

- Virusna imunopatologija
- Imunološke reakcije nastale tokom izvesnih virusnih infekcija glavni su razlog patoloških promena a time i kliničkih pojava.

- Kada se stvori kompleks virus – antitelo (v-at) u cirkulaciji, on većinom reaguje sa efektorskim sistemima od kojih je komplement najpoznatiji.
- Stvaranjem kompleksa v-at-C može doći do lize viriona. S druge strane, reagovanjem kompleksa v—at sa komponentom C3, nastaju krupni kompleksi (aglutinati).
- Kod dugotrajnih virusnih infekcija – **imuni kompleksi**. To su vrlo patogeni kompleksi i deponovani u tkivu izazivaju promene.

- **Imunosupresija** se najčešće ostvaruje kao posledica delovanja fizičko-hemijskih agenasa na imunološki sistem organizma, kao na primer: analoga metabolita (analogi purina, pirimidina), antibiotika koji inhibišu sintezu proteina i sintezu RNK.
- Dugotrajna primena kortikosteroida u terapijske svrhe; stres.
- Supresija stvaranja antitela može biti izazvana blokiranjem receptora za antigene na B i T limfocitima specifičnim antitelima protiv njihovih receptora.

- **Imunološka tolerancija** predstavlja imunološku areaktivnost prema određenom antigenskom stimulusu.
- Supstance koje indukuju imunološku toleranciju nazivaju se tolerogeni koji obuhvataju različite antigene.

- **Tolerancija T ćelija**
- Pojava tolerancije T limfocita prema određenim antigenima se objašnjava nedostatkom receptora specifičnih za odgovarajući antigen.
- Klonska anergija kod T limfocita – posledica produženog dejstva aktivisanih klonova T supresorskih ćelija specifičnih za određeni antigen.

- **Tolerancija B ćelija**
- 1. Eliminacije ili inaktivacije određenog klona B limfocita posle imunizacije organizma malim dozama antigena ili usled nedovoljne antigenske stimulacije;
- 2. Njihove funkcionalne delecije koja može biti proizvod prejake aktivnosti Ts ćelija;
- 3. Prekomerne stimulacije organizma T-nezavisnim antigenima što može dovesti i do blokade specifičnih receptora za antigen na B limfocitima.

- **Uticaj virusa na funkcije sistema imunološke reaktivnosti**
- a. **Supresija ćelijskog imuniteta** – Vakcinacija nekim živim virusnim vakcinama ili prirodna infekcija virusima, npr. influence prouzrokuje prolaznu supresiju mehanizama kasne preosetljivosti, koja se manifestuje gubitkom reaktivnosti na tuberkulin ili neke druge antigene.

- **b. Supresija stvaranja antitela** – Dugotrajno ili kratkotrajno opadanje sinteze antitela zapaženo je tokom infekcije raznim virusima.
- Mnogi virusi se razmnožavaju u makrofagima.

- Poznato je da su makrofagi vrlo značajni u induktivnoj fazi imunološke reakcije, pa je moguće da ih virusi, razmnožavanjem u njima, ometaju u obavljanju te funkcije (obrada antigena, prenošenje antigena limfocitima).
- Destrukcija T- i B- limfocita može biti razlog virusnoj imunosupresiji.
- Prilikom mnogih virusnih infekcija zapaženo je smanjenje broja limfocita kao i nekroze u limfatičnom tkivu u zonama koje naseljavaju T- i B- limfociti.

- **Promene u putevima recirkulacije limfocita između krvi i limfe doprinosi neravnomernoj rasprostranjenosti limfocita u organizmu i smanjenju njihovog broja.**
- Na taj način smanjuje se mogućnost susreta imunokompetentnih ćelija sa antigenom, što je od naročitog značaja za razvoj ćelijskog imuniteta i kasne preosetljivosti.

- **Stimulisani supresorski T-limfociti** ispoljavaju svoj efekat na funkcije i T- i B- limfocita čime doprinose indukovanju tolerancije, antigenskoj kompeticiji, desenzibilizaciji i inhibisanju sinteze antitela.

- Ukoliko virus ima jako citocidno dejstvo na embrionalna tkiva, fetus uquine ili se na njemu pojavljuju razne promene.
- Uravnotežene virusne infekcije nemaju takav efekat na fetus ali izazivaju imunološku toleranciju prema antigenima virusa koji je izazvao tu infekciju.
- Izraziti primeri imunološke tolerancije pojavljuju se kod infekcije onkogenim virusima, na pr. virusom leukoza živine.

- **Pojave autoimuniteta kod virusnih infekcija –
Imunološka reakcija organizma na sopstvene antigene**
- 1. Virusi koji izazivaju citocidnu infekciju oslobađaju unutrašnje ćelijske antigene.
- To su antigeni raznih ćelijskih organela koji su skriveni, tj. uvučeni u ćeliju za vreme rane ontogeneze i time postali nedostupni sistemu imunološke reaktivnosti.

- **2. Infekcije onkogenim i nekim drugim virusima dovode do pojave različitih antigena na površini ćelija.**
- Na transformisanim ćelijama se mogu pojaviti i embrionalni antigeni.
- To su antigeni čija je sinteza prestala za vreme embriogeneze, ali je ostala informacija za njihovu sintezu.

- Organizam nije imunološki tolerantan prema embrionalnim antigenima jer ih nije bilo u vreme razvoja sistema imunološke reaktivnosti.
- **3. Promene na ćelijama regulatorima imunološke reakcije** mogu biti razlog autoimunim pojavama tokom virusnih infekcija, jer se brojni virusi razmnožavaju u njima.

- Ako T-limfociti-pomagači ne reaguju na sopstvene antigene, ne mogu uticati ni na efektorske T- i B-limfocite - održava se imunološka tolerancija.
- Međutim, za vreme izvesnih virusnih infekcija, ćelije – pomagači gube tu areaktivnost, reaguju na sopstvene antigene i aktiviju efektorske T- i B-limfocite, što dovodi do autoimunih pojava.

- Supresorski T-limfociti sa funkcijom imunoregulatora sprečavaju T- i B- limfocite, koji potencijalno mogu da reaguju na sopstvene antigene.
- Infekcija regulatornih supresorskih ćelija može izmeniti tu funkciju i izazvati proliferaciju ćelija koje reaguju na sopstvene antigene.

- Mehanizmi kojima virusi izbegavaju delovanje odbrambenih snaga organizma
- **Izbegavanje delovanja odbrambenih snaga organizma izazivanjem necitocidne infekcije ćelije.**

- Karakteristika ove infekcije je da su ćelije inficirane virusom, ali da ne dolazi do ispoljavanja citocidnih osobina virusa, odnosno ne dolazi do ćelijske lize.
- **Izbegavanje delovanja odbrambenih snaga organizma širenjem virusa sa ćelije na ćeliju (membranska fuzija).**
- Herpesvirusi izazivaju ćelijsku fuziju čime omogućavaju širenje virusa sa ćelije na ćeliju, bez njegovog izlaganja odbrambenim mehanizmima organizma.

- **Izbegavanje delovanja odbrambenih snaga organizma izazivanjem infekcije nepermisivnih ili nediferentovanih ćelija.**
- Virusi u nekim ćelijama izazivaju produktivnu infekciju, a u nekima ne.

- **Izbegavanje delovanja odbrambenih snaga organizma izazivanjem destrukcije makrofaga i efektorskih ćelija imunološkog sistema.**
- Mnoge vrste virusa se replikuju u limfatičnim ćelijama i u ćelijama retikuloendotelnog sistema.
- To vrlo često dovodi do uspostavljanja perzistentne virusne infekcije.

- **Izbegavanje delovanja odbrambenih snaga organizma smanjenjem ekspresije MHC molekula.**
- Virusi deluju na odbrambeni sistem tako što smanjuju koncentraciju MHC molekula I i II klase na površini ćelija.
- Ovo veoma često dovodi do pojave perzistentne infekcije organizma.
- **Izbegavanje delovanja odbrambenih snaga organizma izbegavanjem neutralizujućih antitela – neki arenavirusi..**

- **Izbegavanje delovanja odbrambenih snaga organizma izazivanjem imunološke tolerancije.**
- Kongenitalne infekcije najčešće izazivaju imunološku toleranciju i uspostavljanje perzistentne virusne infekcije.
- Kod infekcije goveda izazvane virusom goveđe virusne dijareje dolazi do hroničnog izlučivanja virusa iz organizma novorođenih životinja, dok u potpunosti izostaje imunološki odgovor organizma na virusnu infekciju.

- **Izbegavanje delovanja odbrambenih snaga organizma integracijom virusnog genoma u genom ćelije domaćina.**
- Ova pojava je zapažena kod infekcije ćelija retrovirusima.

- U slučaju infekcije retrovirusima, virusni genom se integriše u genome polnih ćelija i prenosi sa generacije na generaciju.
- Isto se dešava i kod infekcije ćelija pojedinim DNK virusima kada se genom virusa integriše sa genomom somatske ćelije.

- **Promenljivost virusa**
- Virusi mogu biti izloženi delovanju različitih uticaja spoljašnje sredine koji izazvaju nasledne i nenasledne promene (**promene genotipa i fenotipa virusa**).

- Promene kod virusa koje se dešavaju u prirodnim uslovima odnose se pre svega na **virulenciju virusa i njegovu antigensku građu**.
- Jedan od primera promene virulencije virusa prema prirodnom domaćinu odnosi se na virus boginja.
- Virus boginja je uzročnik velikih boginja čoveka.

- Međutim danas se zna da slični virusi izazivaju boginje kod mnogih drugih vrsta sisara i ptica.
- Ispitivanja njihovih antigenskih karakteristika su pokazala da ovi virusi imaju zajedničku antigensku građu, odnosno isti ili vrlo srodan antigen kao i da se uglavnom na isti način ponašaju pri pojavi bolesti.

- **Promenljivost virusa i domaćina**
- Virus miksomatoze pripada familiji *Poxviridae* i rodu *Leporipoxvirus*.
- U prirodnim uslovima izaziva blaže kliničke simptome oboljenja kod zečeva u Južnoj Americi i SAD.
- Bolest se manifestuje pojavom benignih fibroma kod životinja.
- Virus se prenosi ujedom insekata.
- Međutim, ovaj virus kod laboratorijskih zečeva (Evropski zec) izaziva infekcije sa smrtnim ishodom.

- Divlji Evropski zec je naseljen na teritoriju Australije 1859.godine u lovne svrhe i veoma brzo se proširio u južnom delu kontinenta.
- Međutim, ova životinja je izazivala velike ekonomske štete na pašnjacima i na poljoprivrednim kulturama.
- Iz tog razloga u cilju smanjivanja populacije ovih životinja je izvršena veštačka infekcija populacije zečeva virusom miksomatoze.
- Infekcija se veoma brzo proširila i bila je praćena visokim stepenom smrtnosti, a prenosila se ujedom komaraca.

- S obzirom da se infekcija javljala u toku leta kada je broj komaraca najveći, pretpostavka je bila da će infekcija nestati na kraju navednog godišnjeg doba.
- Ovo se desilo na manjim područjima, ali se nije desilo na celom kontinentu.
- Ova pojava je objašnjena nastankom virusnih mutanata koji su mogli da opstanu u zimskim uslovima i van komaraca kao vektora.

- Ovi virusni mutanti su izazivali uginuća kod zečeva ne posle nekoliko dana, već posle nekoliko nedelja.
- Ovo je omogućilo da virus duži vremenski period bude prisutan u populaciji ovih životinja.
- Za tri godine od pojave, mutanti virusa mikromatoze su postali dominantni uzročnici infekcija kod zečeva u Australiji.

- **Genetski shift i drift**
- Jedna od najznačajnijih karakteristika virusa influence je antigenska promenljivost koja se odnosi na dva glikoproteina spoljašnjeg omotača virusa influence.
- Ove promene nastaju kao posledica genetskog ili antigenetskog drift-a i genetskog ili antigenetskog shift-a.

- **Antigenski drift** nastaje unutar podtipova virusa i podrazumeva akumulaciju tačkastih mutacija u genomu virusa koje se ispoljavaju promenama na neutralizujućim epitopima antigena virusa.
- Ovo ima za posledicu stvaranje soja virusa koji se neznatno antigenski razlikuje od svog pretka.
- Naime, u ovom slučaju dolazi do manjih antigenskih promena u jednom delu antigenskih determinanti, dok drugi deo determinanti ostaje isti kao kod soja virusa pretka novonastalnom soju.

- **Antigenski shift** predstavlja takve izmene u genomu virusa koje podrazumevaju iznenadne promene, odnosno sticanje gena koji kodiraju sintezu potpuno novih hemaglutininskih i neuraminidaznih glikoproteina spoljašnjeg omotača virusa, što ima za posledicu pojavu potpuno novog podtipa virusa influence.
- U ovom slučaju novonastali podtip virusa ima sposobnost da se veoma brzo širi u populaciji ljudi i životinja širom sveta.

- Virus influenza A izolovan iz uzoraka poreklom od ptica veoma se slabo replikuje u tkivu čoveka i obrnuto.
- Međutim, i virus influenza izolovan iz ptica i virus izolovan iz uzoraka poreklom od ljudi se jako dobro umnožavaju u tkivima svinja.
- Danas se sa sigurnošću može reći da antigenski shift u prirodnim uslovima nastaje kada humani soj virusa Influenza A i ptičiji soj navedenog virusa istovremeno inficiraju organizam **svinje**.
- **Promenljivost virusa izazvana veštačkim putem**

- Veštačkim putem mogu se izazvati brojne varijacije kod virusa.
- One, koje su postignute sa animalnim virusima, imale su za cilj, prvenstveno dobijanje atenuiranih (oslabljenih), tj. slabo virulentnih sojeva virusa koji bi mogli da se koriste u cilju imunoprofilakse.
- Prvi je Pasteur (1882) izmenio virulenciju virusa.
- Brojnim pasažama virusa besnila kroz mozak kunića uspeo je da dobije virus fixe, koji se razlikovao od izvornog virusa.

- Bio je daleko manje virulentan od uličnog virusa za čoveka, psa i druge domaće životinje prilikom potkožnog unošenja u organizam.
- Inkubacija mu je bila kraća. Te su osobine ostale ustaljene.

- U kulturama tkiva ateniurani su virusi Aujeskijeva bolesti, svinjske kuge, parainfluence, štenećaka i mnogi drugi.
- Međutim u svim ovim pokušajima nisu uvek dobijene ustaljene promene (mutacije), odnosno posle nekoliko pasaža kroz prirodnog domaćina, virus je povratio svoje osobine (modifikacije).

- **Vakcinacija**
- Vakcinacija je najefikasniji način za prevenciju virusnih infekcija kod životinja i ljudi.
- Proces stimulisanja imunološkog odgovora organizma protektivnog karaktera kod životinja u cilju njihove zaštite od infekcija izazvanih patogenim mikroorganizmima naziva se vakcinacija.

- Vakcinacijom se postiže ne samo zaštita organizma od infekcije već i eventualno sprečavanje širenja virusa u populaciji životinja na određenom prostoru.
- Dužina trajanja imunološkog odgovora organizma posle vakcinacije zavisi od starosti imunizovane životinje, njene imunološke kompetentnosti i prisustva maternalnih antitela u cirkulaciji.
- Pored ovoga, uspeh vakcinacije zavisi i od genetičkih faktora organizma kao i od faktora spoljašnje sredine.

- U veterinarskoj i humanoj medicini danas se koriste atenuisane i inaktivisane virusne vakcine kao i vakcine pripremljene na bazi DNK tehnologije koje su pokazale značajan napredak u pogledu efikasnosti, bezbednosti i cene koštanja.
- **Inaktivisane vakcine**
- Inaktivisane vakcine sadrže mrtve uzročnike infekcije kod kojih nije narušena imunogenost njihovih antigena čija je uloga u stimulaciji imunološkog odgovora organizma.

- U toku priprema inaktivisanih vakcina neophodno je voditi računa o potpunoj inaktivaciji infektivnog agensa.
- Hemijska sredstva koja se najčešće koriste u ove svrhe su formaldehid, β – propiolakton i etilenimin.
- Pored primene hemijskih, inaktivacija uzročnika vrši se i primenom fizičkih sredstava.

- Inaktivisane vakcine sa najčešće pripremaju od virulentnih sojeva virusa.
- Ove vakcine sadrže visoku koncentraciju antigena.
- Mogu se pripremati izvođenjem postupka inaktivacije celog viriona, zatim od prečišćenih nativnih virusnih proteina ili od prečišćenih prirodnih virusnih proteina.

- Inaktivisane vakcine su stabilne na sobnoj temperaturi, bezbedne su za primaoca jer vakcinalni soj u vakcini ne može da povрати virulenciju i izazivaju dugotrajan imunitet.
- Dobro simulišu razvoj humoralnog imunološkog odgovora organizma, ali ne i sa toliko uspeha ćelijskog imunološkog odgovora.

- Nedostatak ovih vakcina je što neke njihove komponente mogu da reaguju sa imunološkim sistemom organizma.
- Da bi se postigao odgovarajući efekat delovanja na imunološki odgovor organizma koji bi bio uporediv sa efektom dobijenim posle imunizacije organizma živom atenuisanom vakcinom, u slučaju aplikacije inaktivisane vakcine, primenjuju se postupci **revakcinacije**.

- **Žive atenuisane vakcine**
- Vakcine pripremljene od živih vakcinalnih sojeva virusa (žive vakcine) se karakterišu replikacijom vakcinalnog soja virusa u organizmu što u imunizovanom organizmu simulira infekciju i izaziva razvoj imunološkog odgovora koji je veoma sličan onom koji se razvija prilikom prirodne infekcije organizma istim uzročnikom.
- Žive atenuisane vakcine se pripremaju od živih uzročnika infekcija kojima je primenom određenih postupaka oslabljena virulencija.
- Imunizovanje životinja ovom vrstom vakcine ne dovodi do pojave oboljenja.

- Slabljenje virulencije pojedinih sojeva virusa koji se koriste za pripremu živih atenuisanih vakcina vrši se njihovim umnožavanjem u kulturama ćelija pripremljenim od vrsta koje oni ne mogu da inficiraju prirodnim putem.
- Žive atenuisane vakcine izazivaju zadovoljavajući nivo odbrane organizma kroz razvoj humoralnog i ćelijskog imunološkog odgovora.

- Tokom pripreme ovih vakcina ne dodaju se adjuvansi, jer se vakcinalni sojevi virusa umnožavaju u organizmu.
- Nedostatak ovih modifikovanih živih vakcina je u tome što u imunizovanom organizmu mogu da izazovu **imunosupresivni efekat i to najčešće kod mladih životinja ili onih životinja u imunodeficijentnim stanjima.**

- Životinje se imunizuju živim atenuisanim vakcinama tek kada opadne nivo maternalnih antitela u krvi.
- Razlog ovome je što maternalna antitela mogu da neutralizuju žive virusne vakcine.

- Žive atenuisane vakcine se ne koriste u imunizaciji gravidnih životinja jer mogu da izazovu promene u formiranju fetusa.

- **Rekombinantne vakcine** se pripremaju kroz izvođenje postupaka atenuacije virusa primenom genske delecije, zatim korišćenjem postupka ekspresije virusnih proteina u eukariotskim ćelijama, korišćenjem bakterija kao vektora za ekspresiju virusnih antigena ili korišćenjem virusa kao vektora za ekspresiju virusnih antigena.

- **Adjuvansi** su supstancije koje imaju sposobnost da pojačaju ili moduliraju imunogenost antigena.
- Adjuvansi se mešaju sa antigenima pre aplikacije vakcine.
- Njihova uloga u vakcini je da pojačaju imunološki odgovor organizma posle aplikacije vakcina koje sadrže antigene niske imunogenosti, odnosno vakcina koje sadrže nisku koncentraciju antigena.

- Adjuvansi mogu biti derivati **bakterija, citokini, razne emulzije, mineralne soli, saponini i imunostimulirajući kompleksi** kao i razne biodegradibilne materije.
- Izrada programa vakcinacija je veoma značajna sa aspekta zaštite životinja od pojedinih oboljenja izazvanih virusima.
- Prilikom izrade ovih programa uzimaju se u obzir priroda, sastav, efikasnost i način aplikacije vakcine, zatim starost populacije životinja u vreme aplikacije vakcine kao i način prenošenja virusa u populaciji životinja.

- Najveći broj vakcina se kod sisara aplikuje injekcijama intramuskularno ili subkutano.
- Žive atenuisane vakcine se mogu aplikovati životinjama i u vodi za piće ili putem aerosoli.
- U slučajevima kada su vakcine kontaminirane tokom njihove proizvodnje, rekonstitucije ili aplikacije može doći do razvoja alergijskih reakcija, apscesa ili u nekim slučajevima neoplastičnih formacija.

- Uspeh vakcinacije životinja u cilju njihove zaštite od pojedinih infektivnih agenasa zavisi pre svega od korišćenog preparata/vakcine, od toga da li je životinja u vreme imunizacije bila u inkubaciji, zatim koliki je bio nivo maternalnih antitela u krvi životinje kao i da li postoji eventualno imunosupresivno dejstvo lekova koje životinja uzima ili samih infektivnih agenasa.
- Najveći broj vakcina koje se koriste u veterinarskoj medicini životinja se aplikuju u **prvih 6 meseci života.**

- **Mehanizam delovanja antivirusnih lekova**
- sprečavanje vezivanja virusa za receptore na površini ćelije;
- sprečavanje oslobađanja virusne nukleinske kiseline;
- inhibicija sinteze virusnih proteina i replikacije virusne nukleinske kiseline
- sprečavanje sinteze novih viriona.

- Predstavnicí pojedinih grupa antivirusnih lekova
- analozi nukleozida, inhibitori virusne DNK polimeraze (aciklovir, ganciklovir);
- nenukleozidni analozi, inhibitori DNK polimeraze (foskarnet, cidofovir);
- Inhibitori neuraminidaze (zanamivir, oseltamivir);

- Pored ovih suspstancija značajnu ulogu u odbrani organizma od virusnih infekcija, povećanju sposobnosti organizma da se odbrani od infekcije imaju **imunomodulatori**.
- Imunomodulatori pojačavaju aktivnost imunog odgovora kod inficiranih organizama.
- Stimulišu dejstvo citokina sa antivirusnim delovanjem.
- Imunomodulatori nemaju direktno antivirusno delovanje.

- **Otpornost na antivirusne lekove**
- Mutacije u virusnom genomu.
- Mutacije dovode do pojave novih sojeva virusa koji se razlikuju od svojih prethodnika sa izmenjenom osetljivošću na antivirusne lekove.
- Posledica - nastavak replikacije virusa u prisustvu antivirusnog leka.

- **Uzroci nastanka rezistencije:**
- Faktori vezani za virus – intenzitet i brzina replikacije, genetička varijabilnost;
- Faktori vezani za antivirusni lek – varijacije u farmakokinetici i farmakodinamici medikamenata;
- Faktori vezani za pacijenta – nedoslednost u primeni terapije, neredovno uzimanje leka;

- **Poznata je oseltamivir rezistencija kod virusa gripa.**
- Oseltamivir je neuraminidazni inhibitor koji sprečava delovanje enzima neuraminidaze.
- Na taj način se sprečava širenje virusa sa inficiranih na zdrave ćelije.
- Mutacija na genomu virusa dovodi do promena u strukturi neuraminidaznih proteina, oseltamivir gubi sposobnost vezivanja za njih i gubi sposobnost njihove inhibicije.