



Universe of antigens

infection (PAMPs)

dangerous



Danger model

v rámci



SNS modelu

Responses to each set predicted by: } SNS  
INS  
Danger

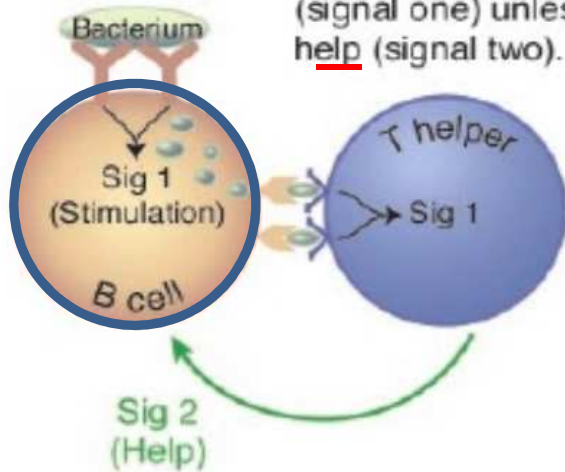
	a	b	c	d	e	f
SNS	-	+	-	+	+	+
INS	-	-	-	-	+	+
Danger	-	-	+	+	+	-



a) 1959, original SNS model said that lymphocytes are activated by recognition of foreign things.

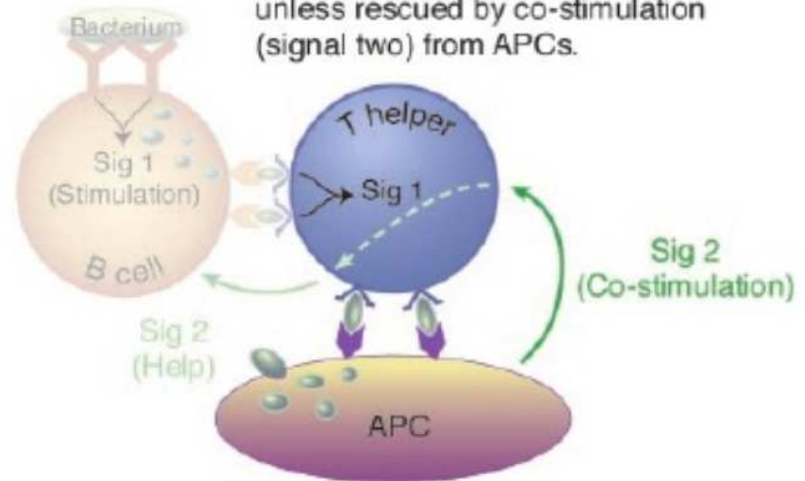
SNS, self/non-self

b) 1969 1st modification: B cells die when they see antigen (signal one) unless rescued by help (signal two).

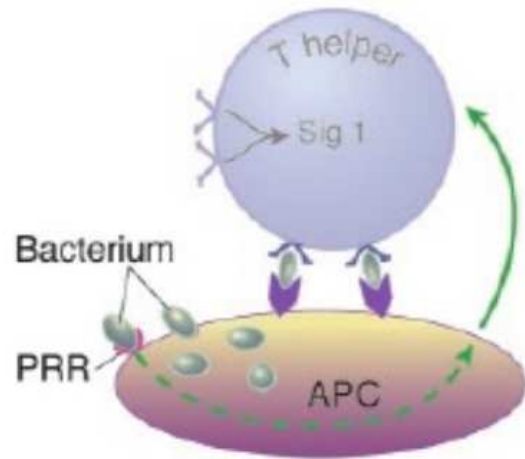


Bretcher and Cohn

c) 1975 2nd modification: T helper cells die when they see antigen unless rescued by co-stimulation (signal two) from APCs.



Lafferty and Cunningham



d) 1989, 3rd modification (INS): APCs do not co-stimulate unless activated via PRRs (receptors for evolutionarily distant infectious non-self).

**INS**  
infectious –  
nonself model

APC rozpoznávání PAMPs cestou PRR  
quiescent versus activated  
infectious-nonself versus noninfectious-self

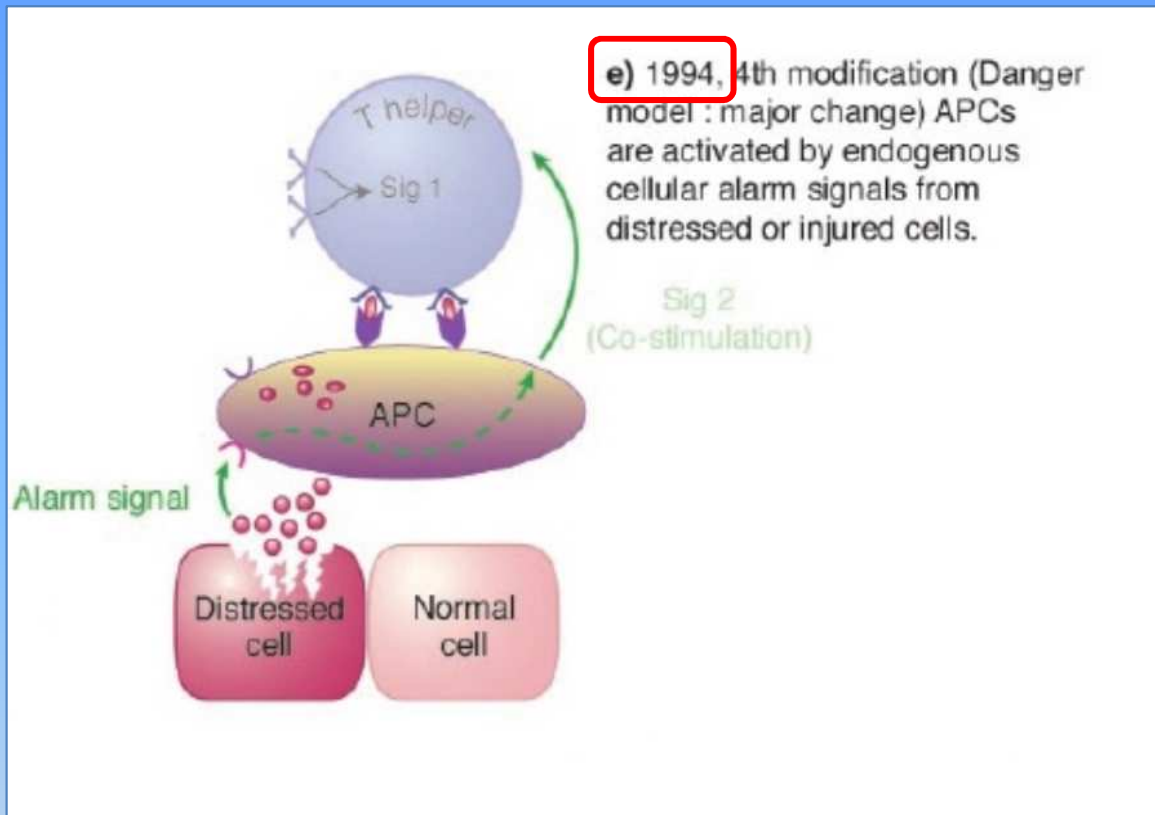
Janeway and Schwartz

## SNS/INS model

Trvají problémy:

- jak viry stimulují imunitu (double-stranded mRNA jako známky „cizosti“)
- proč dochází k rejekci transplantátů
- co indukuje autoimunitu
- proč jsou někdy některé tumory spontánně odhojeny
- jak fungují neinfekční noxy (hliník)
- ...





**Další vrstva: buněk a signálů**

**buňky vystavené patogenům, toxinům, fyzikálním vlivům**

- Alarm singály**
- konstitutivní, inducibilní
  - intracelulární, secernované
  - součást extracelulární matrix

- programová smrt versus nekróza
- jakýkoliv obsah buňky může být potenciálně alarminem
- inducibilní alarminy zahrnují vytvořené nebo modifikované molekuly buňkami ve stresu nebo poškozenými

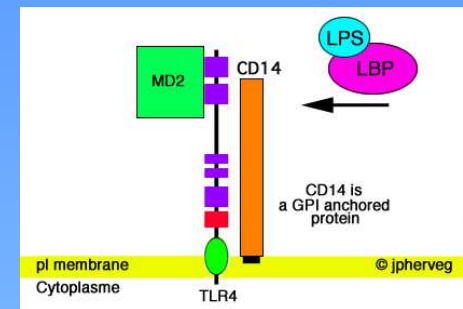
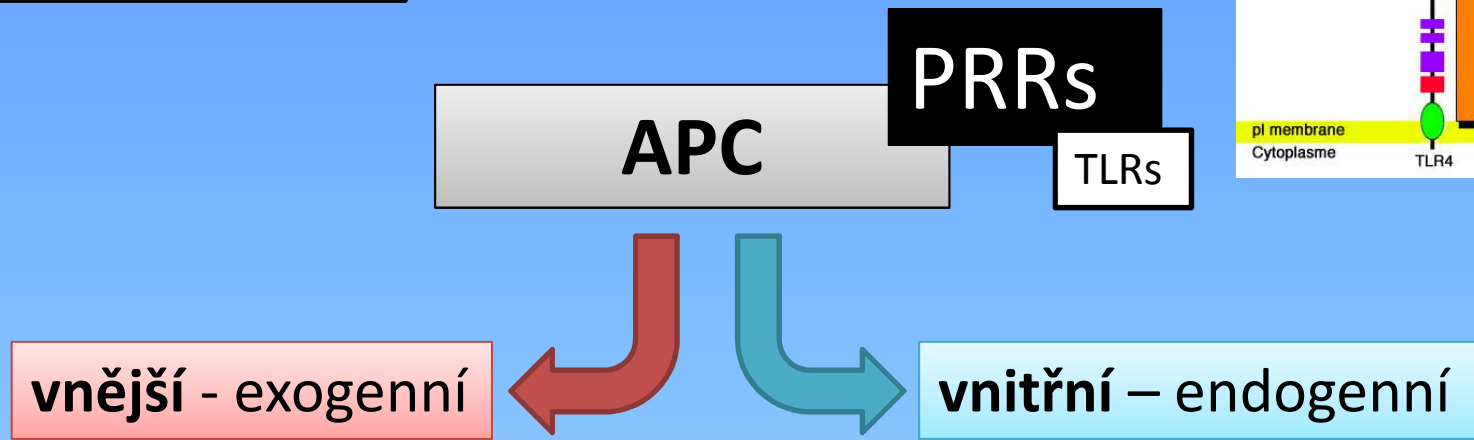
Zdravé buňky a nebo buňky podstupující apoptózu nevysílají danger signály

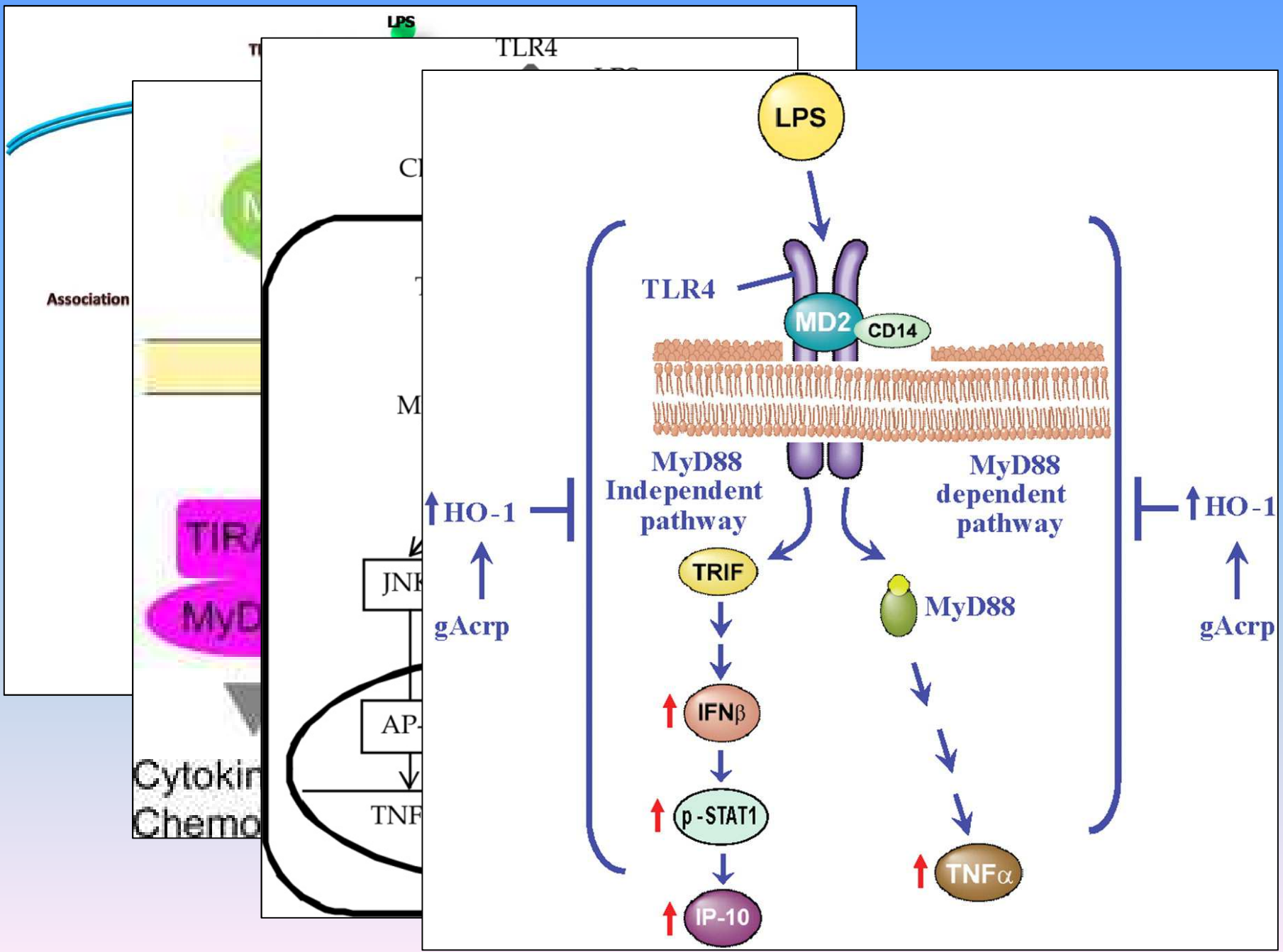
„Cizost“ nemusí stimulovat odpověď a „selfness“ (vlastnost) nemusí zaručovat toleranci

## Problémy klasického pojetí self a nonself, vysvětlení danger modelem

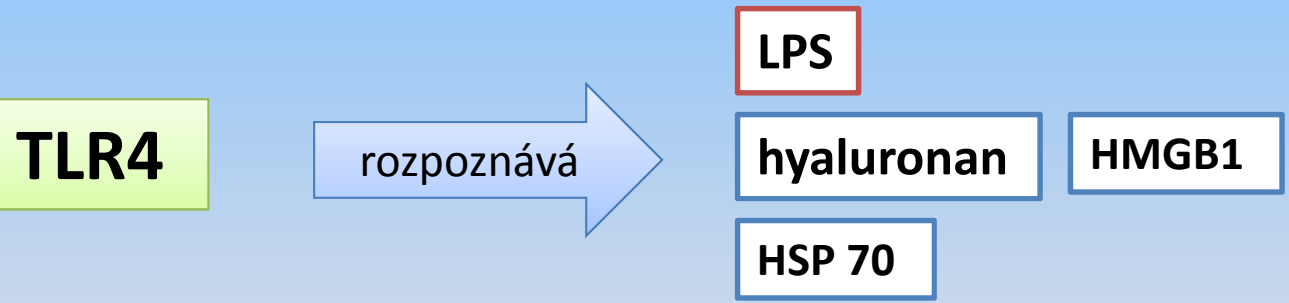
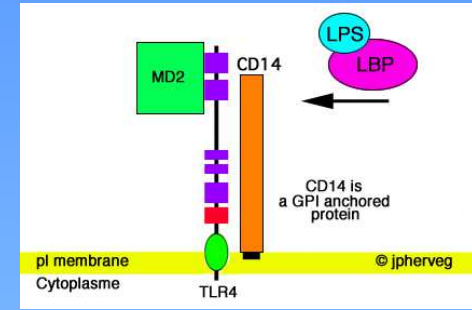
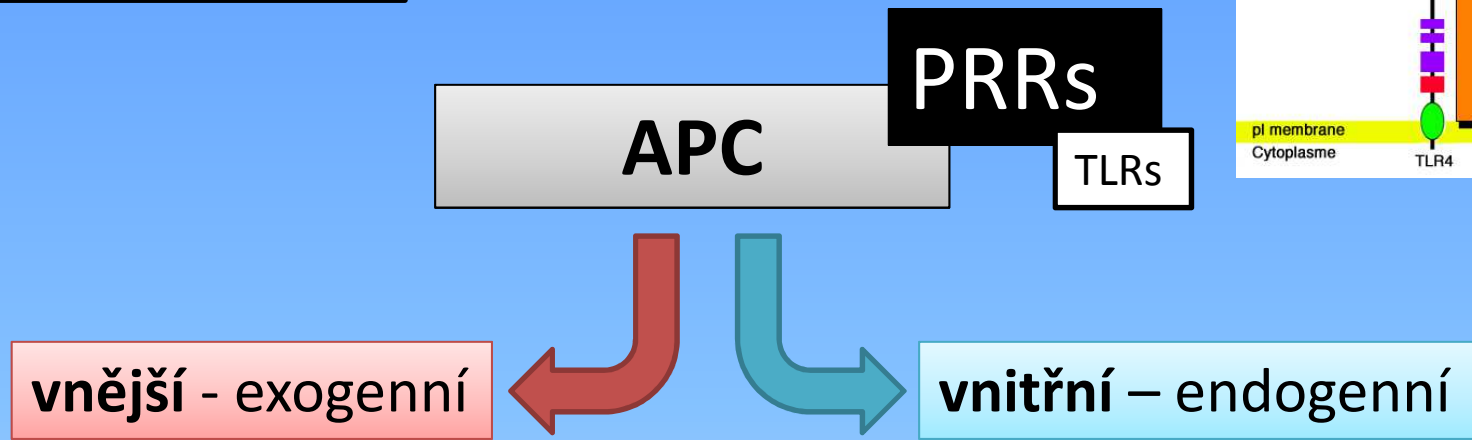
- modifikace self (růst, stárnutí)
- reakce při laktaci (non-self proteiny)
- selhání imunizace, pokud není „adjuvans“
- nedokonalá reakce na Tu
- všeobecná přítomnost autoreaktivních T lymfocytů (někteří onemocní, někteří ne)
- fenomén autoimunity obecně
- tolerance plodu
- alergie – kombinace alergenu a typu tkáně (↓ komunikace s imunocyty)
- tolerance Tx, MHC redukovaně kompatibilní ledviny jsou lépe akceptovány než MHC kompatibilní ledviny kadaverů
- ženy jsou více náchylné k některým autoimunitním nemocem
- Rh inkompatibilita je až v druhém těhotenství ne už v prvním

# Danger model

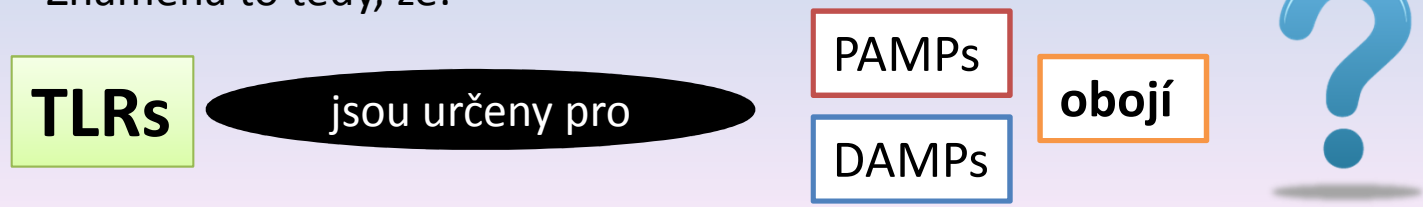




# Danger model



Znamená to tedy, že:



## Hypotéza 1

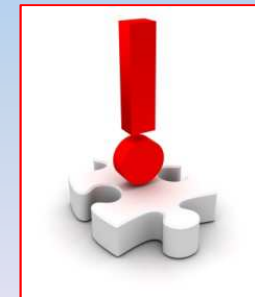
„Naše nohy mají tvar bot...“

Dunaj, Rosol, 1991

TLRs se **nevyvinuly** primárně jako PRRs pro PAMPs (mikroorganismy)

**ALE**

Mikroorganismy se postupně vyvinuly vazbě na TLRs



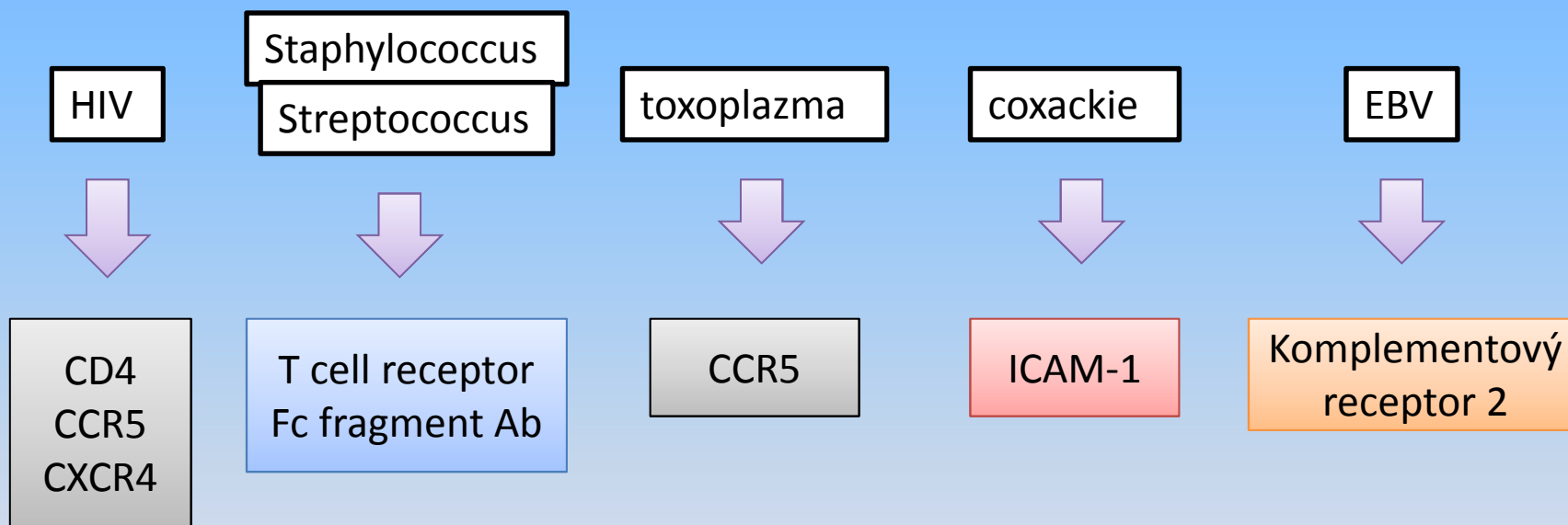
# Hypotéza 1

„Naše nohy mají tvar bot...“

Dunaj, Rosol, 1991

## zdůvodnění

různé mikroorganismy se obecně váží na různé membránové molekuly



název PRRs

**Pattern  
Recognition  
Receptors**

tedy může být do jisté míry nepřesný

## Hypotéza 1

„Naše nohy mají tvar bot...“

Dunaj, Rosol, 1991

### Je tedy možné

- že TLRs se primárně vyvinuly jako receptory pro signály poškození
- že mikroorganismy se vyvinuly sekundárně k vazbě na tyto receptory
- že schopnost mikroorganismů vázat se na TLRs je pro ně evoluční výhodou (zvyšuje jejich přežití, umožňuje snažší invazivitu)





## Hypotéza 2

**Hydrophobicity:** an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses

Seong SY, 2004

Stejný alarm signál je užíván množstvím různých organismů

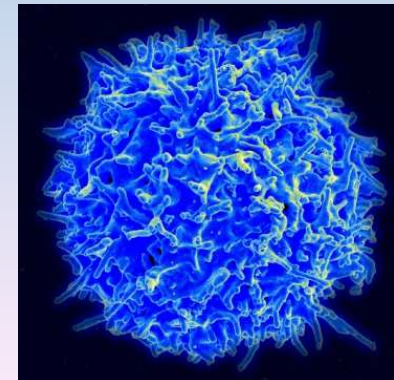
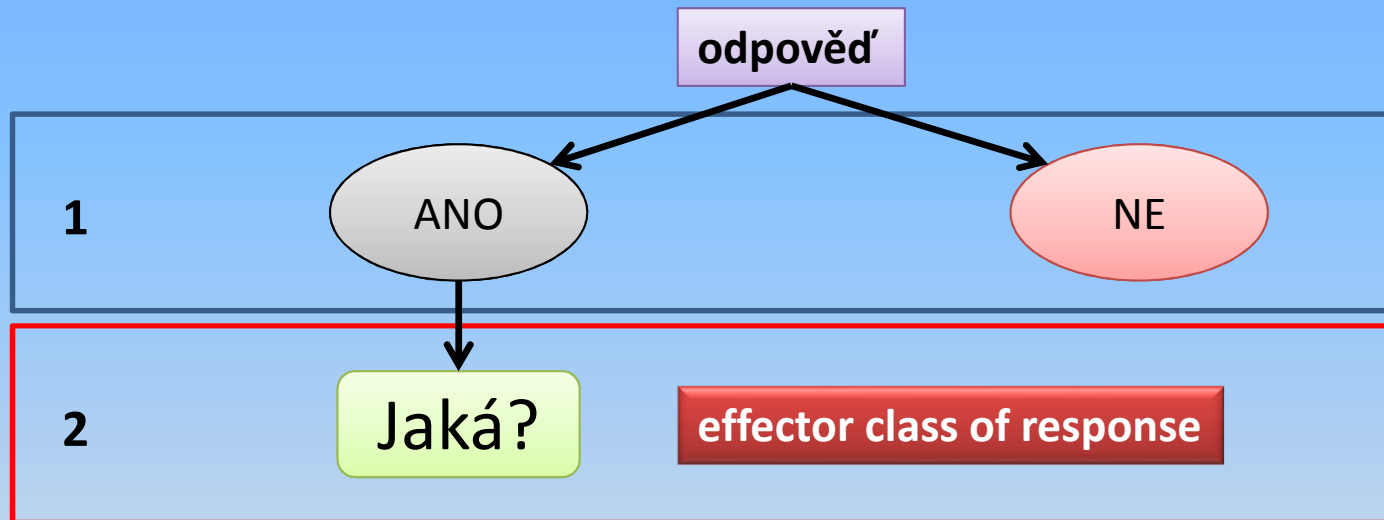
- život vznikl a vyvinul se ve vodě
- jakákoli **hydrofobní** část struktury organismu byl „schována do buňky za lipidovou membránu“ a může fungovat jako alarmin
- např. hydrofobní část LPS (lipid A) má největší imunostimulační potenciál
- signál nejen pro makroorganismus, ale i **quorum sensing** pro ostatní bakterie ke sporulaci, změně chování, apod.

TLRs reagují na evolučně staré signály poškození (tísň, nouze, stresu) které překonaly bariéru/hranici buňky

# Danger model

dvě úrovně imunoreaktivního rozhodování

**Signál** – míra potenciálního nebezpečí



# Danger model

## Shift paradigmatu ?

imunitní systém není primární kontrolor imunitní odpovědi

hlavní determinanta jestli a jak bude vypadat imunitní odpověď spočívá ve tkáních

zdravé tkáně indukují imunotoleranci

stresované tkáně stimulují imunitu a pravděpodobně se podílí (nebo samy) rozhodují o typu odpovědi (**effector class**)

o typu imunitní odpovědi nerozhoduje typ patogenu, ale typ tkáně kde se proces odehrává

Kůže – DTH (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ )

Střevo - IgA

v orgánech – tzv. innátní lymfocyty reagující na stresové podněty

# **A Renewed Sense of Self**

Imunitní odpověď je kontrolována na podkladě vzájemné komunikace mezi imunitním systémem a tkáněmi

Typ patogenu hraje jen okrajovou roli

Danger model

problémy



definice „danger“

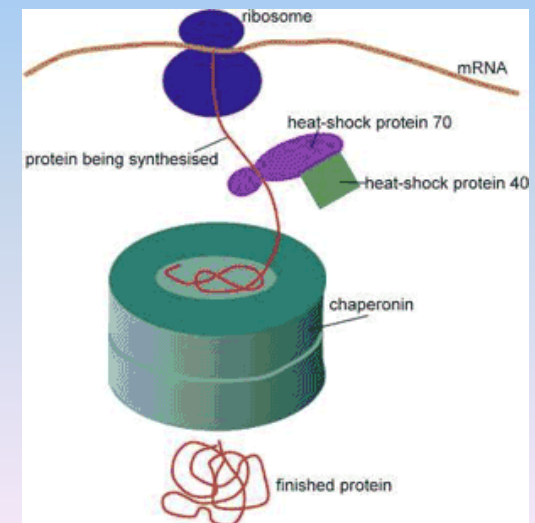
damage signals

danger vs. damage vs. injury vs. necrosis vs. stress vs. inappropriate cell death

Jak probíhá detekce nebezpečí buňkou?

Jaká je molekulární podstata damage signálu

Jaké vlastnosti musí signál mít?

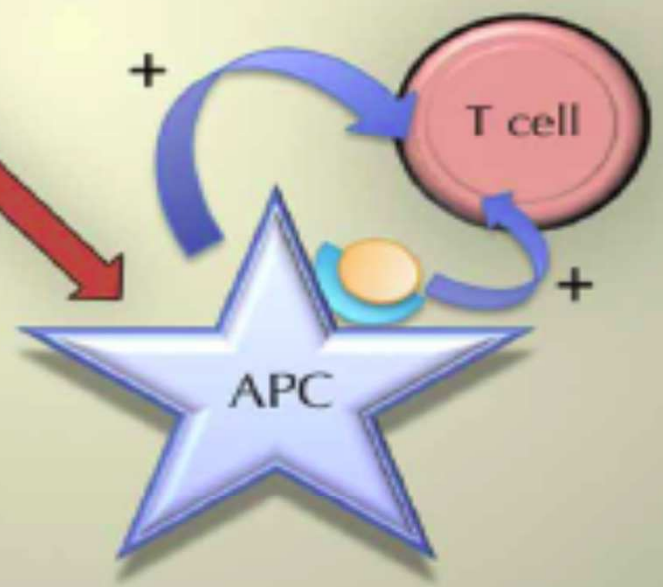


Damage/  
stress/  
necrotic cell  
death

Tissue

Alarm signals

- Heat shock proteins (HSPs)
- Uric acid
- High mobility group 1 (HMGB1)
- ATP (extracellular)
- ATP (high concentration)
- Hydrophobic portions
- IL-1 $\alpha$
- S100 proteins
- Hepatoma-derived growth factor (HDGF)
- IL-33
- F-Actin
- Reactive oxygen species (ROS)
- Dissolution of extracellular matrix



**Danger model**

problémy



**role RAMPs – resolution-associated molecular patterns**

HSPs

endogenní funkce, chaperon pro PAMPs, DAMPs a RAMPs

**Role nedokonalé apoptózy**

damage signály i z apoptotických buněk pokud nejsou rychle odstraněny

**Role nanopartikulí**

DNA a tzv. nanoscale machines: proteasomy, ribosomy

**NAMPs – nanoparticle associated molecular patterns**

Fadeel, 2012

Danger model

problémy



Je možná PAMPs imunogenicita bez damage signálu?

**cesta:** damage → vrozená imunita → damage  
bludný kruh?

imunogenicita graftu

Matzinger: „graft není nebezpečný, ale prospěšný, danger/damage vytváří chirurg“ ...

role charakteru chirurgické intervence

hemofilici

autografty, chirurgická intervence, bez imunologické reakce



## Danger model

problémy



imunogenicita maligních nádorů

Matzinger: „tolerance Tu, zdravé množící se buňky, nevysilající damage signály“

spontánní odhojení Tu

modifikace Tu buněk vs. alarminy

imunologické ekvilibrium

Matzinger: „střevní bakterie jsou tolerovány, protože nepůsobí žádné poškození“

střevní bakterie, vyvolávají kontinuální, vysoce kontrolovanou, imunologickou reakci

Eberl, 2010

Danger model

závěr

významný model


je schopen vysvětlit řadu imunologických procesů v organismu

ale ne všechny

má řadu kontroverzí

vyvíjí se na podkladě nových poznatků

není obecně akceptován

A microscopic view of a blood smear on a light yellow background. The field is populated with numerous red blood cells (erythrocytes), which are small, biconcave, reddish-orange discs. Interspersed among them are several larger, nucleated cells. Some of these larger cells have purple-stained nuclei and distinct cytoplasmic features, such as granules or inclusions. A few cells have blue-stained nuclei. Small blue arrowheads point to specific cells, likely highlighting particular morphological features or abnormalities. A black rectangular box with white text is overlaid on the right side of the image.

Děkuji za pozornost