

# Sterilní zánět;

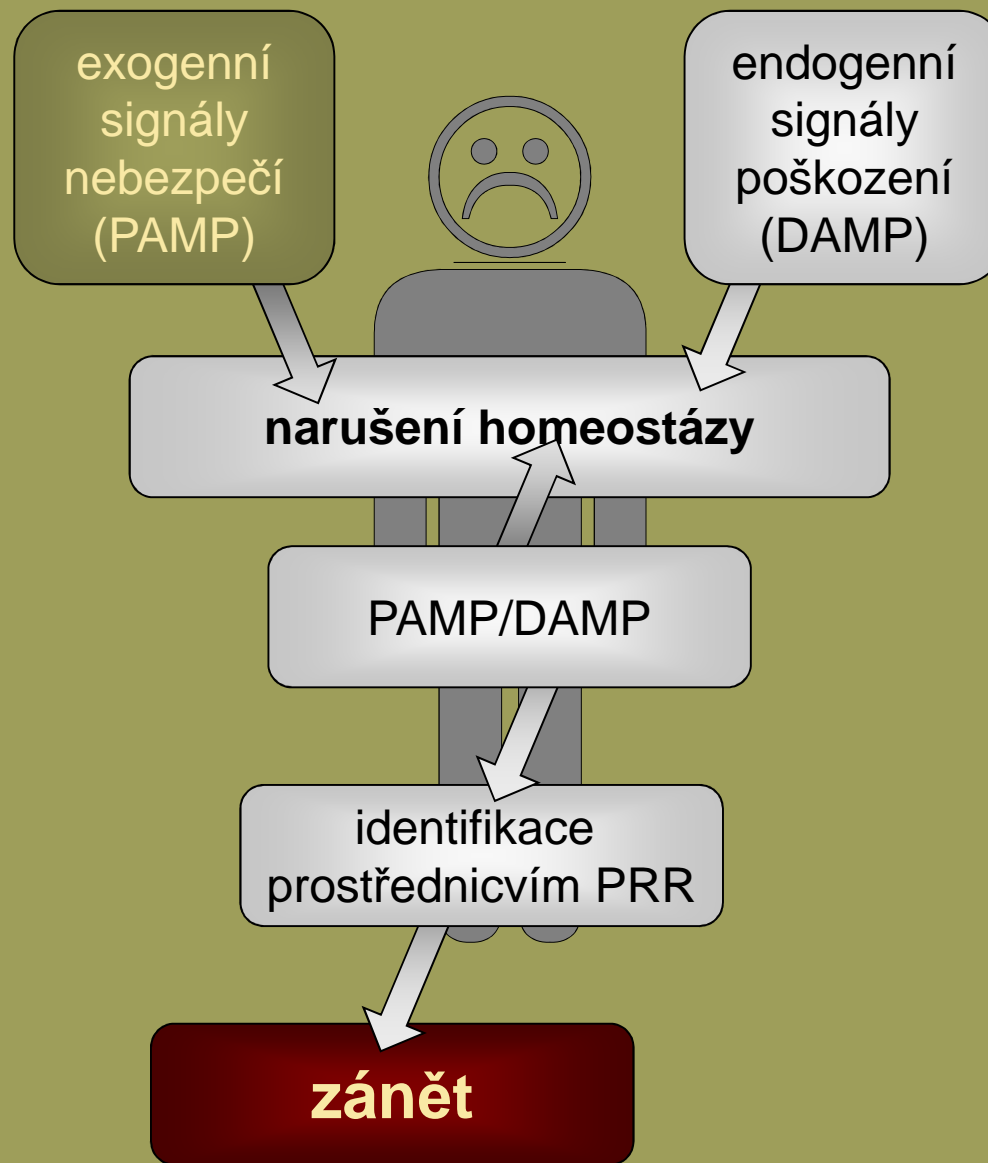
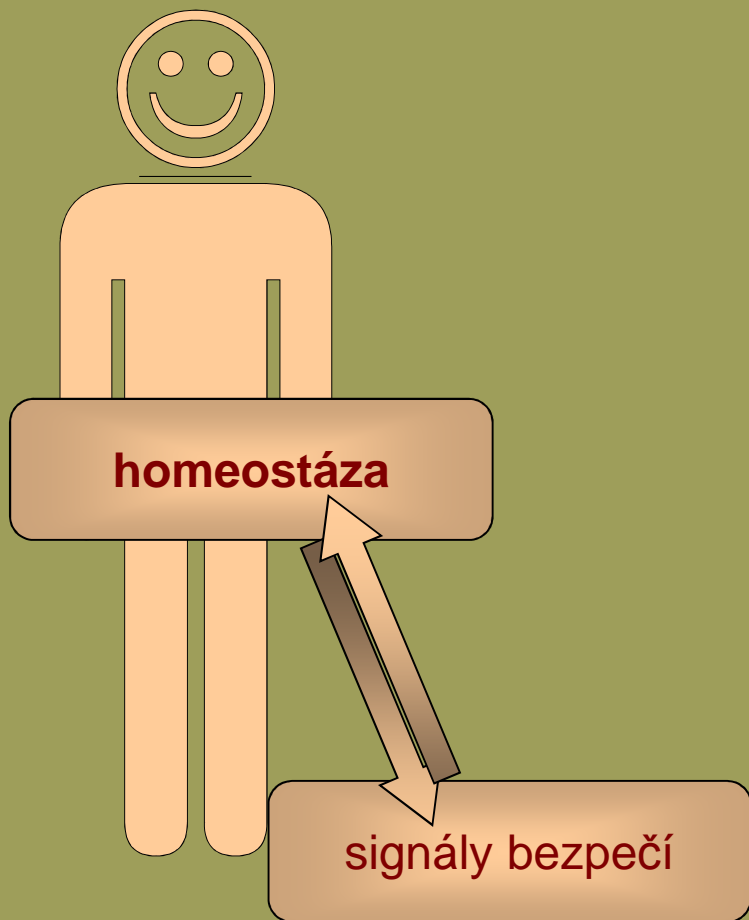
k čemu nám jsou alarminy?

*Jan Krejsek*



*Ústav klinické imunologie  
a alergologie  
LF UK a FN Hradec Králové*





## DAMP – příčiny vzniku

**abnormální  
buněčná  
smrt**

(nekróza,  
pyroptóza)

**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 – dvě koncepce

**alarminy s.l.**  
=  
**všechny DAMP**  
**rozpoznané PRR**

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

# alarminy – indukce zánětové odpovědi

## duální alarminy

IL-1 $\alpha$

IL-33

HMGB-1

## patologie mitochondrií

oxidační  
stres

endogenní  
„PAMP“

## inflammasom NLRP-3

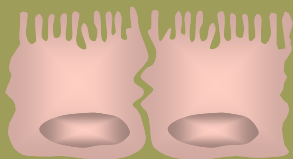
eflux  
ATP  
K<sup>+</sup>

uráty  
krystaly  
cholesterolu

**POŠKOZENÍ**



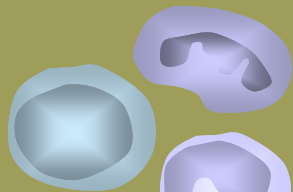
*keratinocyty*



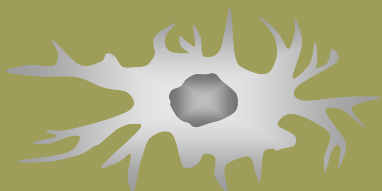
*epitel*



*endotel*

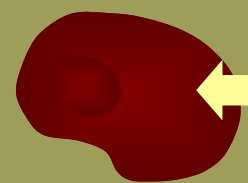


*imunocyty*



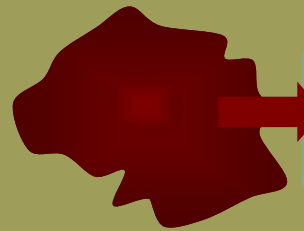
*astrocyty*

**alarminy**  
HMGB-1  
S-100s  
defenziny  
EDN  
IL-1 $\alpha$ , 33  
etc.



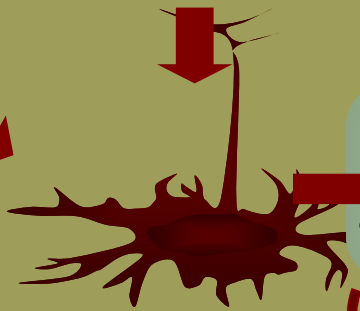
preDC

**mobilizace  
kostní dřeně**



iDC

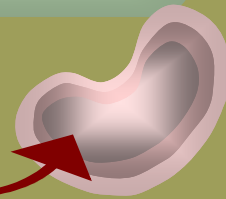
**diferenciace**

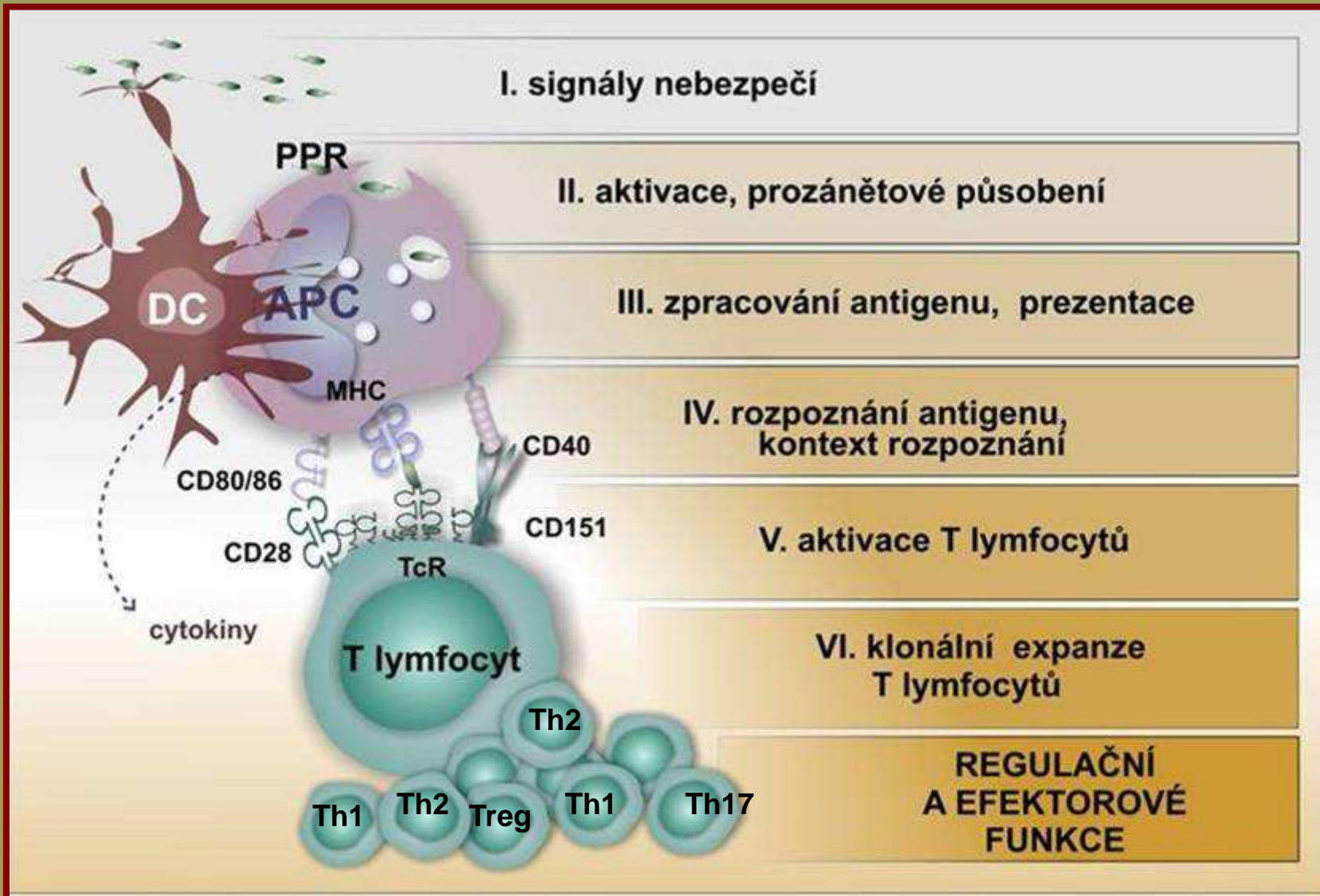


DC

**zpracování  
a prezentace Ag**

migrace

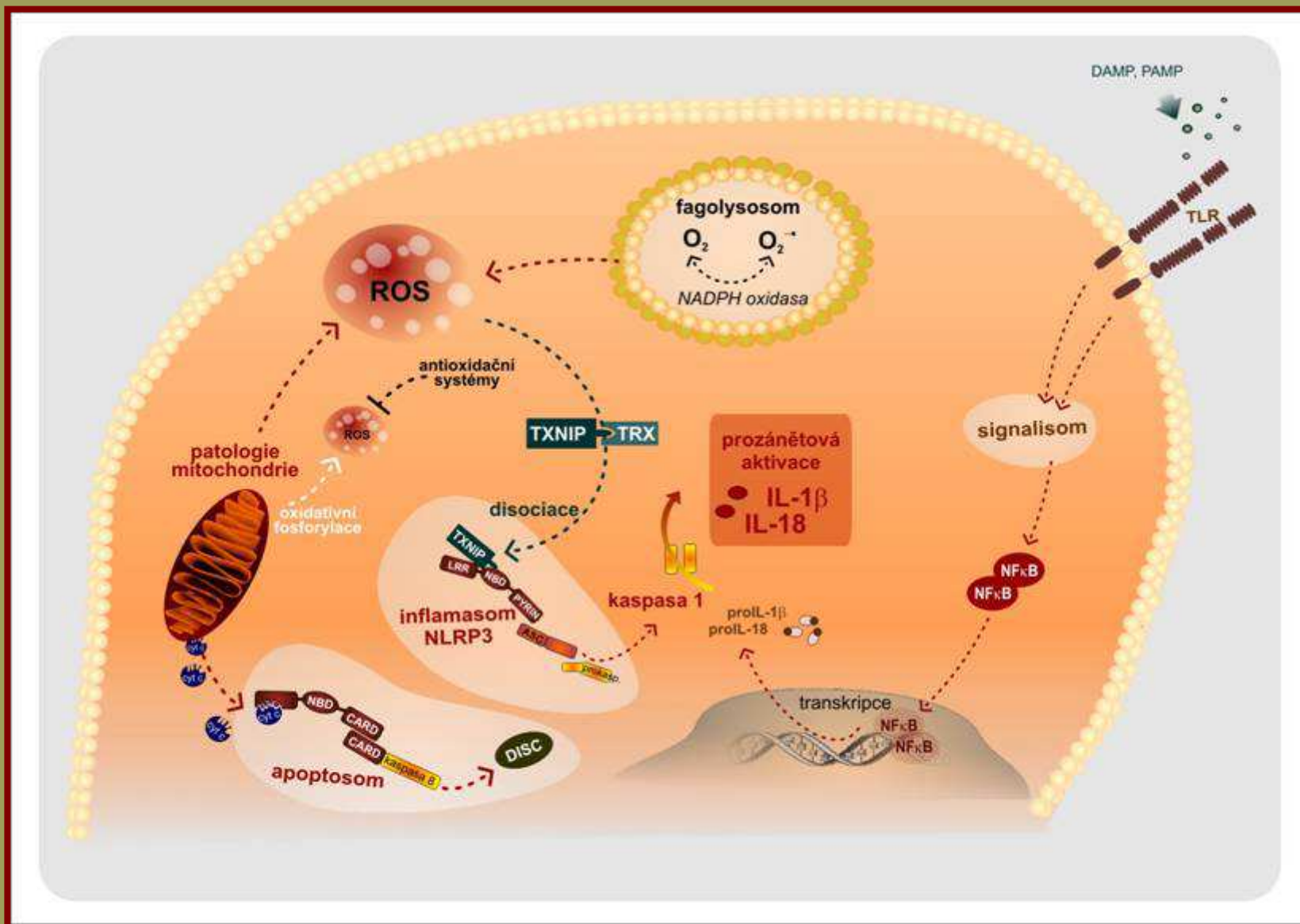








# oxidační stres a aktivace inflamasomu



## mitochondriální DAMP

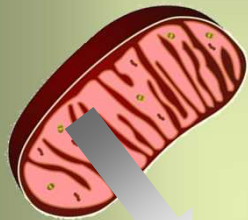


- mitochondrie, mikrobiální endosymbiont, potenciální zdroj „PAMP“
- mtDNA ~ CpG fragmenty ↔ TLR9
- syntéza N-formylpeptidů

- permanentní zdroj oxidačního stresu
- ox. stres zesílen při mitochondriální patologii
- ROS alarminy příčinou sestavení inflamasonu
- ox.-red. nerovnováha aktivuje transkripční faktory

# řešení mitochondriálních poruch, jako zdroje DAMP

„konečné“  
řešení  
- apoptóza

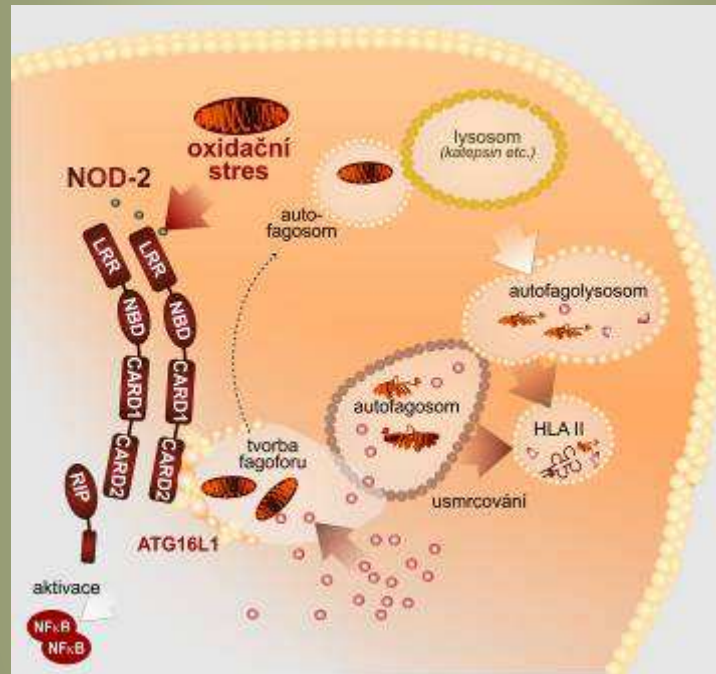


cytochrom c

Apaf

vnitřní cesta  
apoptózy

„elegantní“ řešení  
- mitofagie



„solistikované“  
řešení



aktivace  
transkripčního  
faktoru Nrf-2

## alarminy IL-1 $\alpha$ , IL-33, HMGB-1

**intaktní  
buňka**

**trankripční  
faktory**

**cytokiny**

**narušená  
buňka**

**DAMP**

## interleukin - 1 $\alpha$

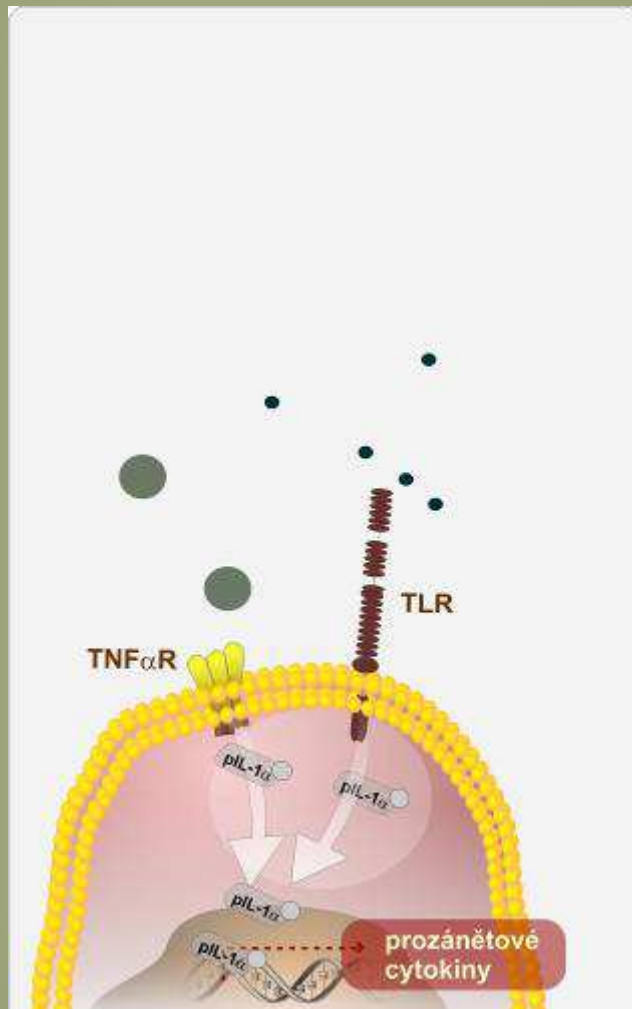
**epitelie  
keratinocyty  
fibroblasty**

**konstitutivní  
tvorba**

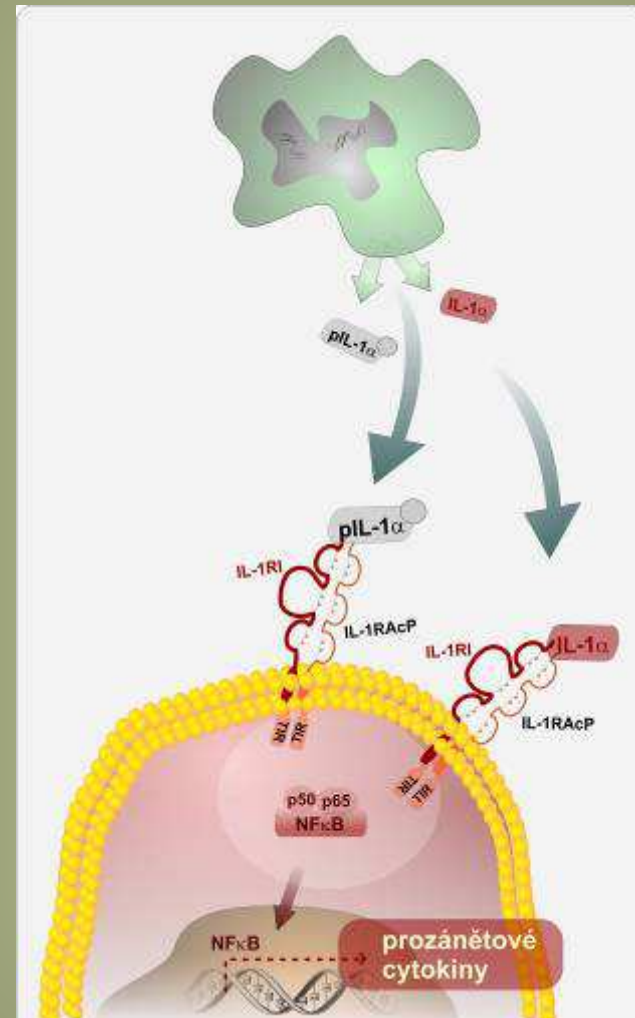
**makrofágy**

***de novo* syntéza  
po aktivaci**

## intaktní buňka



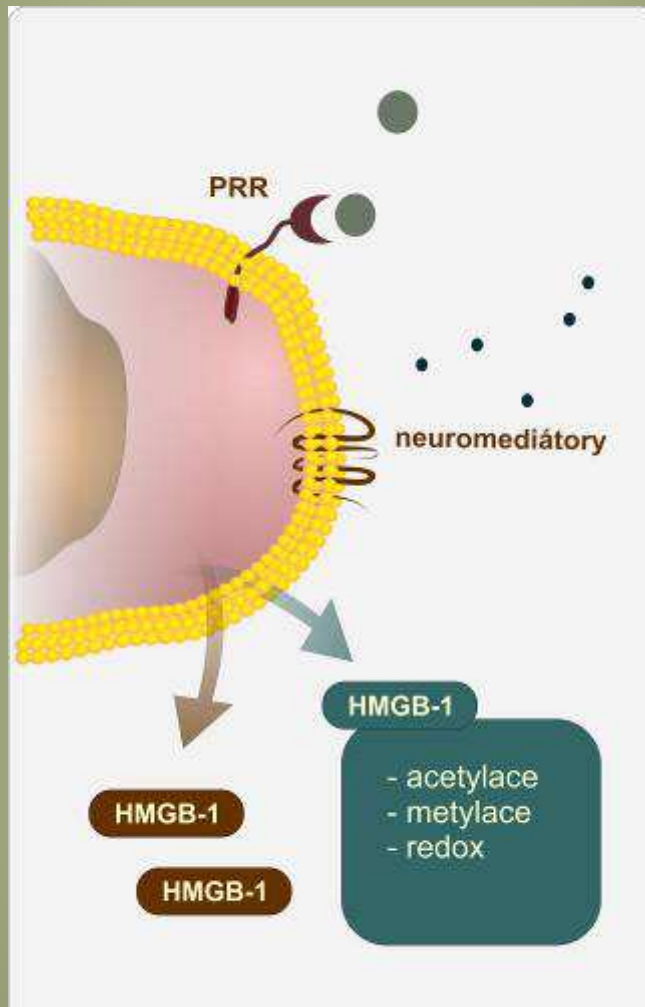
## narušená buňka



# HMGB-1

## transkripční faktor na všech buňkách

### aktivní sekrece

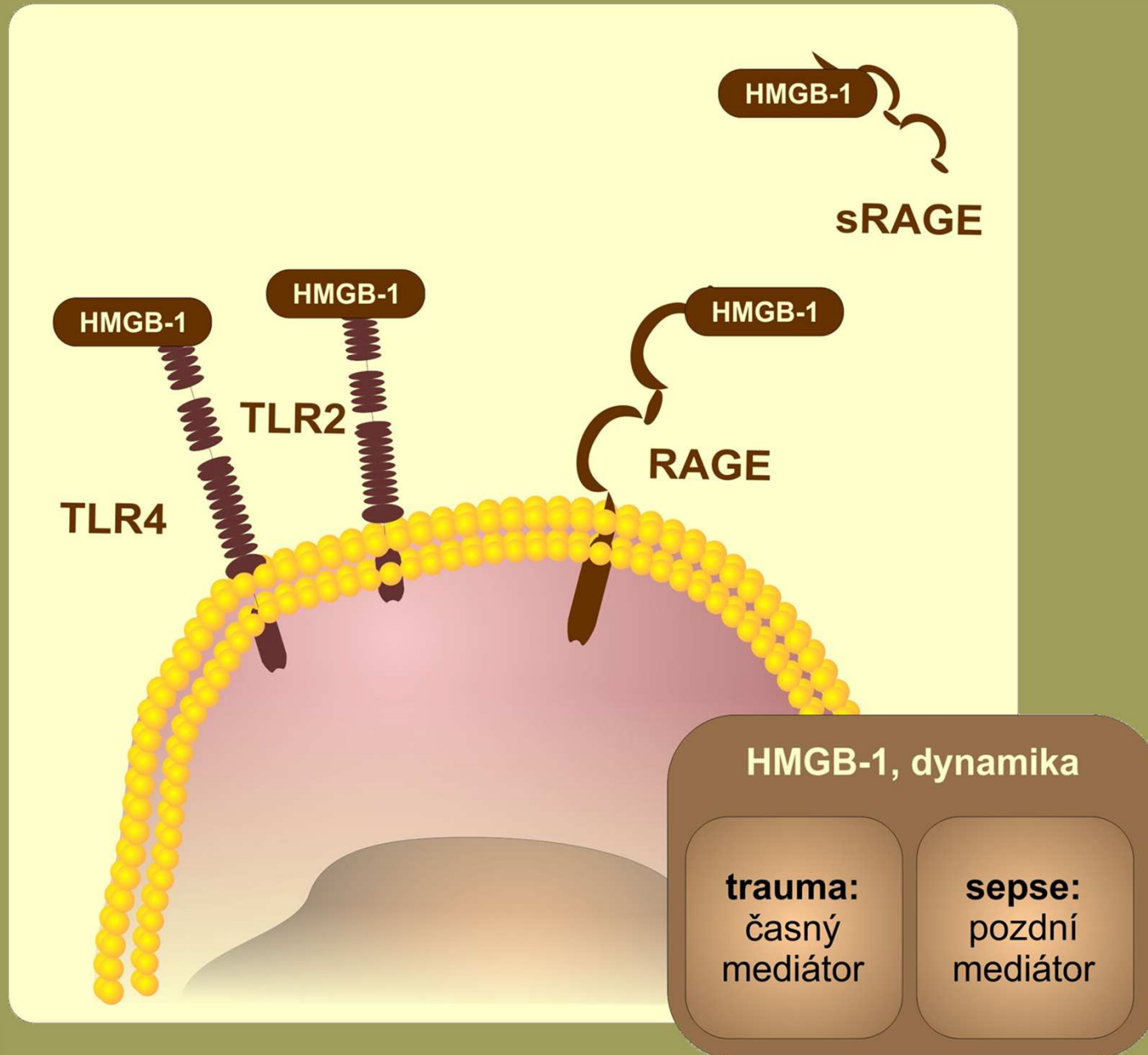


### uvolnění nekrotózou (pyroptózou) buněk





# HMGB-1, receptory



# interleukin-33

**inhibující  
transkripční  
faktor  
v HEV**

**receptor ST-2  
„ubikvitární“  
exprese**

## **exprese IL-33**

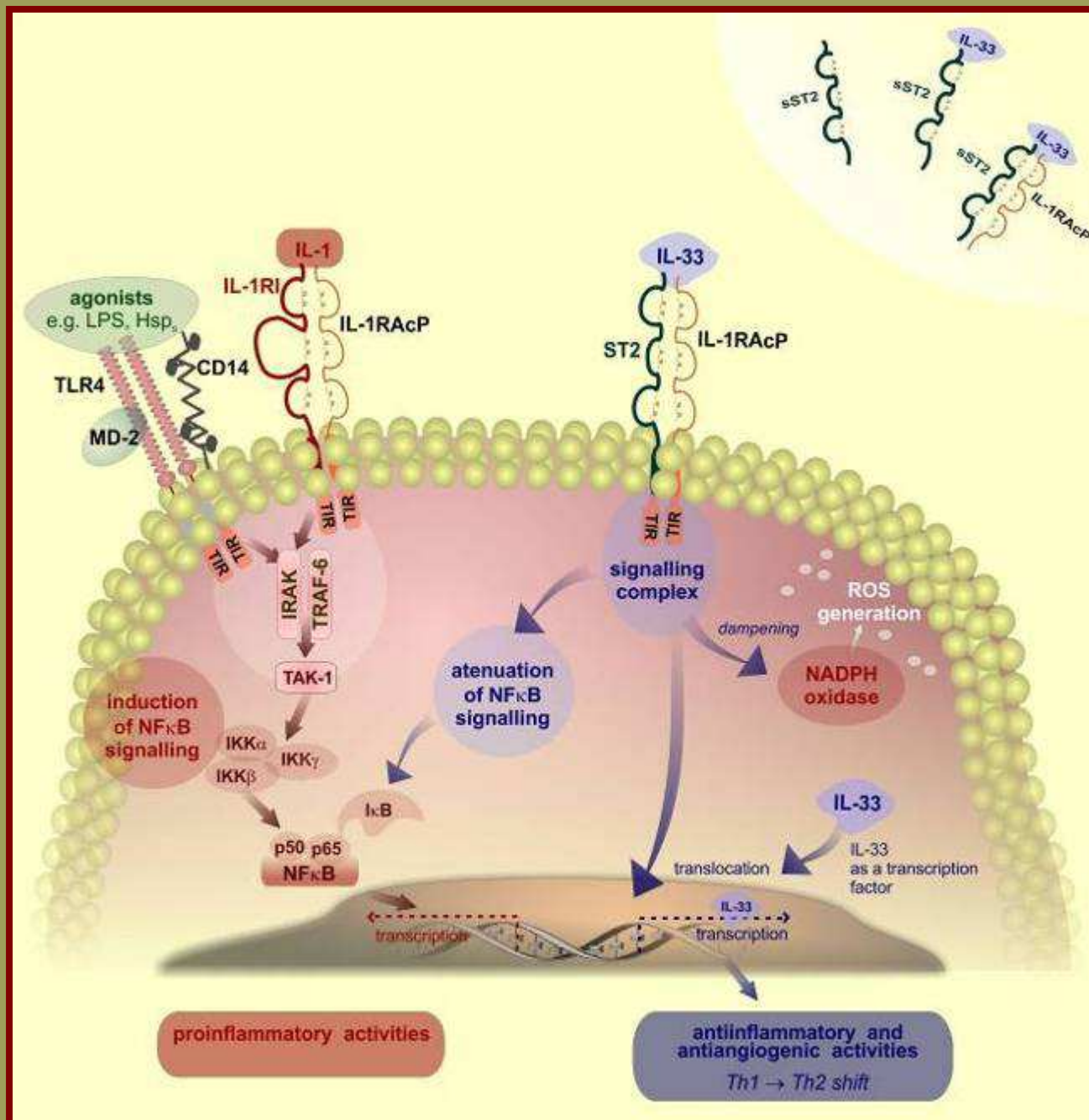
**imunita  
D.C.,  
makrofágy,  
mastocyty  
Th2 lymfocyty**

**epitel  
endotel  
fibroblasty  
adipocyty  
myocyty**

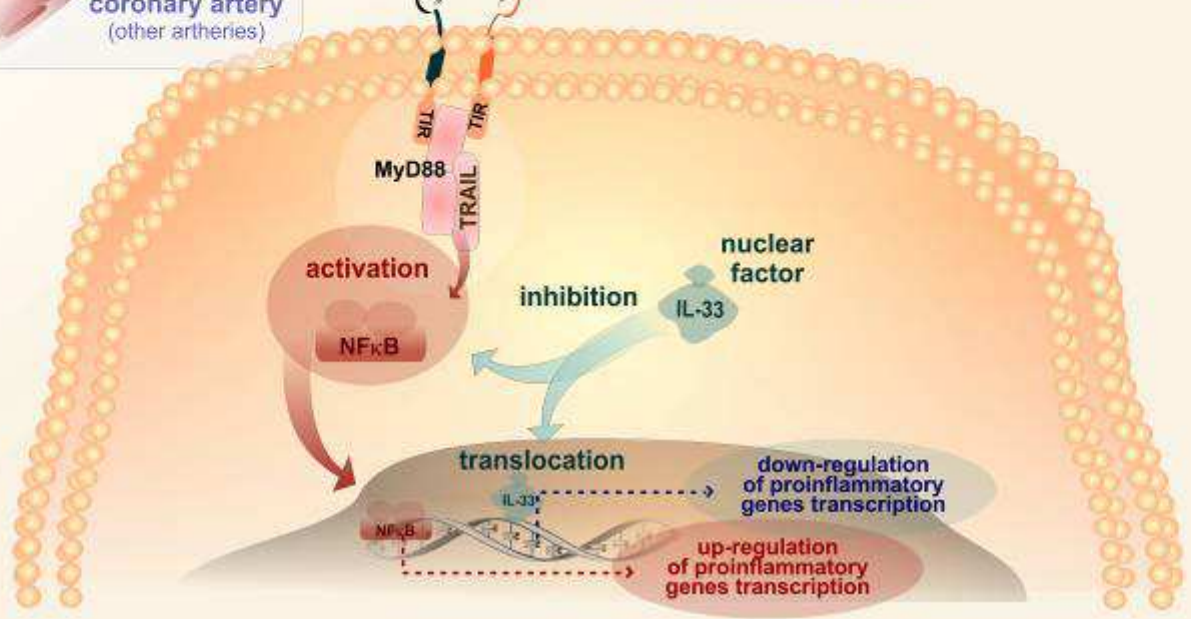
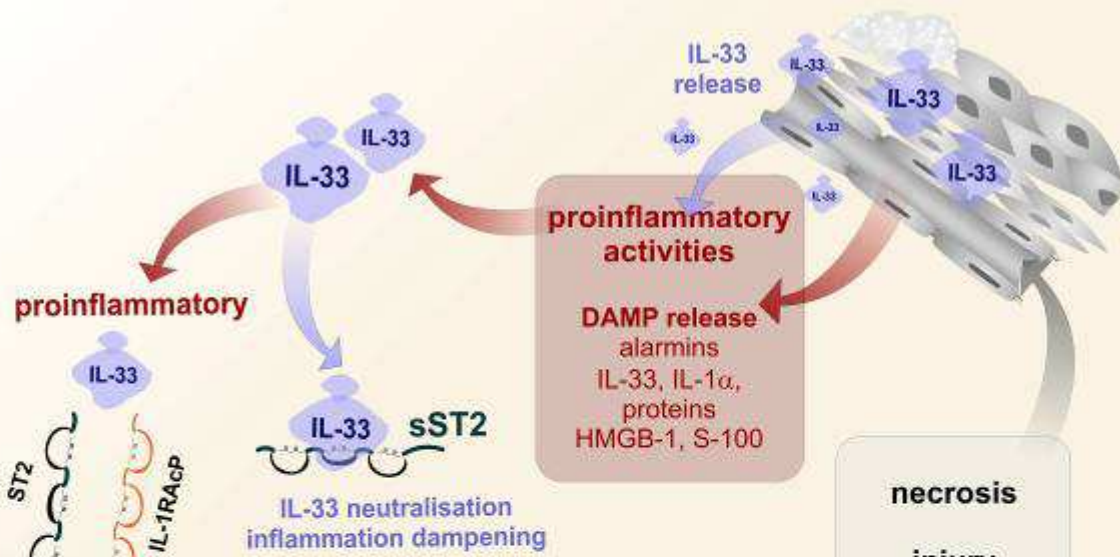
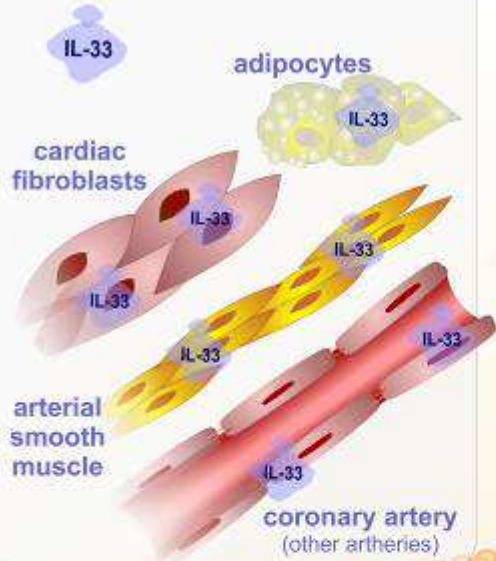
## **IL-33**

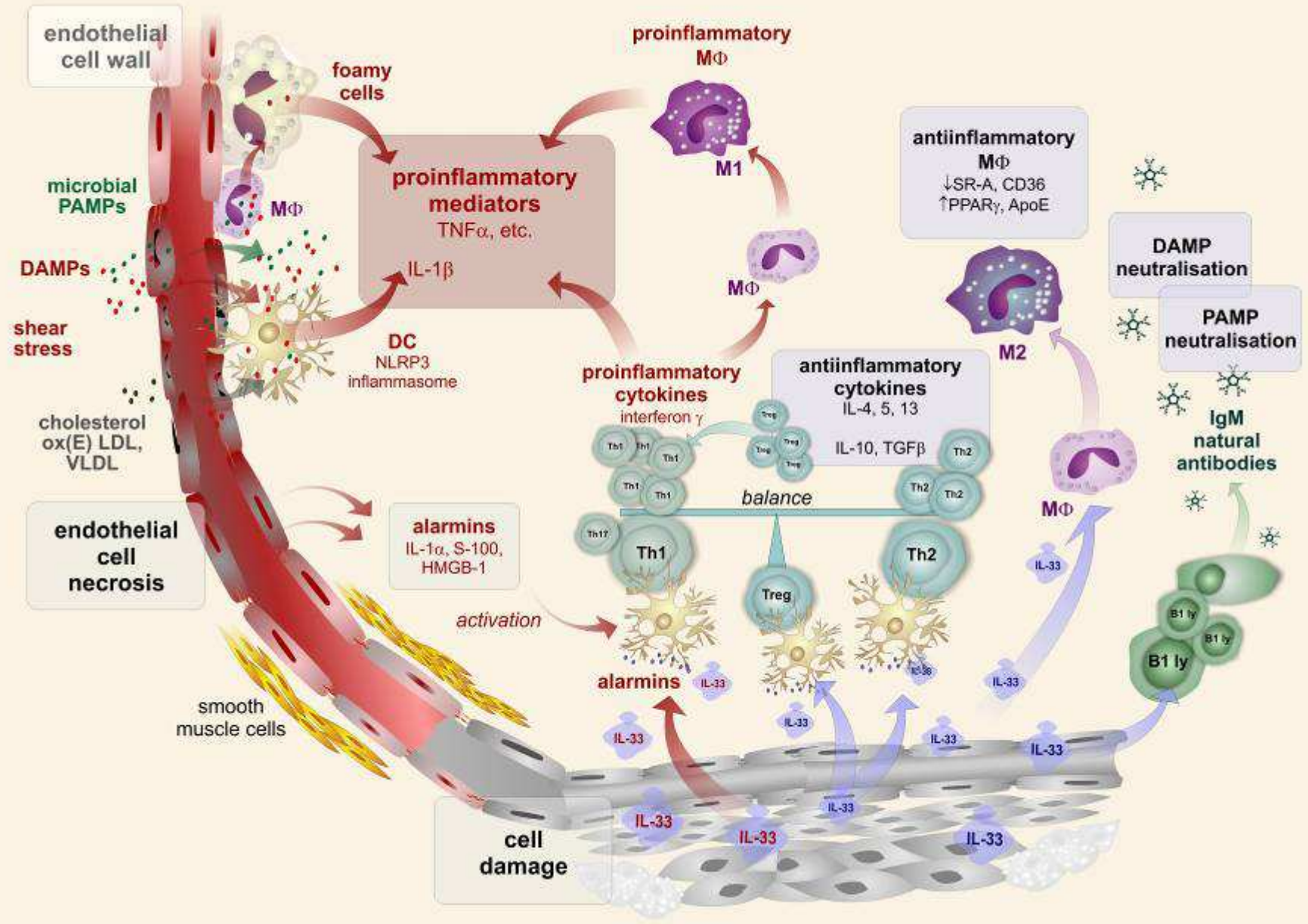
**aktivní  
bez  
proteolytického  
štěpení**

**potentní štěpy  
po elastase,  
katepsinu G**

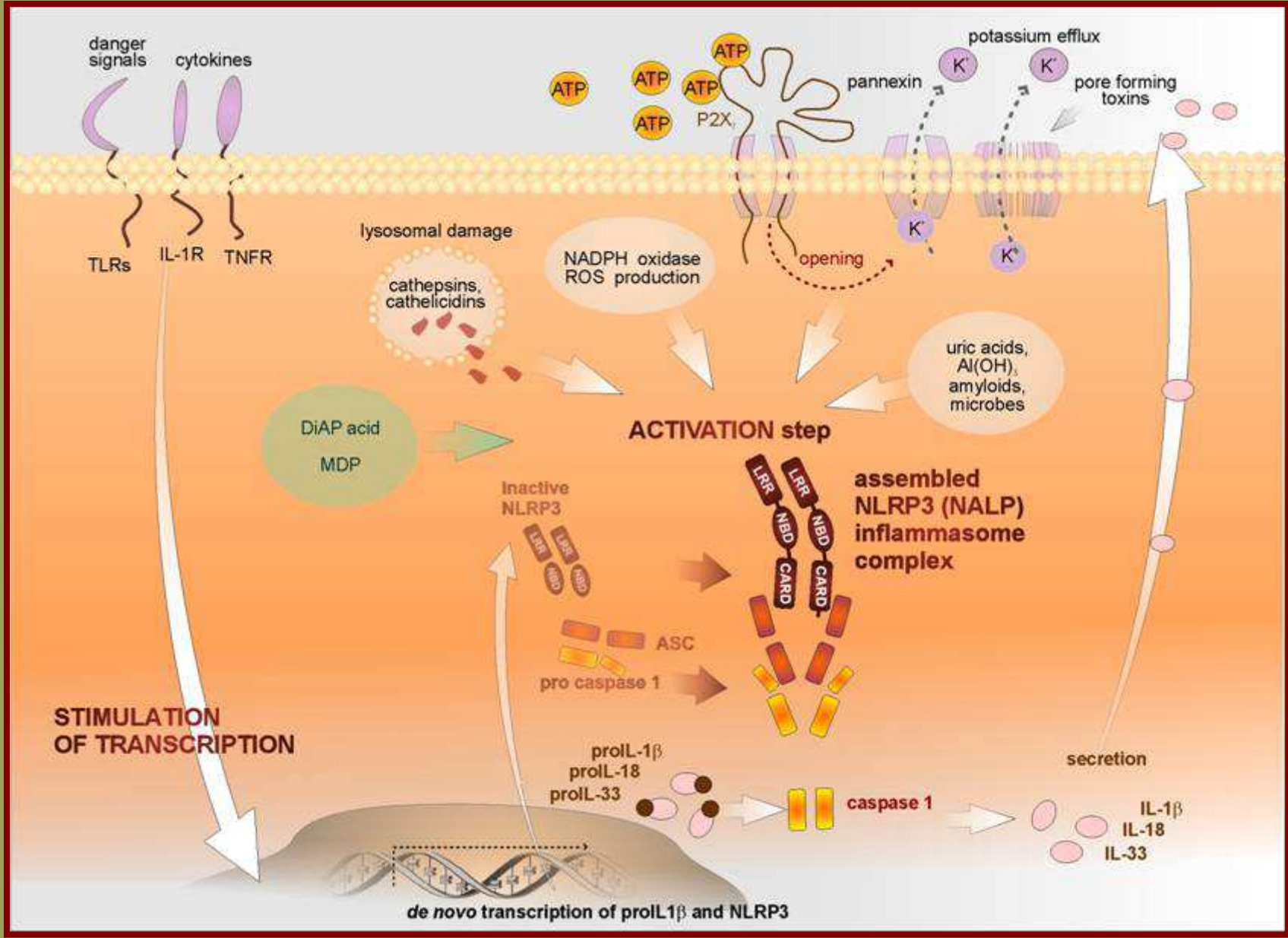


### IL-33 in myocardium













## alarminy

**účinný nástroj  
„včasného varování“**

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

