**НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 12**

Имуномодулатори су супстанце које модулишуактивност имунског система тако што делују **имуносупресивно** (супримирају имунски одговор) или **имуностимулаторно** (појачавају имунски одговор).

Код трансплантације и аутоимунских обољења циљ терапије је да се сузбије имунски одговор. Супротно, код тумора и имунодефицијенција циљ терапије је да се појача имунски одговор. Неке супстанце могу истовремено да делује и имуносупресивно и имуностимулаторно тако што се везују за различите рецепторе на различитим ћелијским метама имунског система. Производи који се не састоје од само једног хемијског ентитета, као што су напр. биљни екстракти, могу испољити више ефеката

**ИНТРАВЕНСКИ ИМУНОГЛОБУЛИНИ**

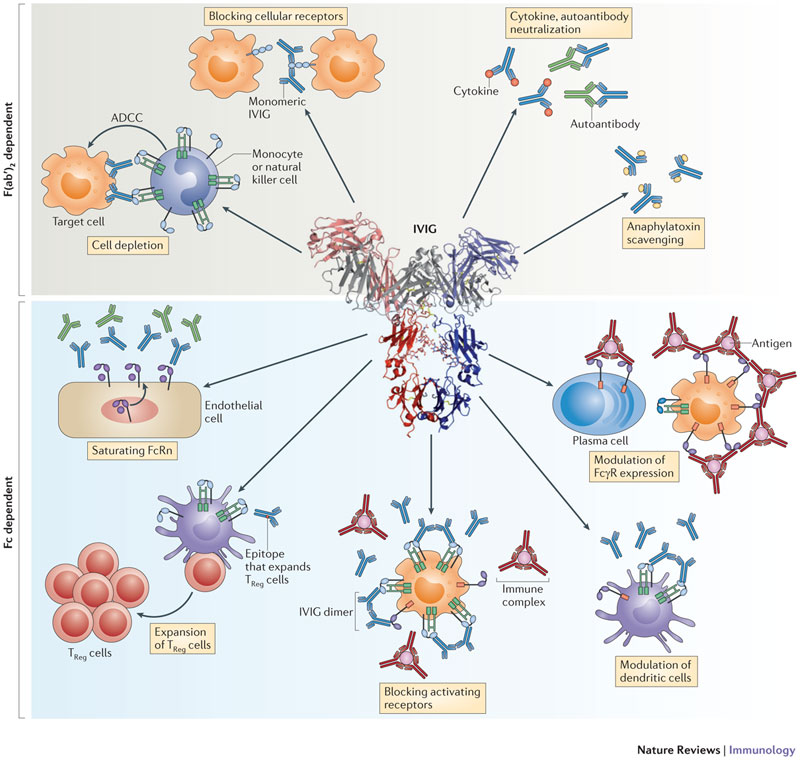
Имуноглобулини (антитела) су молекули које синтетишу В лимфоцити односно плазмоцити. Препознају широк спектар специфичних антигенских детерминанти и представљају главни ефекторски механизам хуморалне имуности. Јединствена структура имуноглобулина обезбеђује широк спектар специфичности овог молекула.

Пре више од 70 година је запажено да фракција хуманог серума изолована етанолом може да послужи у терапији неких инфекција. Усавршавањем ове методе показано је да су имуноглобулини активни принцип ове терапије и да су нарочито ефикасни ако су добијени од особа које су преболеле неку инфекцију. Такви имуноглобулини могу спречити или ублажити клинички ток инфективног обољења код друге особе заражене истим микроорганизмом. Пречишћавањем имуноглобулина из серума добијен је препарат који се може давати и интравенски (од тога долази име интравенски имуноглобулини). Препарати имуноглобулина могу бити добијени од здравих људи као „пул“ већег броја даваоца (интравенски имуноглобулини) или од давалаца који имају висок титар релевантних антитела у серуму (хиперимуни гамаглобулини) који се могу давати у профилакси специфичних инфекција.

Интравенски имуноглобулини су пуловани имуноглобулини IgG класе сакупљени из плазме преко 1000 донора. У траговима могу бити присутни и IgМ и IgА. Примењени у терапијске сврхе, IVIG (енгл. *Intravenous Immunoglobulins,* IVIG) остварују бројне имуномодулаторне и антиинфламацијске ефекте (Слика 1) на два начина: везивањем различитих антигена помоћуFab региона и остваривањем ефекторских функција уз помоћ Fc региона.

Састав IVIG чини око 98% имуноглобулина IgG класе од којих су више од 90% мономери IgG. У траговима су присутни и IgA, IgM и серумски протеини. Остали додаци, као што су шећери, аминокисенлине или албумин, стабилизују молекуле IVIG. Интравенски имуноглобулини су у почетку коришћени у лечењу имунодефицијенција, а касније и бројних аутоимунских обољења. Своје ефекторске функције IVIG остварују помоћу варијабилних домена (Fab) и Fc региона.

Више од 25 година имуноглобулини се се користе као супституциона терапија (пасивна имунизација) код оболелих од примарних имунодефицијенција (хипогамаглобулинемије и агамаглобулинемије) са циљем да редукују ризик за настанак инфекције. Препарати IVIG садрже антитела са великим репертоаром специфичности за различите антигене са којима су току живота донори у били у контакту. Уз то, већина препарата интравенских имуноглобулина садрже интактне имуноглобулине са полуживотом од 3 недеље.

**Слика 1**

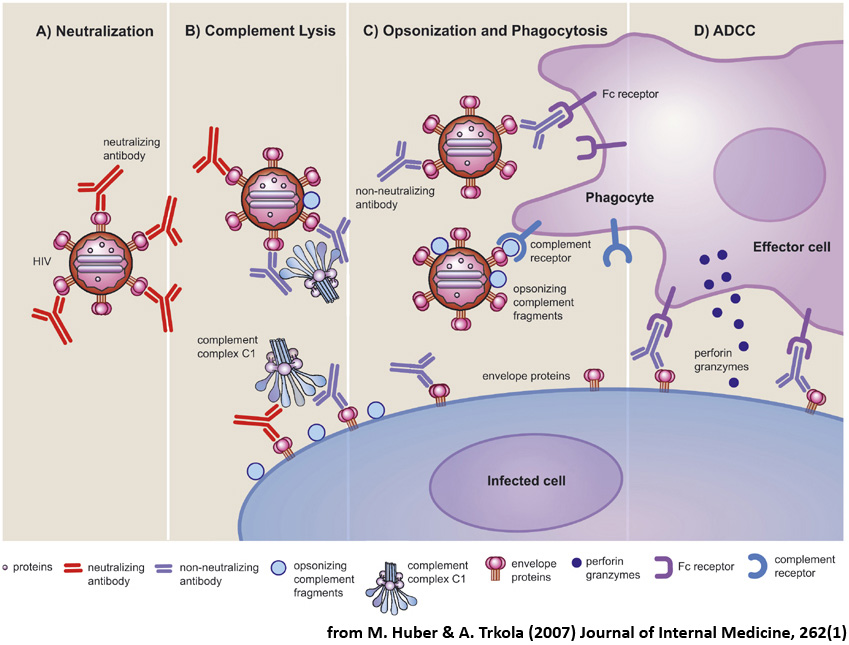
**МЕХАНИЗАМ ДЕЈСТВА ИНТРАВЕНСКИХ ИМУНОГЛОБУЛИНА**

Интравенски имуноглобулини своје ефекторске функције остварују прекоFab или Fcрегиона имуноглобулина.

Функције које остварују уз помоћ **Fab региона** су неутралишуће и то:

***Неутрализација микроорганизама и токсина***

Механизам неутрализације приказан је на Слици 2. Најчешће се примењује за лечење имунодефицијенција.



**Слика 2.**

***Неутрализација С3а и С5а анафилотоксина***

Експериментално је показано да примена IVIG може да неутралише анафилатоксине С3а и С5а. Механизам дејства IVIG остварују посредством Fab региона. Резултати повољног терапијског ефекта забележени су ипак само у анималним моделима: експерименталном моделу астме (миш) и експерименталном моделу шока (свиња).

Ипак, у клиничким студијама терапије астме примена IVIG није показала задовољавајуће резултате.

Функције које остварују уз помоћ **Fс региона** су антиинфламацијске и то:

***Модулација сазревања и функције В лимфоцита***

Овај механизам дејства IVIG остварују посредством Fс региона имуноглобулина који се везује за FcγRIIВ (CD32) исказан на В лимфоцитима. На тај начин покрећу се инхибициони сигнали активацијом SHIP (енгл. *SH2-containing inositide phosphatase*) фосфатазе која хидролизује фосфатифилинозитол и ремети функцију унутарћелијске сигнализације која се одвија посредством BTK (енгл. *Bruton’s tyrosine kinase*) и PLCγ (енгл. *phospholipase Cγ*). Инхибицијом BTK и PLCγ ремети се сазревање и активација В лимфоцита.

***Компетитивна инхибиција везивања антитела за FcRn***

Својим Fc регионом имуноглобулини се везују за неонатални Fc рецептор (FcRn), експримиран на ендотелним ћелијама и ентероцитима. Антитела се интернализују у ћелију и на тај начин је спречена њихова протеолитичка разградња што за последицу има продужен век антитела.

Један од механизама дејства IVIG је компетитивна инхибиција за FcRn са аутоантителима.

Након примене IVIG један број антитела, присутан у IVIG ,,коктелу”, се везује за FcRn чиме онемогућава везивање антитела присутних у крви пацијента. На овај начин могуће је лечити аутоимунске болести посредоване аутоантителима.

***Инхибиција таложења C3b и C4b компоненте комплемента***

За овај ефекат IVIG је одговоран Fс регион. IVIG се везују за C3b и C4b и на тај начин спречавају депоновање имунских комплекса у ткиву као и инфламацију. Још увек се користи само у претклиничким истраживањима и дискутабилно је да ли се овај механизам дејства може применити у клиничким студијама.

***Инхибиција активације макрофага***

За овај ефекат IVIG је одговоран Fc регион. Ефекат се остварује:

1. блокирањем активационих Fcγ рецептора макрофага чиме се спречава њихова активација и продукција проинфламацијских цитокина: TNF-α, IL-12 и IL-1
2. подстицањем експресије инхибицијског рецептора FcγRIIВ на мембрани макрофага.

Показано је да примена IVIG ,,обогаћених сијаличном киселином” (SA-IVIG) може да инхибира макрофаге тако што повећава експресију инхибицијског рецептора FcγRIIВ на њиховој мембрани.

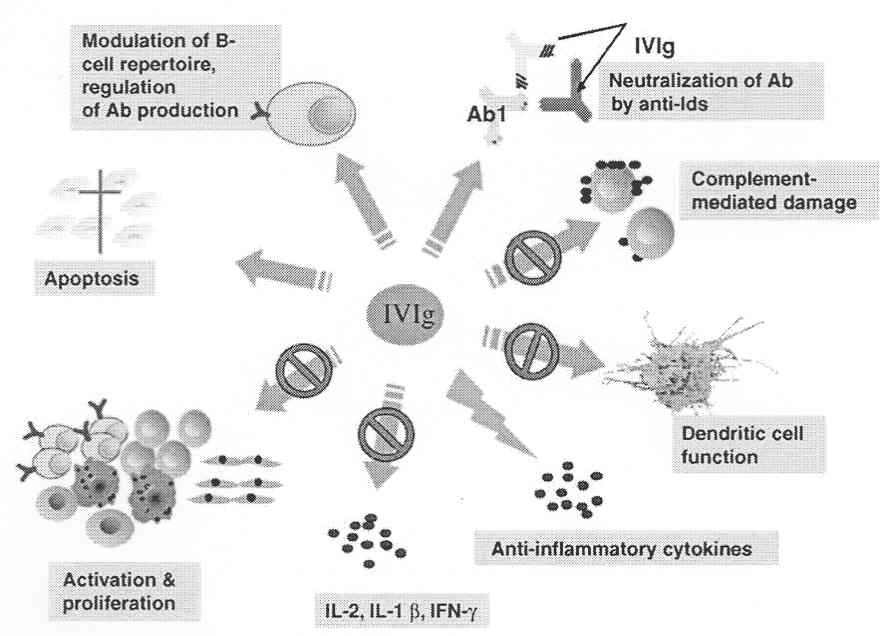
***Модулација функције дендритских ћелија***

IVIG остварују имуномодулаторни ефекат и на ћелије које презентују антиген, нарочито на дендритске ћелије. Кључан корак у имунопатогенези аутоимунских болести је презентација антигена аутореактивним помагачким Т лимфоцитима. Показано је да третирање дендритских ћелија in vitro IVIG инхибира диференцијацију и матурацију ових ћелија. Уз то, забележено је и да IVIG редукују капацитет зрелих дендритских ћелија да секретују проинфламацијске цитокине након стимулације, док повећава продукцију имуносупресивног цитокина, IL-10. Ови имуномодулаторни ефекти IVIG су потенцијално значајни у контроли стеченог имунског одговора код аутоимунских болести и трансплантације органа.

***Експанзија регулаторних Т лимфоцита***

У последњих неколико година на основу резултата у експерименталним моделима аутоимунских болести као и клиничких истраживања сматра се да је вероватно један од главних механизама терапијског ефекта имуноглобулина експанзија регулаторних CD4+CD25+FoxP3+ Т лимфоцита.

Из свега наведеног може се закључити да су терапијски ефекти IVIG комплексни и да укључују неколико механизама који заједно делују а то су: неутрализација аутоантитела, модулација продукције антитела, модулација експресије и функције цитокина, модулација матурације и функције дендритских ћелија, инхибиција комплемента, појачање клиренса аутоантитела блокирањем FcRn, и модулацију експресије и функције Fc рецептора (Слика 3).

****

**Слика 3.**

**ТЕРАПИЈСКА ПРИМЕНА ИНТРАВЕНСКИХ ИМУНОГЛОБУЛИНА**

Интравенски имуноглобулини се користе као супституциона терапија (пасивна имунизација) за лечење инфекција код имунодефицијентних пацијената. Најчешћи терапијски протокол примене је у дози од 100-400mg/kg ТТ у трајању од 3-4 недеље. Захваљујући свом антиинфламацијском дејству могу се користити у лечењу аутоимунских болести и то у дози од 1-2g/kg ТТ пет дана, једном месечно у трајању од 3 до 6 месеци. Након тога се дају на 3-4 недеље у дози од 100-400mg/kgТТ. Најчешћа клиничка стања и обољења где је индикована примена интравенских имуноглобулина су:

* трансплантација алогене костне сржи
* хронична лимфоцитна леукемија
* идиопатска тромбоцитопенична пурпура
* HIV инфекција код деце
* примарне имунодефицијенције
* *Kawasaki* синдром
* хронична инфлацијска демијелинизарујућа полинеуропатија.

**НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ИНТРАВЕНСКИХ ИМУНОГЛОБУЛИНА**

Јављају се у мање од 5% пацијената. Најчешће се јављају **одмах после инфузије**, у виду црвенила образа, главобоље, језе, вртоглавице, појачаног знојења, грчева, бола и осетљивости на месту убода, умора, бола у мишићима и у доњем делу леђа, мучнине и пада крвног притиска. Ако се нежељена дејства јаве током третмана, инфузија треба да буде успорена или прекинута. У могуће нежељене реакције након примене интравенских имуноглобулина спадају и:

* **анафилакса** се јавља у1 на 500-1000 случајева и обично је последица сензибилизације на IgA пацијената који су IgA дефицијентни. Јавља се или непосредно након, или у току терапије IVIG. Превенција је примена IVIG који су ,,пречишћени” од IgA;
* **асептични менингитис** се јавља ретко и манифестује се главобољом, ригидитетом врата, мучнином, повраћањем и фотофобијом
* **кардиоваскуларни поремећаји** се јављају ретко и манифестују се појавом екстрасистола, поремећајима срчаног ритма и падом крвног притиска
* **поремећај функције бубрега** је чешћи код пацијената који већ имају неко обољење бубрега.Уколико се након терапије IVIG јаве отоци на ногама и скочним зглобовима, анурија или олигурија, неопходно је прекинути терапију и консултовати нефролога
* **остала нежељена дејства:** постинфузиона хиперпротеинемија, псеудохипонатремија, тромбоза, васкулитис или екцеми.

За лечење ових стања пацијенту се могу дати антихистаминици и/или интравенски хидрокортизон.

**КОРТИКОСТЕРОИДИ**

Кортикостероиди су велика група стероидних хормона који се синтетишу у току метаболизма холестерола, у кори надбубрежне жлезде. Укључени су у регулацију бројних процеса као што су: реакција на стрес, имунски одговор, запаљење, метаболизам угљених хидрата и протеина и баланс воде и електролита. Постоје две групе кортикостероида:

* гликокортикоиди (кортизол) који имају антиинфламацијско дејство и контролишу метаболизам угљених хидрата, масти и протеина
* минералокортикоиди (алдостерон) који контролишу ниво воде и електролита.

Кортикостероиди су снажни антиинфламацијски лекови који мењају транскрипцију многих гена.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА КОРТИКОСТЕРОИДА**

Већина кортикостероида се добро апсорбује након оралног уношења. Већина синтетских кортикостероида, са изузетком преднизолона, имају мали афинитет за глобулине које везују кортикостероид и везују се доминантно за албумине. Само мали проценат циркулишућих кортикостероида који нису везани за протеин су слободни да испоље биолошке функције, док су они везани за протеине заштићени од метаболичке разградње.

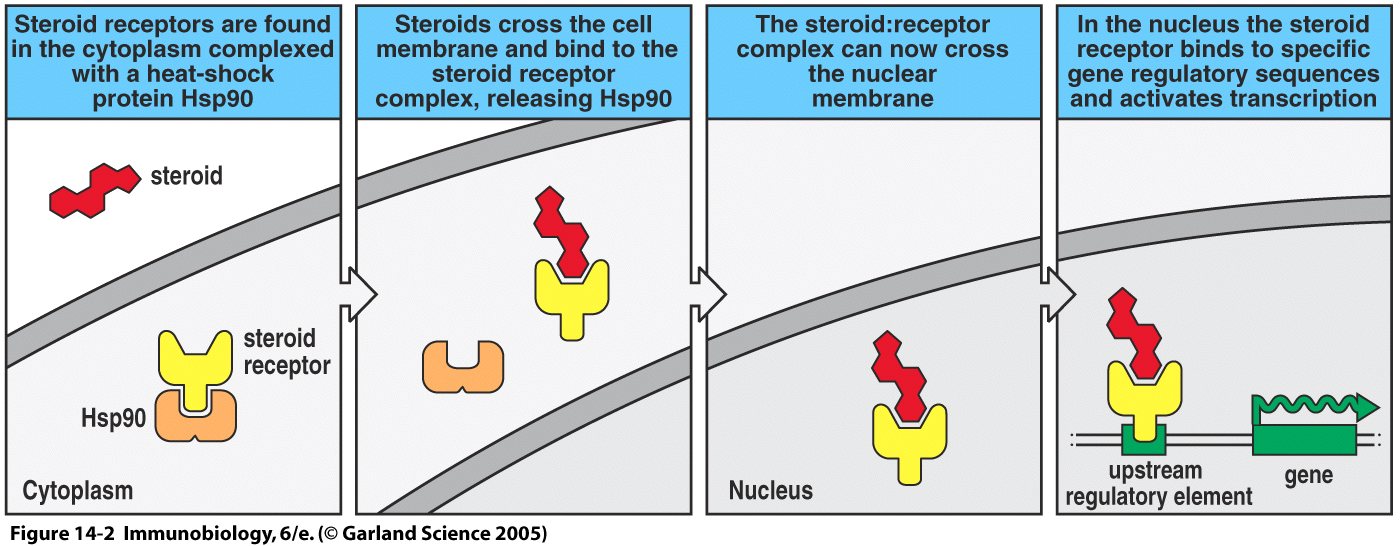
Кортикостероиди се метаболишу у јетри. Преко бубрега се екскретује 95% метаболита кортикостероида а остатак дигестивним системом.

Два најчешће употребљавана кортикостероида су кортизон и преднизон који су инактивни док се *in vivo* не конвертују у одговарајуће активне форме: кортизол и преднизолон.

**МЕХАНИЗАМ ДЕЈСТВА КОРТИКОСТЕРОИДА**

Гликокортикоиди свој ефекат остварују помоћу специфичног интраћелијског гликокортикоидног рецептора (енгл. *glucocorticoid receptor,* GR). Дифундују кроз ћелијску мембрану и везују се за GR у цитоплазми што за последицу има промену конформације рецептора и одвајање од HSP (енгл. *Heat Shock Protein*) за кога је претходно био везан. Формира се хомодимер који улази у једро и везује се за кратке ДНК секвенце и индукује или активацију или репресију транскрипције одређеног гена (Слика 3).

Тако гликокортикоид/ GR кoмплекс узрокује репресију транскрипционих фактора NF-kB (енгл. *Nuclear factor- kappa B*) и АP-1 (енгл. *Activator protein -1*) и на тај начин спречава индукцију запаљенских процеса. Дејство кортикостероида може да резултира повећаном транскрипцијом гена за антиинфламацијске цитокине, као и супресијом транскрипције и транслације гена за проинфламацијске цитокине. На пример инхибира синтезу проинфламацијских цитокина: IL-1β, IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, TNF-α, GM-CSF и цитокина који су важни у алергијској инфламацији: IL-4 и IL-5.



**Слика 3.** Кортикостероиди су липосолубилни молекули који у ћелију улазе дифузијом кроз ћелијску мембрану и везују се за своје рецепторе у цитоплазми. Везивањем кртикостероида за димер рецептор-HSP90, HSP90 се одваја и ослобађа ДНК-везујуће место на рецептору. Комплекс кортикостероид-рецептор улази у једро и везује се за промотер циљног гена регулише његову експресију.

**Табела 1. Имуносупресивни и антиинфламацијски ефекти кортикостероида**

|  |  |
| --- | --- |
| **Кортикостероидна терапија** | |
| **Дејство кортикостероида на:** | **Физиолошки ефекат** |
| **IL-1, TNF-α, GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8** | **Инфламација посредована цитокинима** |
| **INOS** | **NO** |
| **Фосфолипаза А2**  **COX-2**  **Липокортин-1** | **Простагландини Леукотријени** |
| **Адхезивни молекули** | **Смањена миграција леукоцита из крвних судова** |
| **Ендонуклеазе** | **Индукција апоптозе лимфоцита и еозинофила** |

Под утицајем гликокортикоида, ћелије синтетишу и ослобађају **липомодулин** (гликопротеин који инхибира дејство фосфолипазе А2). **Инхибицијом фосфолипазе А2** смањује се ослобађање арахидонске киселине и на тај начин се **успорава продукција метаболита (простагландина и леукотријена)** са проинфламацијским дејством.

Након само једне примењене дозе гликокортикоида, смањује се **миграција** и **акумулација неутрофила** на место запаљења, што редукује симптоме акутне инфламације.

Могу и да директно супримирају активност ћелија које учествују у запаљенској реакцији: **инхибирају фагоцитну способност неутрофила и моноцита, продукцију ензима колагеназа**, цитокина као што су **IL-1 и TNF-alpha**.

Гликокортикоиди **коче активност NО-синтетазе** а која је одговорна за ширење крвих судова у инфламацији.

Збирно гликокортикоиди **супримирају имунски одговор** и **ублажавају** или **прекидају запаљенски процес**.

Кортикостероиди су једно од најмоћнијих имуносупресивних средстава. Иако не успоравају прогресију патолошког процеса већ делују само симптоматски, супресија инфламације корикостероида има терапијски значај код многих болести. Користе се у лечењу алергијских, аутоимунских и запаљенских болести. У циљу имуносупресије користе се и у превенцији одбацивања трансплантираног органа.

**НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА КОРТИКОСТЕРОИДА**

Два главна облика нежељених ефеката кортикостероида настају услед дуготрајног узимања високих доза или услед наглог прекида терапије. Ако се кортикостероиди користе непрекидно месец дана са њиховим узимањем се не сме престати нагло због појаве озбиљних проблема. Најчешће нежељено дејство кортикостероида је повећана осетљивост на инфекције. Осим повећаног ризика од инфекција, друга честа нежељена дејства су: негативан баланс калцијума и следствен настанак остеопорозе, појачан апетит и центрипетална гојазност, отежано зарастање рана, као и поремећај раста код деце. Друге честе последице су: миопатија, аваскуларна некроза, хипертензија, пурпуре, хиперлипидемија, еуфорија или депресија, дијабетес и катаракта.

**НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАЦИЈСКИ ЛЕКОВИ**

Нестероидни антиинфламацијски лекови су најчешће коришћени лекови који испољавају три главна ефекта:

* антиинфламацијски: ублажавају запаљенску реакцију
* аналгетички: ублажавају бол
* антипиретички: снижавају повишену телесну температуру.

Најпознатији лекови из ове групе су аспирин, ибупрофен и напроксен.

Сви поменути ефекти ових лекова су последица блокаде ензима, циклооксигеназе (енгл. *cyclooxigenase,*COX), што резултира смањењем продукције простагландина и тромбоксана:

* антиинфламацијски ефекат: смањују вазодилатацију и индиректно смањују едем, али при томе не смањују акумулацију инфламацијских ћелија
* аналгетички ефекат: смањују сензитизацију ноцицептивних нервних завршетака, а који су под утицајем медијатора инфламације (брадикинин и 5-хидрокситриптамин)
* антипиретички ефекат: смањују синтезу простагландина који утичу на центар за терморегулацију у хипоталамусу.

Ензим циклооксигеназа (COX) има бар две различите изоформе: COX-1 је конститутивна изоформа, присутна у многим ткивима, и конвертује арахидонску киселину у класе простагландина који у метаболизму стимулишу физиолошке функције. COX-2 је индуцибилна изоформа, настаје у запаљењским стањима, а индукују је медијатори инфламације.

Већина нестероидних антиинфламацијских лекова делује неселективно, па се сматра да је антиинфламацијско дејство нестероидних антиинфламацијских лекова резултат инхибиције COX-2, а да су нежељени ефекти последица инхибиције конститутивне COX-1 изоформе ензима.

Заједнички нежељени ефектинестероидних антиинфламацијских лекова су: диспепсија, дијареја/опстипација, мучнина и повраћање, а у неким случајевима крварење из желуца и улцерације, осип, уртикарија, фотосензитивне реакције, акутна бубрежна инсуфицијенција, аналгетска нефропатија (код хроничне употребе).