

Univerzitet u Beogradu  
Fakultet veterinarske medicine

# **Imunomodulacija Hipersenzitivnost**

Doc. dr Milica Stojković  
Katedra za fiziologiju i biohemiju

# Imunomodulacija

---

Sposobnost da se reguliše imunski odgovor radi povećanja otpornosti na infektivne agense i radi povećanja proizvodnih sposobnosti

# Imunoterapija

---

- Manipulacija imunskim sistemom imunomodulatorima
- ✓ Imunosupresija- obuzdavanje prekomerne ili neželjene imunske reakcije  
(autoimmune bolesti, alergije, presađivanje tkiva/organa)
- ✓ Imunostimulacija- podsticanje nedovoljne imunske aktivnosti  
(imunodeficijencije, vakcinacija, terapije malignih tumora)

# Imunoterapija

---

## IMUNOTERAPIJA

### IMUNOSTIMULACIJA

### IMUNOSUPRESIJA

Specifična

Specifična

Aktivna

Pasivna

Nespecifična

Aktivna

Pasivna

Nespecifična

# Imunostimulacija

---

- Specifična imunostimulacija

- ✓ *AKTIVNA*

- Vakcinacija (antigenski aktivnim ubijenim ili nevirulentnim mikrobom, nepatogenim živim mikrobom ili toksinom)
- Stečena otpornost može biti privremena ili trajna

- ✓ *PASIVNA*

- hiperimuni serumi – unošenje gotovih antitela

# Imunostimulacija

---

- Nepecifična imunostimulacija
- ✓ Upotreba biološki aktivnih jedinjenja (širok uticaj na imunske mehanizme)
  - **Citokini** – brojna upotreba, imunoterapija tumora
  - **Monoklonska antitela**- mogu se proizvesti u velikim količinama i željene specifičnosti
    - vezivanje liganda ili njegovog receptora radi blokiranja određenog procesa
    - vezivanje i uklanjanje nekog ciljnog molekula/ćelije
    - oponašanje liganda i podsticanje odgovarajućeg receptora
  - **Aktiviranje limfocita in vitro** - može se postići delovanjem IL-2, aktivirane i umnožene ćelije se vraćaju u krvotok pacijenta

# Imunostimulacija

---

- Osnovni **CILJEVI** imunostimulatornih supstanci:
  - ✓ aktivacija snažnog imunskog odgovora ili da prolongiraju već postojeći
  - ✓ sazrevanje nespecifičnih ili specifičnih imunskih mehanizama u neonatalnom periodu kod mladih i osetljivijih jedinki
  - ✓ osnaživanje lokalnih odbrambenih mehanizma na posebno osetljivim mestima (mlečna žlezda visoko mlečnih krava ili digestivni trakt mladih preživara)
  - ✓ ublažavanje negativnih efekata stresa i zagađenja životne okoline na imunitet
  - ✓ pojačavanje/produžavanje imunskog odgovora posle vakcinacije

# Imunostimulacija

---

- Osnovne **KARAKTERISTIKE** imunostimulatornih supstanci podrazumevaju da:
  - ✓ se relativno brzo izlučuju iz organizma i da ne ostavljaju rezidue u tkivima
  - ✓ stimulišu specifični i nespecifični imunski odgovor
  - ✓ imaju adjuvantni efekat ako se aplikuju zajedno sa vakcinom
  - ✓ zadrže aktivnost kada se aplikuju *per os* i da budu stabilni nakon dodavanja u hraniva ili vodu za piće
  - ✓ budu kompatibilni sa drugim lekovima kao što su antibiotici i antihelmintici
  - ✓ pojačavaju primarni i sekundarni imunski odgovor na infektivne agense

# Imunostimulacija

---

- Osnovne **KARAKTERISTIKE** imunostimulatornih supstanci jesu da:
  - ✓ imaju definisan hemijski sastav i biološku aktivnost
  - ✓ ne budu skupi
  - ✓ ne budu toksični ni u većim dozama
  - ✓ nemaju antigenska ni pirogena svojstva
  - ✓ ne budu teratogeni niti kancerogeni
  - ✓ se ne izlučuju mlekomo ili preko jaja

# Podela imunostimulatora

---

1. Fiziološki produkti (neuroendokrini hormoni, produkti timusa, citokini, glukokortikosterodi, antimikrobni peptidi)
2. Mikrobni proizvodi (izolati poreklom od Mycobacterium vrsta, Propionibacterium vrsta, stafilokoka, brucela, bordetela, probiotici i prebiotici)
3. Sintetski hemijski agensi (levamizol, tiabendazol, avidin, glukani, ciklosporini)
4. Biljni proizvodi (ekstrakti Aloe, kukureka, ginka)
5. Adjuvansi za vakcine
6. Dodaci hrani (vitamini: D, E, C, B6 i B12, mikroelementi: Se, Zn, Fe, Cu, J)
7. Helminti i njihovi produkti

# Podela imunostimulatora

---

- ✓ Posebna grupa imunostimulatora:
- ✓ proizvodi dobijeni iz mleka, gruševine, loja, urina i balege *zebu govečeta* koji se već vekovima koriste u Indiji tako da se ova terapija naziva još i kravljom terapijom (engl. cowtherapy: cowpathy).
- ✓ Pojedini ekstrakti iz ovih proizvoda su patentirani i prodaju se kao pomoćna lekovita sredstva



# Primena manan-oligosaharida (MOS)

---

- MOS su prebiotici koji mogu da spreče adheziju bakterija za mukozu zida creva i da neutrališu bakterijske toksine a da pri tome ne oštete tkiva
- ✓ Dodavanje MOS kolostrumu krava pre napajanja teladi ima za posledicu značajan porast resorpcije kolostralnih IgG kod neonatalne teladi (Lazarević 2003, Lazarević i sar, 2010)
- ✓ Mogućnost primene MOS preparata u tretmanu puerperalnog endometritisa krmača
  - aplikovan kateterom u uterus (suspendovan u fiziološkom rastvoru)
  - U ovoj studiji nisu praćeni imunološki parametri ali je registrovano značajno kliničko poboljšanje kod tretiranih krmača kao i veći dnevni prirast prasadi (Lazarević i sar. 2012, Miljas 2013)

# Primena ekstrakta bakterijskog zida *Mycobacterium phlei*

---

- Mogućnost upotrebe ekstrakta ćelijskog zida *M. Phlei* u inhibiciji rasta karcinoma mokraćne bešike kod ljudi i miševa (Filion i sar, 1999)
  - Antikancerogeni efekat ostvaren direktnim efektom na proliferaciju i preživljavanje kancerogenih ćelija i indirektno, proizvodnjom interleukina 12 (IL-12), citokina koji ispoljava aktivnost protiv ćelija raka
- MCWE (Mycobacterium cell wall extract) dovoljan za antitumorsku aktivnost i da frakcija ćelijskog zida bogata proteinima dovodi do aktivacije faktora nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ) kao i interleukina IL-12 (Bagnu i sar. 2012)

# Primena ekstrakta bakterijskog zida *Mycobacterium phlei*

---

- U reprodukciji domaćih životinja:
- Uspešna primena imunostimulatora MCWE u terapiji endometritisa kobilu veštački izazvanih bakterijom *Streptococcus zooepidemicus* (Rogan i sar, 2007)
- Njegova primena pri VO krmača imala je za posledicu povećanje procenta koncepcije, broja ukupno i živo oprasene prasadi, težine legla i pojedinačne težine prasadi  
  
(osemenjavanje krmača meleza Jorkšir i Landras, semenom nerasta rase Durok, ekstrakt *Mcb. phlei* dodavan u seme oglednih nerastova) (Vasiljević, 2015)

# Endometritisi krava i krmača- intrauterini imunostimulatori

---

- Tretman kobila intrauterinom *infuzijom plazme*
  - po pretpostavci da je subfertilitet bio uzrokovan nedovoljnom koncentracijom komponenata sistema komplementa i da je krvna plazma uvek obilan izvor svih opsonina
- Jednokratna intrauterina aplikacija krvne plazme zajedno sa antibioticima uz optimalni termin 12- 36 sati nakon pripusta čime se znatno poboljšava koncepcija kod kobila u laktaciji i kod problematičnih kobila (Pascoe, 1995)
- Singh i sar., (2003) su koristili i *glikogen ostriga* u terapiji endometritisa bakterijske etiologije
  - Masovan priliv PMNL u lumen materice

# Uloga vitamina C u imunitetu domaćih životinja

---

- Vitamin C može indirektan uticaj , omogućavajući održavanje nivoa vitamina E u tkivima, potreban je za rast i oporavak tkiva
- Askorbinska kiselina štiti DNK ćelija od oštećenja slobodnim radikalima, sprečava infekcije jačanjem ćelijske membrane i pomaže u zaštiti fagocitnih ćelija od oksidativnog oštećenja
- Neutrofilni granulociti sadrže oko 40- 60 puta više vitamina C nego krvna plazma i dokazano je da su njihova pokretljivost i fagocitni kapacitet poboljšani nakon suplementacije vitaminom C
- Mlinar (2016) navodi da je kod krava, tretiranih supkutano velikim dozama C vitamina, registrovano statistički značajno povećanje procenta aktiviranih polimorfonuklearnih leukocita i monocita krvi uključenih u proces fagocitoze

# Primena levamizola

---

- Primena levamizola u modelu eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa-  
*imunosupresivni efekat*
- ✓ Ispitivanja su vršena na ženkama pacova soja Dark Agouti (DA) kod kojih izazvan eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (EAE)
  - Kod obolelih jedinki je posle tretmana levamizolom dolazilo do odlaganja početka bolesti, ublažavanja kliničkih simptoma i ubrzavanja oporavka
  - Stepen izraženosti histopatoloških lezija u mozgu ženki sa izazvanim EAE je bio značajno manji ukoliko su tretirane levamizolom u dozi od 2,2 mg/ kg svakog drugog dana od početka imunizacije

# Primena ekstrakta kukureka

---

- Ekstrakt rizoma i korena kukureka:
  - delovanje je zavisno od doze, načina aplikacije i vrste procesa na koji deluje
  - može ispoljiti stimulatorne ili supresorske efekte
  - povećanje stepena fagocitoze i intenziteta oksidativnog praska neutrofilnih granulocita
  - Intramuskularna aplikacija ekstrakta kukureka pacovima soja Wistar ima za posledicu dozno zavisnu leukocitozu i granulocitozu čak i posle tretmana deksametazonom (Davidović, 2013)

# Imunosupresija

---

- Specifična imunosupresija

- ✓ *AKTIVNA*

- Indicirana je u alergijskih i autoimunih bolesti, uslov je poznat antigen tj. uzročnik bolesti

- Subkutano se iniciraju rastuće doze alergena jednom ili dva puta nedeljno, do postizanja alergije

- ✓ sezonske alergije time se mogu znatno ublažiti

- ✓ Desenzibilizaciji na otrove insekata

- ✓ *PASIVNA*

- Plazmaferezom se mogu ukloniti nepoželjna At iz krvotoka npr. IgM ili imunokompleksi, čime se mogu privremeno ublažiti simptomi bolesti izazvani npr. patogenim At IgM ili imunokompleksima

# Imunosupresija

---

- Nespecifična imunosupresija
- ✓ *citokinima* i antitelima na citokine i njihove receptore
- ✓ *Kortikosteroidi* za obuzdavanje prekomerne imunoreakcije kod autoimunih bolesti i upala

## Imunomodulacija u upali

- Upala posredovana imunskim mehanizmima može biti vrlo štetna i destruktivna
- lekovi koji smanjuju ili koče upalni odgovor nužni su pri lečenju brojnih bolesti
- Steroidi naglo povećavaju broj neutrofila a smanjuju broj cirkulirajućih limfocita, limfocita T i monocita

# HIPERSENZITIVNOST

= *preosetljivost/alergije*

# Imunska preosetljivost

---

- Prekomerna, neprimerena imunoreakcija na strani antigen, koja može izazvati šetni upalni odgovor i oštećenje tkiva
- Dva slučaja nastanka reakcija:
  - ✓ antigeni vs. alergeni
  - ✓ sopstveni autologni antigeni - autoimunost

# Tipovi reakcija preosetljivosti

Klasifikacija na osnovu glavnih imunskih mehanizama koji su odgovorni za oštećenje tkiva i nastanak bolesti

## 4 tipa reakcija preosetljivosti

### Tip I

Oslobađanje medijatora iz mastocita, stvaranje i vezivanje IgE

*-Reakcije rane preosetljivosti -*

### Tip IV

T limfociti specifični za sopstvene Ag ili mikrobe u tkivima

*-Reakcije posredovane T- ćelijama-*

### Tip II

At usmerena protiv Ag ćelija i tkiva

*- Reakcije posredovane antitelima-*

### Tip III

At protiv solubilnih Ag u krvi formiraju komplekse sa Ag, koji se talože u KS ćelija i tkiva

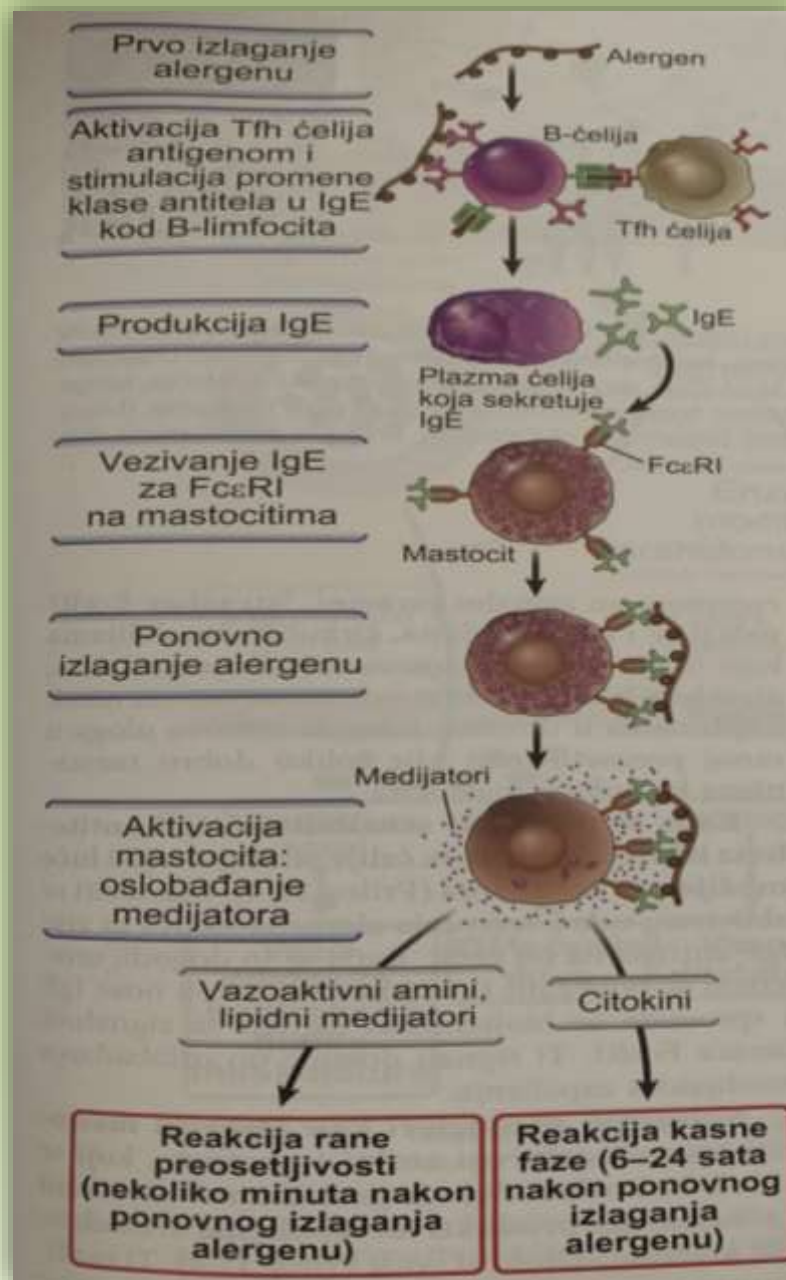
*- Reakcije izazvane imunskim kompleksima-*

# Reakcija preosetljivosti – tip I

---

- Reakcija na određene Ag posredovana IgE i mastocitima
- ✓ izlazak tečnosti iz KS i sekrecija mukusa praćeno zapaljenjem
- ❖ *Alergije* – polen, hrana, astma, anafilaksija
- ❖ *Atopije*- lokalna reakcija
- ✓ Ag koji izazivaju ove reakcije se često zovu alergeni

# Reakcija preosetljivosti – tip I



# Reakcija preosetljivosti – tip I

---

Najvažniji vidovi alergija u veterinarskoj medicini:

1. ATOPIJA (I tip),
2. KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS (IV tip)
3. ALERGIJA NA HRANU (I a ponekad III i IV tip)

## ATOPIJA i ATOPIJSKI DERMATITIS

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

U kliničkoj praksi se sreću:

1. Alergije na ekto i endo parazite
2. Alergije na lekove
3. Alergije na bakterije
4. Autoalergije na steroidne hormone

# Reakcija preosetljivosti – tip I

Sindrom	Terapija	Mehanizam dejstva
Anafilaksija	Adrenalin (epinefrin)	Izaziva kontrakciju ćelija glatke muskulature krvnih sudova, pojačava rad srca (da se suprotstavi šoku) i inhibira kontrakciju ćelija glatkih mišića bronhija
Asthma	Kortikosteroidi	Smanjuju zapaljenje
	Antagonisti leukotriena	Relaksiraju glatke mišiće bronhija i smanjuju zapaljenje
Različite alergijske bolesti	Agonisti beta-adrenergičkih receptora	Relaksiraju glatke mišiće bronhija
	Desenzibilizacija (ponavljano davanje malih doza alergena)	Nepoznat; može da inhibira stvaranje IgE i da poveća produkciju drugih klasa Ig; može da indukuje T-ćelijsku toleranciju
	Anti-IgE antitela	Neutrališe i uklanja IgE
	Antihistaminici	Blokiraju dejstva histamina na krvne sudove i glatku muskulaturu
	Kromolin	Inhibira degranulaciju mastocita
	Antitela koja blokiraju citokine i njihove receptore: anti-IL-5 i anti-IL-5R (astma), anti-IL-4R (atopijski dermatitis)	Blokiraju dejstva citokina

## • TERAPIJA

- ✓ inhibicija degranulacije mastocita, antagonizovanje efekata mastocitnih medijatora i smanjenje zapaljenja

# Reakcije posredovane At specifičnim za Ag ćelija i tkiva – tip II

---

- Osnova mnogih hroničnih imunskih bolesti
- ✓ Bolesti su specifično određene za pojedina tkiva (autoantitela na sopstvene Ag)
- ✓ Taloženje At indukuje:
  - ❖ Zapaljenje
  - ❖ Fagocitozu i oštećenje ćelija
  - ❖ Ometanje normalne funkcije tj. poremećaj ćelijskog odgovora

# Reakcije posredovane At specifičnim za Ag ćelija i tkiva – tip II

Bolesti posredovane antitelima	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničko-patološke manifestacije
Autoimunska hemolitička anemija	Membranski proteini eritrocita (Rh antigeni krvnih grupa, I antigen)	Opcionizacija i fagocitoza eritrocita	Hemoliza, anemija
Autoimunska (idiopatska) trombocitopenijska purpura	Membranski proteini trombocita (gpIIb/IIIa integrin)	Opcionizacija i fagocitoza trombocita	Krvarenje
Gudpašćerov sindrom	Kolagen u bazalnim membranama glomerula bubrega i alveola pluća	Zapaljenje posredovano kompleментом i Fc receptorima	Nefritis, plućna hemoragija
Grejvsova bolest (hipertireoidizam)	Receptor za tireostimulišući hormon (TSH receptor)	Stimulacija TSH receptora posredovana antitelima	Hipertireoidizam
Mijastenija gravis	Acetilholinski receptor	Antitelo inhibira vezivanje acetilholina, smanjuje ekspresiju receptora	Mišićna slabost, paraliza
Pemfigus vulgaris	Proteini međućelijskih spojnica ćelija epiderma (epidermalni kadherin)	Prekidanje međućelijskih veza posredovano antitelima	Kožne vezikule i bule
Perniciozna anemija	Unutrašnji faktor parijetalnih ćelija želuca	Neutralizacija unutrašnjeg faktora, smanjena apsorpcija vitamina B <sub>12</sub>	Anemija usled poremećaja eritropoeze, oštećenje nerava
Reumatska groznica	Antigen ćelijskog zida streptokoka; antitela unakrsno reaguju sa antigenom miokarda	Zapaljenje, aktivacija makrofaga	Miokarditis, artritis

Abbas,  
Osnovna imunologija, 2019

# Reakcije izazvane imunskim kompleksima– tip III

---

- Taloženje imunskih kompleksa u KS kroz koje se plazma filtrira pod velikim pritiskom (npr. glomeruli bubrega, zglobovi)
- ✓ ove reakcije su obično sistemske, vasculitis
- ✓ prva izučavana bolest – *SERUMSKA bolest*

# Reakcije posredovane T ćelijama – tip IV

---

- Posledica virusnih, bakterijskih, gljivičnih i parazitnih infekcija
- ✓ javlja se i kao tzv. dodirni (kontaktni) dermatitis (biljni sastojci, neki lekovi) koje se ponašaju kao hapteni
- Crvenilo i otok kože sa stvaranjem plikova
- ✓ Odgođena preosetljivost jer se razvija tokom nekoliko sati do 72 sata
- ✓ Aktivirani T limfociti lučenjem citokina pokreću druge ćelijske mehanizme posredovane makrofagima

- ❖ Alergične jedinke imajo bar jednog alergičnog roditelja
- ✓ Rasna predispozicija - pojedine rase su sklone alergijskim oboljenjima  
(dalmatineri, bokseri i terijeri, Westi, maltezeri, bišoni...)

❖ Tri najčešća vida alergije mesojeda su:

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

dodatno još:

- urtikarije i angioedema
- alergije na lekove,
- alergije na bakterije (stafilokokna hipersenzitivnost)
- alergije na gljivice
- hipersenzitivnost na sopstvene steroidne hormone (endogeni progesteron, estrogene i testosteron)

HVALA NA PAŽNJI