



IMUNOMODULACIJA

**M. Lazarević
2020.**

IMUNOFARMAKOLOGIJA

- Postoji potreba da se imunološki sistem lekovima ili **suprimira** ili **stimuliše**
- **Imunosupresija** ili
- **Imunostimulacija** (imunopotencijacija)

SUPRESIJA IMUNOLOŠKOG SISTEMA

1. Aplikacijom **posebnih lekova ili zračenjem** inhibiraju se ćelijske deobe i odgovor antigen - senzitivnih ćelija

Ovo oštećuje **sve ćelije koje se dele** (crevni epitel, kostna srž) i ima teške posledice

2. Selektivna eliminacija T ili B Ly **specifičnim ili mAb ili visoko selektivnim lekovima**

NESPECIFIČNA IMUNOSUPRESIJA

1. Zračenje

- Jonizujući zraci oštećuju molekule i to posebno **DNK**
- Gubitak jednog nukleotida – mutacije sa **potencijalnim letalnim ishodom**
- Nastaju slobodni radikali kiseonika i hidroksilni radikali koji sa O_2 daju **perokside** sa toksičnim efektima posebno u ćelijama koje se brzo dele
- Zračenje može da produži vreme odbacivanja kalema ali je doza za psa toliko visoka da je zapravo letalna

NESPECIFIČNA IMUNOSUPRESIJA

2. Glukokortikosteroidi

- Dugo se koriste kao imunosupresivne supstance
- Tačan mehanizam nije poznat
- Postoje velike razlike **između vrsta**
- Glodari i ljudi su osetljiviji na GC (imunosupresija)
- Brzo ulaze u ćelije i vezuju se za receptore u citoplazmi
- Kompleks H-R se transportuje u jedro i stimuliše sintezu proteina **I κ B α**
- On suprimira aktivnost faktora transkripcije **NF- κ B**
- Ako su vezani nema aktivnosti a kada je limfocit aktiviran dolazi do disocijacije i I κ B α se razgrađuje a **NF- κ B indukuje sintezu citokina**
- Ako su GC u višku to inhibira NF- κ B i **nema sinteze citokina**

Efekti GCS na IS

Neutrofilni granulociti:

1. Neutrofilija
2. Depresija hemotakse
3. Depresija marginacije
4. Depresija fagocitoze
5. Depresija baktericidne aktivnosti

Makrofagi

1. Depresija hemotakse i fagocitoze
2. Depresija baktericidne aktivnosti
3. Depresija produkcije IL-1
4. Depresija obrade Ag

Efekti GCS na IS

Limfociti

1. Depresija proliferacije
 2. Depresija T odgovora
 3. Depresija T ćelijske citotoksičnosti
 4. Depresija sinteze limfokina
- Immunoglobulini - minimalno smanjenje
 - Komplement - nema efekata

Efekti GCS na IS

- **Utiču na cirkulaciju Le, efektorske funkcije Ly, modulišu aktivnost medijatora ZRK i utiču na metabolizam UH, M i P**
- **Kod konja i goveda u cirkulaciji smanjuju broj Eo, Ba i Ly a povećavaju broj Ne (smanjena adherencija)**
- **Kod konja i koza ne utiču na fagocitozu**
- **Kod nekih vrsta smanjuju produkciju IL-1**
- **Smanjuju produkciju citokina od strane T Ly sa izuzetkom IL-2**
- **U MLR smanjuju proliferaciju - utiču na prepoznavanje MHC II**
- **B Ly su uglavnom rezistentni na GC**
- **Dovode do apoptoze CD4+CD8+ timocita**

Efekti GCS na IS

- Sintetski GC **smanjuju permeabilnost** kapilara i **vazodilataciju** => povlačenje edema i deponovanja fibrina kao i izlazak Le iz kapilara
- **Stabilizuju membrane lizozoma** i remete obradu Ag
- Inhibiraju **fosfolipazu** i smanjuju stvaranje **PG i leukotrijena**
- Inhibiraju proliferaciju fibroblasta i ubrzavaju razgradnju kolagena pa tako **otežavaju zarastanje rana** i fraktura

Efekti GCS na IS

- **Prednizolon** za male životinje
- **Betametazon i deksametazon** za velike
- Daju se alternativno da ne izazovu supresiju HPA ose i Kušingov sindrom
- Supresijom inflamacije i fagocitoze životinje postaju osjetljivije na infekcije

3. Citotoksični lekovi

- Sprečavaju **ćelijske deobe** i deluju na sintezu i aktivnost nukleinskih kiselina: **Ciklofosfamid, Azatioprin i Metotreksat**

1. Ciklofosfamid

- Alkilirajuća supstanca - povezuje DNA lance i sprečava njihovu separaciju i nastanak m-RNA
- Toksičan i za ćelije koje miruju i one koje se dele a posebno imunokompetentne ćelije u deobi
- Inhibira i T i B odgovor - posebno primarni
- Blokira blastogenezu izazvanu Ag ili mitogenima i sintezu IFN γ

Ciklofosfamid

- Suprimira f-cije **makrofaga** i deluje **antiinflamatorno**
- Kortikosteroidi ubrzavaju razgradnju ciklofosfamida
- Suprimira KS: leukopenija, anemija, Tc – penija
- Koristi se za **limfoidne neoplazije** i oboljenja kože sa imunološkom osnovom
- Drugi lekovi iz ove grupe su **hlorambucil, busulfan i melfalan**

Citotoksični lekovi

2. Azatioprin

- Analog **purina** - uključuje se umesto njih i blokira sintezu nukleinskih kiselina
- Deluje **samo** na ćelije **koje proliferišu**
- Suprimira i **primarni i sekundarni IO**
- Ima **antiinflamatorni** efekat - **inhibira Mf**
- Deluje i na T i na B odgovor - ne remeti sintezu citokina
- Suprimira KS

- Za sprečavanje odbacivanja kalema, oboljenja kože sa imunol. osnovom (imunosupresivni + antiinflamatorni efekat)
- Može da se koristi i zajedno sa steroidima

3. Citotoksični lekovi

3. Metotreksat

- Antagonist folne kiseline - blokira sintezu tetrahidrofolne kiseline, a na taj način i sintezu purina i timidina
- Suprimira sintezu At

4. Vinkristin i vinblastin - alkaloidi koji vezuju tubulin i sprečavaju mitoze

5. Hidroksiurea blokira DNA sintezu

6. 5 fluorouracil - analog pirimidina

- 7. Soli zlata:** Na aurotiomalat i aurotioglukoza deluju na protein kinazu C i suprimiraju blastogenezu.
- Imaju i antiinflamatorne efekte ali i neželjene sporedne (alergija, dermatitis)

SPECIFIČNA DESTRUKCIJA T_H Ly

1. Ciklosporini

- Ciklosporin (**Sandimun**) snažan i selektivan imunosupresor
- Gljivice *Tolypoclodium inflatum* i *Cylindrocarpin lucidum*
- One stvaraju ciklosporine A, B, C, D, E i H
- Najvažniji je **A 1203**
Ovaj molekul ima takvu strukturu da može istovremeno da veže dva proteina:

1. **Imunofilin** - intracelularni receptorski protein i

2. **Kalcineurin** - intracelularni transmitter

Ciklosporini

- Ovo blokira transdukciju signala i **sprečava stvaranje IL-2 i IFN γ u T Ly** => blokada Th 1 odgovora
- Zbog toga ciklosporini **blokiraju ekspresiju MHC I na kalemu** (koja je inače stimulisana sa IFN γ) i produžavaju opstanak kalema sinergistički delujući sa GCS a značajnije se ne remete druge funkcije IS
- **Takrolimus i Sirolimus** su makrolidni AB sa sličnim delovanjem

SPECIFIČNA DESTRUKCIJA T Ly

2. Deplecija limfocita

- Mana imunosupresora su sporedni efekti i sklonost ka infekcijama
- zato se koriste **antiserumi specifični za T Ly - ALS**
- I oni imaju sporedne efekte pa nisu uvedeni u širu praksu mada ne remete bitno odgovor B Ly
- Koristi se i **anti CD 3 serum** - samo na T ćelije ili
- **anti IL-2R** koji napada samo aktivisane limfocite i ima manje sporednih efekata
- Monoklonska Ab - **anti CD4 i anti CD8** - kod transplatacije bubrega pasa
- efekat ne traje dugo (10 ak dana) zbog nastanka **anti-antitela**. Efikasnija su zajedno sa ciklosporinima

STIMULACIJA IMUNSKOG SISTEMA

- Potrebna je radi **povećanja rezistencije** na infekcije i u terapiji imunosupresivnih stanja
- Zabrana upotrebe antibiotika kao stimulatora rasta - 2006. god.
- Za razliku od adjuvansa imunostimulatori **ne moraju da se aplikuju zajedno sa Ag**

IMUNOSTIMULATORI TREBA DA:

- **aktiviraju snažan imunski odgovor** ili da prolongiraju postojeći protiv infektivnih agenasa
- ubrzaju sazrevanje nespecifičnih i specifičnih imunskih mehanizama u neonatalnom periodu
- **osnaže lokalne odbrambene mehanizme** na osetljivim mestima – mlečna žlezda i digestivni trakt
- **umanje negativne efekte stresa** i zagađenja na imunski odgovor
- **produže imunski odgovor** posle vakcinacije i
- **stimulišu imunološki nadzor**

IMUNOSTIMULATORI TREBA DA:

- se relativno **brzo izlučuju** i da ne ostavljaju rezidue
- **stimulišu i nespecifični i specifični IO**
- zadrže aktivnost kada se aplikuju *po*
- budu **stabilni** posle dodavanja u vodu ili hraniva
- budu **kompatibilni** sa drugim lekovima
- **stimulišu primarni i sekundarni odgovor IO**
- imaju **definisan hemijski sastav** i **biološku aktivnost**
- **ne budu skupi**
- **nemaju antigena, pirogena, toksična, kancerogena i teratogena svojstva**
- **se ne izlučuju mlekom ili preko jaja**

PODELA IMUNOSTIMULATORA

- 1.Fiziološki produkti:** neuroendokrini hormoni, citokini, produkti timusa, antimikrobni peptidi
- 2.Mikrobni proizvodi:** izolati *Mcb* vrsta, *Propionibacterium*, stafilokoka, brucela, probiotici i prebiotici
- 3.Sintetisani hemijski agensi:** levamizol, tiabendazol, avidin, glukani
- 4.Biljni proizvodi:** ekstrakti *Aloe*, kukureka
- 5.Dodaci hrani:** vitamini **D, E, C**, B₆ i B₁₂, mikroelementi – Se, Zn, Fe, Cu, J, polisaharidi – β D glukani i α D manani
- 6. Helminti i njihovi proizvodi**
Proizvodi od mleka, gruševine, loja, urina i balege zebu govečeta - *cowpathy*

1. Bakterije i bakterijski proizvodi

- Lako se fagocituju i provociraju sintezu mešavine citokina
- **BCG** stimuliše B i T Ly odgovor, fagocitozu, odbacivanje kalema i povećava rezistenciju na infekcije
- Ne koristi se ceo zbog tuberkulinske hipersenzitivnosti (onda nema kontrole na TBC)
- Koriste se prečišćeni izolovani delovi:
 1. **Trehaloza dimikolat**
 2. **Muramil dipeptid** (u lipozomima da se ne izluči brzo)
- ***Propionibacterium acnes*** - stimuliše Mfage i IO na timus zavisne Ag (stafilokokna piodermija, FeLe i resp. obolj. konja)
- Zid stafilokoka, streptokoke, *Bordetella*, *Brucella*, *Bacillus subtilis*

Primena ekstrakta *Mycobacterium phlei* na plodnost krmača - T. Vasiljević – 2015.

- Krmače Jorkšir x Landras – nerast Durok
- Ekstrakt *Mcb. phlei* (Bionishe, Canada) dodavan u seme oglednih nerastova
- **Povećan broj** oprašene i živo oprašene prasadi
- **Povećan procenat koncepcije**
- **Teža legla**
- **Povećana prosečna telesna masa oprašene prasadi**
- **Bez negativnog uticaja na parametre kvaliteta semena**

2. Kompleksni UH

- Iz kvasaca: **zimozan, glukani i aminovana poliglukoza** stimulišu makrofage
- Acemanan iz ***Aloe vera*** stimuliše produkciju citokina sa antivirusnom i antitumorskom aktivnošću
- Pospešuje zarastanje rana
- Pastrmka, losos, som u hrani su imunostimulatori
- Glukani se najviše koriste u akvakulturi

Uticaj manan oligosaharida na resorpciju kolostralnih imunoglobulina

- M. Lazarević 2003, M. Šabanović 2005
- V. Tokić 2011.

- Dodavanje MOS preparata u kolostrum krava značajno **povećava resorpciju kolostralnih Ig G**
- Takođe je bio povećan i transfer kolostralnih anti BHV 1 antitela
- Smanjena je incidenca pojave dijareja teladi i mortalitet u neonatalnom periodu
- Slični efekti su dobijeni i kod prasadi kojima je MOS preparat aplikovan dvokratno **po** prvog dana života

Primena manan - oligosaharida u terapiji puerperalnih endometritisa krmača - M. Lazarević i sar. 2012, N. Miljas 2013.

- Krmačama obolelim od puerperalnog endometritisa je intrauterino aplikovan MOS preparat suspendovan u 100 mL FR (5, 10 ili 20 g)
- Kontrolne grupe – netretirane ili Lotagen
- Registrovano je **značajno kliničko poboljšanje**
- Prosečna telesna masa zalučene prasadi poreklom od ovako lečenih krmača je bila značajno veća (smanjenje stepena hipogalaksije)

3. Imunostimulatorni lekovi

Levamisol

antihelmintik koji deluje kao **timopoetin** stimuliše:

1. Diferencijaciju T Ly,
2. Čelijsku citotoksičnost,
3. Sintezu citokina,
4. Fagocitozu ali i
5. Supresore

Veći efekti kod imunosuprimiranih životinja - hronična i neoplastična oboljenja

Primena levamizola u modelu EAE – V. Ilić, 2001.

- Levamizol 2,2 mg/kg svakog drugog dana od početka imunizacije
- **Imunosupresija** kod ženki DA pacova sa indukovanim EAE
- Odlaganje početka bolesti
- Ublažavanje kliničkih simptoma
- Ubrzavanje oporavka
- Porast procenta CD4-CD8+ T limocita

4. Vitamini

- Deficit **E** vitamina vodi ka imunosupresiji i smanjenoj otpornosti na bolesti
- Dodatak **E** vit. u hrani može da poveća sintezu At i stimuliše funkcije **makrofaga**

Uticaj C vitamina na funkcije neutrofilnih granulocita – S. Mlinar 2016.

- Kod mlečnih krava tretiranih subkutano visokim dozama C vitamina bio je povećan procenat **aktiviranih PMN leukocita i monocita** krvi uključenih u proces fagocitoze
- Kod ovih ćelija je bio **povećan i intenzitet fagocitoze**
- Slični efekti su uočeni i kod PMN leukocita iz mleka
- Tretman krava sa subkliničkim mastitisima visokim dozama C vitamina je **smanjio verovatnoću** nastanka klinički vidljive forme oboljenja

5. Citokini

- **Mogućnost primene u terapiji - mogu veštački da se sintetišu**
- **Efekti su relativno mali ali su izraženi sporedni**

Interferoni

- **Smatralo se da će interferoni biti moćni agensi protiv virusnih infekcija kada budu dostupni u većim količinama ali se to pokazalo netačnim**
- **Visoke doze IFN imaju brojne sporedne efekte: mučnina, slabost, groznica, inapetenca**
- **Osim toga i na njih nastaju antitela**
- **Najbolji rezultat je postignut kod FeLe sa niskim dozama H i B IFN α aplikovanim PO**
- **Visoke doze i ponavljeni tretmani daju sporedne efekte pa se sada testiraju niske PO doze**

Interleukin 2

- Izvestan protektivan efekat ali je toksičan - dijareja i groznica
- Lokalno se koristi kod papiloma i mastita

Drugi citokini

- GM - CSF i IL-1 ali rezultati nisu obećavajući
- *In vivo* ćelije IS odgovaraju na **mešavinu citokina** tako da su u terapiji na suprot očekivanjima, pouzdaniji nespecifični imunostimulatori

Primena ekstrakta kukureka (*Helleborus odorus* W. et K.) kao imunomodulatora - V. Davidović – 2013.

- Intramuskularna aplikacija vodenog i metanolnog ekstrakta kukureka ima za posledicu dozno zavisnu **leukocitozu i granulocitozu**
- Ovaj efekat postoji i nakon imunosupresije izazvane deksametazonom
- Postoji limfopenija uz ubrzanu sedimentaciju i smanjenje koncentracije albumina
- Povećana je koncentracija haptoglobina
- Oba ekstrakta **povećavaju stepen fagocitoze i intenzitet oksidativnog praska neutrofilnih granulocita**

Uticaj ekstrakta govedeg timusa na imunski odgovor ozračenih pacova - M. Jovanović - 2007

- **Wistar pacovi jednokratno ozračeni X zracima 4 i 6 Gy**
- **Thymex – L sc**
- **Pozitivan efekat na koncentracije IL 2 i IFN γ**
- **Pozitivan efekat u reakciji kožne preosetljivoisti na PHA**
- **Pozitivan efekat na koncentraciju antitela posle vakcinacije i revakcinacije tetanusnim toksoidom**

Primena glikogena ostriga u tretmanu bezsimptomskog steriliteta krava, Milovanović - 2015.

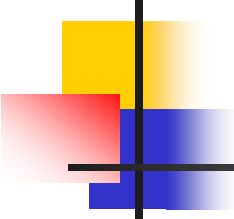
- Glikogen ostriga i homologna krvna plazma su snažni stimulatori fagocitoze
- Kod krava sa bezsimptomskim sterilitetom tretiranim **IU aplikacijom** ovih preparata:
 1. Veći procenat koncepcije u odnosu na krave tretirane PG preparatima i Lugolom
 2. Vreme do uspešnog VO je bilo skraćeno i
 3. Utrošak doza semena po koncepciji je bio značajno manji



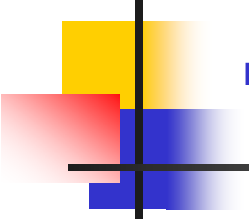
ALERGIJSKE REAKCIJE

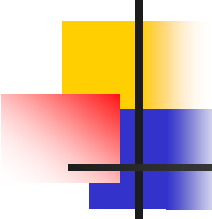
Miodrag Lazarević
2020.

ALERGIJSKE REAKCIJE

- 
- Imunološke reakcije karakterišu **minimalna** lokalna oštećenja tkiva i brza reparacija
 - Alergija i autoimune bolesti => **destruktivni** efekti izraženiji od reparativnih
 - Alergija - imunološki poremećaj koji uključuje Ag, At i ćelije MM sistema povezane kompleksnim biološkim reakcijama
 - ALLOS - drugi - ERGON – rad
 - ALERGIJA = izmenjena imunološka reaktivnost organizma
 - HIPERERGIJA - povećana
 - HIPOERGIJA - smanjena
 - ANERGIJA - imunološka areaktivnost

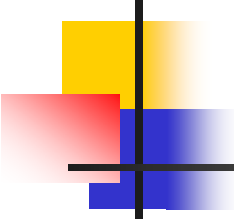
PREOSETLJIVOST = ALERGIJA

- 
- reakcija organizma nakon **ponovljenog** izlaganja alergenima ili haptenu u vidu **specifičnog IO**
 - **ANTIGEN** = agens sposoban da stimuliše imunološku reakciju ili da se kombinuje sa **specifičnim antitelima**
 - **ALERGEN** = **specifičan Ag koji stimuliše** alergijske reakcije
 - Alergeni (polen trave, spore gljiva) stimulišu stvaranje **IgE**
 - Alergen mora prvo da savlada prirodne telesne barijere: kožu i sluzokože

- 
- **Langerhansove dendritične ćelije kože => fagocitoza i obrada Ag**
 - **=> ćelije MMS**
 - **=> prezentacija Ag (alergena) B Ly na takav način i uz dodatni uticaj Th Ly, da alergen stimuliše IO**

 - **Primarni i sekundarni odgovor**

 - **Kako se nivo antitela povećava, Ts Ly se aktiviraju i koče ili zaustavljaju sintezu At**
 - **Kvar ove "imunološke kočnice" omogućava stvaranje prevelikog broja alergen-specificnih At i nastanak alergije**

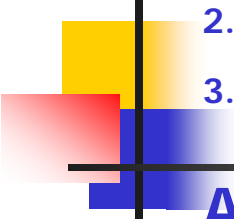
- 
- **At klase Ig E (sesilna) se vezuju za specifična receptorska mesta na ćelijskim membranama mastocita i bazofila preko Fc fragmenta**

- **SESILNA ANTITELA**

- **=> alergeni obrađeni u Mf ili Langerh. ćel.**
- **=> degranulacija mastocita i oslobađanje vazoaktivnih materija:**

1. **histamin,**
2. **leukotrijeni,**
3. **kinin,**
4. **prostaglandini,**
5. **heparin,**
6. **faktor aktivacije trombocita (PAF) i**
7. **eozinofilni hemotaktički faktor (EHF)**

- **=> edem, kontrakcije glatke muskulature, zapaljenje i pruritus**

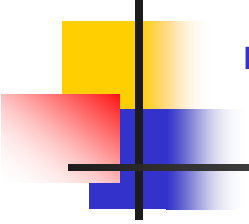
- 
- **Najvažniji** vidovi alergija u veterinarskoj medicini:
 1. ATOPIJA (I tip),
 2. KONTAKTNI ALERG. DERMATITIS (IV tip) i
 3. ALERGIJA NA HRANU (I a ponekad III i IV tip)

ATOPIJA i ATOPIJSKI DERMATITIS

genetski determinisan, ekcematozni dermatitis
uzrokovan IgE At - posledica unošenja inhalacionih
alergena

- **U kliničkoj praksi se sreću:**
 1. alergije na ekto i endo parazite,
 2. alergije na lekove,
 3. alergije na bakterije i
 4. autoalergije na steroidne hormone
- **DESENZIBILIZACIJA** praktično i nije moguća

HIPOSENZIBILIZACIJA

- 
- **BLOKIRAJUĆA ANTITELA - IgG** - nastaju kada se alergen unosi u organizam **neuobičajenim** putem
 - Inhalacioni alergeni dovode do stvaranja Ig E At => alergijska reakcija
 - Isti alergen, unesen supkutano ili po, tokom imunoterapije dovodi do nastanka tzv. **blokirajućih** antitela Ig G klase
 - U toku **hiposenzibilizacije** dolazi do stimulacije Th1 limfocita koji luče IFN γ
 - On dovodi do **smanjene** sinteze **IL 4** od strane Th 2 limfocita
 - IL - 4 stimuliše B Ly na sintezu antitela (uključujući i Ig E) i kad ga nema ona se sintetišu u manjoj meri

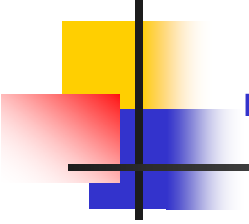
Gell i Coombs - klasifikacija alergijskih

poremećaja na 4 tipa:

Tip I - anafilaktički tip

- Humoralna preosetljivost, **degranulacija mastocita ili bazofilnih granulocita**, razvija se brzo
- Primeri: urtikarija, atopija i preosetljivost na hranu
- **IgE je tipičan monomerni imunoglobulin - 4 polipeptidna lanca kovalentno povezana S-S vezama**
- Teški lanci imaju i CH4 domen
- MM 190.000, osetljiv na delovanje kiselina i visokih temperatura
- **Kratak poluživot, sintetiše se u malim količinama**
- **Kod pasa je koncentracija IgE u serumu veća nego kod ljudi**
- IgE se vezuje za membrane mastocita i bazofilnih granulocita
- Nema korelacije u nivou ovih antitela u serumu i njihove zastupljenosti u koži

Tip II - citotoksični tip

- 
- Citotoksične reakcije - posredovane antitelima
 - At se vezuju za ćelijske antigene ili komponente sistema komplementa
 - => smrt ćelija nastaje usled aktivacije sistema komplementa ili
 - delovanja Tc Ly
 - Autoimuna hemolitička anemija i pemfigus
 - Transfuzijske reakcije: ABO i Rh



Tip III - Arthus-ov tip

- Posledica taloženja **imunih kompleksa** u malim krvnim sudovima ili bubrežnim glomerulima
- Imuni kompleksi aktiviraju sistem komplementa => vazokonstrikcija i dalje taloženje
- Aktivisane komponente komplementa privlače Ne => oštećenje tkiva
- Klasičan primer reakcije III tipa je SLE (sistemski *lupus erythematosus*).



Tip IV - reakcije pozne preosetljivosti

- Posredovan **senzibilisanim Ly** koji se vezuju za antigene u tkivima
- Oni uništavaju ćelije direktno ili posredstvom limfokina
- CAD (kontaktni alergijski dermatitis)



Alergične jedinke imaju bar **jednog alergičnog roditelja**

Opšta sklonost ka alergijskoj reakciji tj. opšta hipersenzitivnost

Rasna predispozicija - pojedine rase su sklone alergijskim oboljenjima (**dalmatineri, bokseri i terijeri**)

Tri najčešća vida alergije mesojeda su:

1. atopija,
2. alergija na hranu (nutritivna alergija) i
3. kontaktna alergija



Osim ovih vidova kod životinja se javljaju:

1. urtikarije i angioedemi,
2. alergije na lekove,
3. alergije na bakterije (stafilokokna hipersenzitivnost),
4. alergije na gljivice i
5. hipersenzitivnost na sopstvene steroidne hormone (endogeni progesteron, estrogene i testosteron).