

Specijalistička ordinacija "Dr Bojić", Beograd<sup>1</sup>  
 Kliničko-bolnički centar "Dr Dragiša Mišović", Beograd  
 Klinika za internu medicinu<sup>2</sup>  
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Klinika za infektivne bolesti<sup>3</sup>

Pregledni članak  
*Review article*  
 UDK 616-097:615.33  
 DOI:10.2298/MPNS0908327M

## IMUNOMODULATORNA DELOVANJA ANTIBIOTIKA

### IMMUNOMODULATORY ACTIONS OF ANTIBIOTICS

Svetlana MINIĆ<sup>1</sup>, Milena BOJIĆ<sup>2</sup>, Jovan VUKADINOV<sup>3</sup>, Grozdana ČANAK<sup>3</sup>, Milotka FABRI<sup>3</sup> i Ivanko BOJIĆ<sup>1</sup>

**Sažetak** - Interakcija antimikrobnih lekova i imunološkog sistema organizma se istražuje od pionirskih radova Metchnikoffa. Posle uvođenja antibiotika u kliničku praksu ovo područje je, zbog nedostatka standarda privlačilo malu pažnju istraživača. Zbog toga su proučavanja o uticaju antibiotika na imunološki sistem još u začetku. Cilj rada bio je da istakne imunomodulatorna delovanja nekih antibiotika prema pojedinim komponentama imunološkog sistema. Podaci iz literature pokazuju da antibiotici ispoljavaju imunomodulatorna delovanja prema pojedinim komponentama imunološkog sistema, kao što su: fagociti (polimorfonukleari, monociti, makrofagi), citokini, imunoglobulini i ćelijska imunost. Principi delovanja antibiotika na fagocite se sastoje u inhibiciji hemotakse i produkcije oksidanata. Makrolidni antibiotici primenjeni kratkotrajno pojačavaju fagocitne funkcije, dok duža primena ima za posledicu imunosupresiju. Neki cefalosporini i rifampicin u terapijskim koncentracijama izazivaju inhibiciju oksidativnog metabolizma monocita. Inhibiciju sinteze superoksidnih aniona izazivaju tetraciklini, klindamicin, hloramfenikol i tobramicin. Pored toga značajna su delovanja nekih antibiotika na produkciju citokina i specifičnih antitela. Ćelijska imunost takođe može da bude pogođena. Za uspostavljanje normalne ćelijske imunosti posle primene nekih antibiotika potrebno je 1-2 nedelje, a kod drugih i više nedelja. Još uvek nema jasnog stava o stvarnom učinku antibiotika na imunološki sistem. Kliničari treba da koriste više informacija iz ovog novog-starog polja istraživanja, kako bi bolesnicima pružili adekvatniju terapiju.

**Cljučne reči:** Imunološki faktori; Antibiotici; Makrolidi; Cefalosporini; Tetraciklini; Fagociti; Citokini; Imunoglobulini

#### Uvod

Interakcija antimikrobnih lekova i zaštitnog (imunološkog) sistema organizma istražuje se od pionirskih radova Metchnikoffa. Međutim, i posle uvođenja antibiotika u kliničku praksu, ovo područje privlačilo je malu pažnju istraživača.

Imunološki sistem, ima važnu ulogu u zaštiti od infekcija. Primenjeni brojni antimikrobni lekovi svakako poboljšavaju klinički ishod infekcija, ali to često nije dovoljno [1]. Zbog toga se imunomodulacija posredovana antibioticima, u poslednje vreme prati sa interesovanjem. Proučavanja u vezi sa uticajem antibiotika na imunološki sistem još su u začetku, jer ne postoje standardni testovi za procenu njihovog delovanja [2,3]. Možda će ispitivanje ove oblasti biti ubrzano kada se imunomodulatorna svojstva antibiotika i zvanično izdvoje od neželjenih dejstava.

Imunološki sistem čini složen sistem ćelijskih i humoralnih medijatora, koji regulišu kompleksne odnose u imunološkom odgovoru [3]. Reakcije antimikrobnih lekova i imunološkog sistema mogu u nekim slučajevima da doprinesu većoj terapijskoj efikasnosti. Zahvaljujući boljem razumevanju delovanja antibiotika na ćelije imunološkog sistema, antimikrobna terapija može da obezbedi, ne samo optimalno antimikrobno delovanje, već i imunomodulatornu podršku organizmu [2]. Ovo je posebno važno za bolesnike čiji je imunološki sistem kompromitovan lekovima ili prirodom bolesti [4].

Iako se efikasnost antimikrobnih lekova još uvek procenjuje na osnovu minimalne inhibitorne i bak-

tericidne koncentracije (MIC, MBC), kao i farmakokinetike, sve je više podataka iz kliničkih studija koji ističu potrebu poznavanja sinergizma efektoru imunološkog sistema i antimikrobnog delovanja [5]. Opservacije u *in vitro* uslovima ukazuju na pojačanje ili usporenje različitih imunoloških reakcija u prisustvu cefalosporina, makrolida, ciklina, aminoglikozida i drugih antibiotika [5]. Hloramfenikol, sulfonamidi i beta laktamski antibiotici izazivaju neutropeniju, dok makrolidi i hinoloni ulaze u fagocite i deluju najčešće sinergistički u ubijanju intraćelijskih patogena [5]. Poznato imunosupresivno delovanje tetraciklina koristi se kod bolesnika koji su primili veće doze levamisola [6].

Cilj rada je da ukaže na imunomodulatorna delovanja nekih antibiotika što je od velike važnosti za racionalniji izbor terapijskih opcija.

#### Delovanje antibiotika na pojedine komponente imunološkog sistema

Dosadašnja istraživanja su, prema podacima, pokazala da antibiotici deluju na pojedine komponente imunološkog sistema kao što su: fagociti (polimorfonukleari, monociti, makrofagi), citokini, imunoglobulini i ćelijska imunost.

#### Fagociti

Fagociti su multifunkcionalne ćelije i važne komponente imuniteta. Uključeni su u borbi protiv patogena i tumorskih ćelija. Oni pokreću i regulišu specifični imunološki odgovor. Primarni su ciljevi

**Skraćenice**

MIC	- minimalna inhibitorna koncentracija
MIB	- minimalna baktericidna koncentracija
PMN	- polimorfonukleari
IL	- interleukin
GM-CSF	- granulocitno-monocitni koloni stimulišući faktor
IFN	- interferon
TNF	- tumor nekrozis faktor
Th	- T helper
TGF	- transformišući faktor rasta
LPS	- lipopolisaharid

za modifikovanje otpornosti različitim agensima, u koje spadaju i antimikrobni lekovi [3].

Metchnikoff je za uspešnije lečenje obolelih od infekcija prvi ukazivao na kooperaciju fagocita i antimikrobnog agensa [7,8]. Danas se antimikrobni lekovi sve češće koriste u kombinaciji sa imunomodulatorima (kortikosteroidi, imunoglobulini i drugi) radi povoljnije interakcije patogena i organizma. Makrolidni antibiotici imaju sposobnost nakupljanja u fagocitima i delovanja na intraćelijske patogene. Pored toga oni utiču na funkcije ovih ćelija [9,10].

**Polimorfonukleari**

Polimorfonukleari (PMN) imaju ulogu odbrane organizma od patogena. Glavni mehanizmi koje ove ćelije koriste tokom odgovora su migracija, fagocitoza, produkcija reaktivnog kiseonika (respiratorni prasak) i ubijanje mikroorganizama [8]. Dosadašnji rezultati upućuju da, na primer, makrolidi primenjeni kratkotrajno pojačavaju funkcije PMN, dok duža primena ima za posledicu supresiju njihovih funkcija.

Pored makrolida, u PMN se nakupljaju i hidroloni, posebno levofloksacin, koji poseduje afinitet za lipide u membrani zahvaljujući jonima kalcijuma i magnezijuma [11]. Osnovni principi delovanja antibiotika na PMN su stimulacija degranulacije, inhibicija hemotakse i produkcije oksidanata.

Amfotericin B inhibira hemotaksu PMN. Veliki granulirani limfociti, uključeni u zaštitu od infekcija gljivicama, osetljiviji su od PMN na inhibiciju hemotakse izazvanu primenom koloidne suspenzije amfotericina B [12].

Diritromicin pokazuje veći indeks koncentracije u neutrofilima (ćelijske/ekstraćelijske), 9 u prvih pet minuta, a 47 za 120 minuta, nego njegov hidrolizni produkt eritromicilin, sa indeksom koncentracije 4 u prvih 5, a 19 posle 120 minuta [10,13]. Postignute koncentracije su mnogo veće od onih koje su potrebne da inhibiraju rast mikroorganizama [9,13].

Diritromicin se nakuplja u granulama i snažnije od eritromicina, izaziva oslobađanje enzima (lizo-zima, laktoferina, beta-glukuronidaze) iz nestimuliranih humanih neutrofila [14], a što zavisi od dužine izlaganja i koncentracije leka. Derivati eritromicina A inhibiraju produkciju oksidanata u neutrofilima i promovišu njihovu degranulaciju. Roksitromicin, derivat eritromicina A, deluje na fosfolipazu D, enzim fosfatid-fosfolipolaznog puta. Izaziva na-

kupljanje fosfatidične kiseline, koja je uključena u egzocitozu. S druge strane u stimuliranim neutrofilima, roksitromicin inhibira produkciju acil-glicerola, važnu za sintezu oksidanata [15].

Neki cefalosporini usporavaju aktivnost mijeloperoksidaze u ekstraćelijskom prostoru, ali nemaju uticaja na njeno oslobađanje tokom fagocitoze. Ove osobine beta-laktamske familije antibiotika mogu da budu interesantne u modulaciji zapaljenskog odgovora u infektivnim bolestima [16].

**Monociti i makrofagi**

Uticaj antibiotika na monocite i makrofage, postaje sve više predmet interesovanja. Monociti i makrofagi su ključne ćelije u nespecifičnoj zaštiti od mikroorganizama. Smanjenje njihovog broja dovodi do imunoloških disfunkcija. Posle nakupljanja na mestu infekcije javlja se fagocitoza i aktivacija oksidativnog metabolizma, sa stvaranjem toksičnih radikala kiseonika [17]. Ispitivanja su pokazala da cefotaksim i rifampicin izazivaju značajnu inhibiciju oksidativnog metabolizma monocita u terapijskim koncentracijama, sa tendencijom njenog povećanja primenom većih doza. Tetraciklini, klindamicin, hloramfenikol i tobramicin u terapijskim dozama izazivaju blagu inhibiciju sinteze superoksidnih aniona, dok je u visokim dozama ova inhibicija značajna. Benzilpenicilin, ampicilin, fucidinska kiselina, metronidazol, ofloksacin, sulfametoksazol i trimetoprim ne oštećuju oksidativni metabolizam monocita *in vitro*. Fagocitoza gljivica je bila značajno suprimirana pri visokim koncentracijama tobramicina [17].

**Citokini**

Citokini su važni medijatori u imunološkim reakcijama. Ispitivan je imunomodulatorni uticaj ciprofloksacina na medijatore u antifosfolipidnom sindromu [18]. Primena ovog leka dovela je do povećanja serumskog nivoa interleukina-13 (IL-13) i granulocitno-monocitnog faktora koji stimuliše kolonije (GM-CSF), a u kostnoj srži do povećanja broja ćelija koje formiraju kolonije [18].

Takođe je uočeno da je terapijski efekat nekih cefalosporina značajno bolji od onog dobijenog u *in vitro* uslovima. Kod imunokompromitovanih bolesnika cefalosporini stimulišu aktivnosti ćelija ubica i fagocitnih ćelija, kao i produkciju IL-1 i interferon-gama (IFN-gama) [19]. Primenjeni sa IFN-gama ili tumor nekrozis faktorom-alfa (TNF-alfa) značajno smanjuju infekciju posle hemoragičnog šoka, posebno nastanak abscesa [20].

Makrolidi različito utiču na produkciju oksidanata u fagocitima u prisustvu IL-1, IL-6, IL-8, IFN-gama, TNF-alfa, i GM-CSF [21]. TNF-alfa i GM-CSF smanjuju inhibitorna delovanja makrolida na produkciju oksidanata u monocitima i makrofagima, dok produkcija oksidanata u PMN ostaje nepromenjena. U prisustvu TNF-alfa i GM-CSF, PMN smanjuju preuzimanje makrolida za 20%, što je u vezi sa aktivacijom proteina 38 koji aktivira

protein kinazu [21]. Kumeromicinski antibiotik, novobiocin snažan je inhibitor lipopolisaharida u indukciji sekrecije citokina (TNF-alfa, IL-1, IL-6 i IL-10) iz mononuklearnih ćelija periferne krvi. Ovaj antibiotik smanjuje ekspresiju CD14 molekula na površini monocita [22].

Moksifloksacin i ciprofloksacin deluju na oba profila citokina, T-helper-1 (Th1) i Th2, bez oštećenja njihovog odnosa. Nasuprot njima, klaritromicin smanjuje ekspresiju samo IL-4 što dovodi do povećanja odnosa Th1/Th2. S obzirom da Th1 profil citokina favorizuje povlačenje infekcije, poznavanje imunomodulatornog profila antibiotika u budućnosti će omogućiti njihov racionalniji izbor [23].

### *Imunoglobulini*

Imunoglobulini su efektivni molekuli humoralnog imuniteta. Lipopolisaharid gramnegativnih bakterija indukuje poliklonalnu sintezu IgM i IgG. Ona je bila smanjena u prva tri dana, a pojačana tokom narednih deset dana od primene fosfomicina [24]. Supresija je bila delimično prevaziđena primenom solubilnih receptora za transformišući faktor rast-beta (TGF-beta). Na drugoj strani ni fosfomicin ni TGF-beta nisu inhibisali sintezu IgA antitela indukovanu lipopolisaharidom [24].

### *Ćelijska imunost*

Ćelijska imunost je važna za zaštitu od intraćelijskih patogeneza. Kasni tip preosetljivosti suprimira

cefotaksim, amikacin, mezlocilin i piperacilin. Jednu do dve nedelje posle terapije cefotaksimom i amikacinom parametri imunološke reaktivnosti se normalizuju, dok se posle primene mezlocilina ili piperacilina supresija održava i do nekoliko sedmica. Mezlocin dovodi do inhibicije proliferativne aktivnosti limfocita na konkanavalin A i lipopolisaharid [25], što je značajno za procenu brzine razvoja specifične imunološke zaštite u toku antibiotske terapije. Nekada je potrebno udružiti primenu antimikrobnih sa klasičnim imunomodulatornim lekovima [26], kako bi se postigli zadovoljavajući terapijski rezultati.

### **Zaključak**

Još uvek nema jasnog stava o stvarnom učinku antibiotika na imunološki sistem u toku lečenja. Supresija imunološkog odgovora može da bude spasonosna u slučaju nastanka hiperreakcije na mikrobnе antigene, ali i po život opasna u slučaju napredovanja infekcije. Stimulacija imunološkog odgovora pomaže u eliminaciji uzročnika, ali može da dovedu do teških oštećenja tkiva koja mogu da ugroze funkciju organa, pa i sam život. Lekari kliničari bi trebalo da se izbere za više informacija za ovo novo staro polje istraživanja, kako bi bolesnicima pružili adekvatniju terapiju.

### **Literatura**

1. Dammacco F, Halberg F, Carandente F. Antimicrobial agents as biological response modifiers (BRM) chrono-immunomodulation: an emerging relationship. *Chronobiologia* 1988; 15:25-39.
2. Korzeniowski OM. Effects of antibiotics on the mammalian immune system. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:469-78.
3. Labro MT. Antibacterial agents-phagocytes: new concepts for old in immunomodulation. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:11-21.
4. Thong YH. Immunomodulation by antimicrobial drugs. *Med Hypotheses* 1982;8:361-70.
5. Labro MT. Experimental evaluation of antibiotics as immunomodulators. *J Chemother* 1994;6:11-5.
6. Sivicki AK, Anderson DP, Dixon OW. Comparisons of nonspecific and specific immunomodulation oxolinic acid, oxytetracycline and levamisole in salmonids. *Vet Immunol Immunopathol* 1989;23:195-200.
7. Labro MT. Interaction between anti-infective agents and phagocytes. *Presse Med* 1995;24:992-8.
8. Labro MT, el Benna J, Abdelghaffar H. Modulation of human polymorphonuclear neutrophil function by macrolides: preliminary data concerning dirithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:51-64.
9. Abdelghaffar H, Vazifeh D, Labro MT. Comparison of various macrolides on stimulation of human neutrophil degranulation in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:81-93.
10. Mtairag EM, Abdelghaffar H, Duhet C, Labro MT. Role of extracellular calcium in in vitro uptake and intraphagocytic location of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1676-82.
11. Vazifeh D, Bryskier A, Labro MT. Mechanism underlying levofloxacin uptake by human polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:246-52.
12. Bernaudin F, Hathorn J, Schaufele R, Pizzo PA. In vitro effect of amphotericin B on polymorphonuclear chemotaxis and large granular lymphocytes with natural killing activity. *Pathol Biol (Paris)* 1987;37:1403-7.
13. Mtairag EM, Abdelghaffar H, Labro MT. Investigation of dirithromycin and erythromycylamine uptake by human neutrophils in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:523-36.
14. Abdelghaffar H, Mtairag EM, Labro MT. Effects dirithromycin and erythromycylamine on human neutrophil degranulation. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1548-54.
15. Abdelghaffar H, Vazifeh D, Labro MT. Erythromycin A-derived modify the functional activities of human neutrophils by altering the phospholipase D-phosphatidate phosphohydrolase transduction pathway: L-cladinose is involved both in alterations of neutrophil functions and modulation of this transduction pathway. *J Immunol* 1997;159:3995-4005.
16. Labro MT, el Benna J, Charlier N, Abdelghaffar H, Hakim J. Cefdinir (CI-983), a new oral amino-2-thiazolyl cephalosporin, inhibits human neutrophil myeloperoxidase in the extracellular medium but not the phagolysosome. *J Immunol* 1994; 152:2447-55.

17. Nielsen H. Antibiotics an human monocyte function. II. Phagocytosis and oxidative metabolism. *APMIS* 1989;97:447-51.
18. Blank M, George J, Fishman P, Levy Y, Toder V, Savion S. et al. Ciprofloxacin immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome associated with elevation of interleukin-13 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression. *Arthritis Rheum* 1998;41:224-32.
19. Labro MT. Cefodizime as a biological response modifier: a review of its in-vivo, ex-vivo and in-vitro immunomodulatory properties. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:S37-47.
20. Livingston DH, Malnagoni MA, Sonnenfeld G. Immune enhancement by tumor necrosis factor-alpha improved antibiotic efficacy after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1989;29:967-70.
21. Vazifeh D, Bryskier A, Labro MT. Effect of proinflammatory cytokines on the interplay between roxithromycin, HMR 3647, or HMR 3004 and human polymorfonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:511-21.
22. Lührmann A, Thölke J, Behn I, Schumann J, Tiegs G, Hauschildt S. Immunomodulating properties of the antibiotic novobiocin in human monocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1911-6.
23. Williams AC, Galley HF, Watt AM, Webster NR. Differential affects of three antibiotics on T helper cell cytokine expression. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:502-6.
24. Ishizaka S, Takeuchi H, Kimoto M, Kanda S, Saito S. Fosfomicin, an antibiotic, possessed TGF-beta-like immunoregulation activities. *Int J Immunopharmacol* 1998;20:765-79.
25. Roszkowski W, Ko HL, Roszkowski K, Jeljaszewicz J, Pulverer G. Antibiotics and immunomodulation: effects of cefotaxime, amikacin, mezlocillin, piperacilin and clindamycin. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1985;173:279-89.
26. Mendez-Tovar LJ, Serrano-Jaen L, Lmeida-Arvizu VM. Combined cefotaxin and amikacin for immunomodulation in the treatment of actinomycetoma resistant to conventional treatment. *Gac Med Mex* 1999;135:517-21.

### Summary

#### Introduction

*Antimicrob drugs and immune system interaction has been studied since the pioneer works of Metchnikoff. After the introduction of antibiotics in clinical practice this area has attracted little attention of investigators, because of the lack of standards. This is the reason that the studying of the influence of antibiotics on immune system is still at its beginning.*

*Aim: To point out the immunomodulatory action of some antibiotics on certain components of immune system.*

#### Methods and results

*The literature findings show that antibiotics express immunomodulatory action on some components of immune system such as fagocytes (polymorphonuclear, macrophages, monocytes), cytokines, immunoglobulines, and on cellular immunity. The principles of antibiotics action on phagocyte are the inhibition*

*of chemotaxis and oxidants production. Macrolides applied for a short time enhance the phagocytic functions while their long use leads to immunosuppression. Some cephalosporines and rifampicin in therapeutic doses inhibit the oxydative metabolism of macrophages. Tetracyclines, clindamycines, chloramphenicol and tobramycin inhibit the synthesis of superoxyd anione.*

*The action of some antibiotics on cytokine and specific antibodies is also important. Cellular immunity can be affected as well. After administration of certain antibiotics it takes 1-2 weeks to reestablish normal cellular immunity, and for other even more.*

#### Conclusion

*There is still no clear standing on real effects of antibiotics on the immune system. Clinicians should search for more information from this new-old field of investigation in order to give more adequate therapy to patients.*

**Key words:** Immunologic Factors; Anti-Bacterial Agents; Macrolides; Cephalosporins; Tetracycline; Phagocytes; Cytokines; Immunoglobulins

Rad je primljen 27. X 2006.

Prihvaćen za štampu 3. I 2007.

BIBLID.0025-8105:(2009):LXII:7-8:327-330.