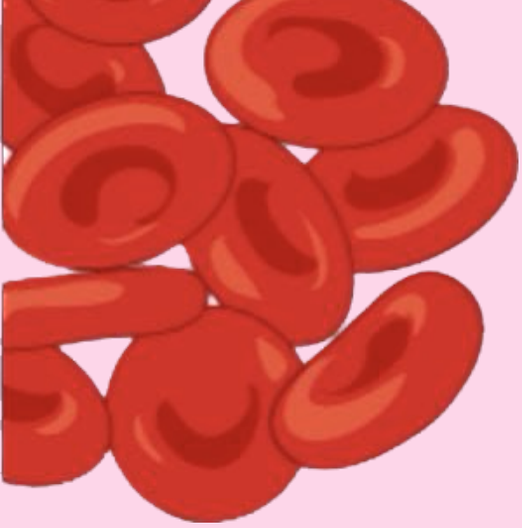


HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

-HAYAT BATCH-

SUBJECT : *Pharmacology*

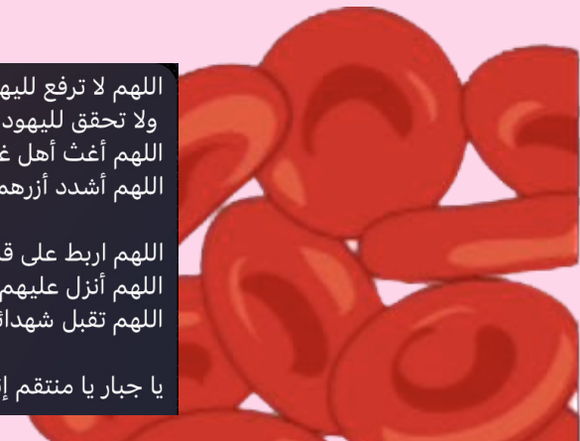
LEC NO. : *7*

DONE BY : *Raneem Azzam*

اللهم لا ترفع لليهود في القدس رايه
ولا تحقق لليهود في غزّة غايه
اللهم أغث أهل غزّة
اللهم أشدد أزرهم

اللهم اربط على قلوبهم
اللهم أنزل عليهم دفئا وسلاما وأمنا وأمانا
اللهم تقبل شهدائهم واشف مرضاهم وداوي جرحاهم

يا جبار يا منتقم إنتقم لعبادك الضعفاء أنت حسبهم وناصرهم ومعينهم يا الله



modification يعني modulator من اسمها
immune system لل

الادوية اللي بنستخدمها
- IMMUNOSTIMULANTS
- IMMUNOSUPPRESSANTS

IMMUNOMODULATORS

The Immune System:

- The immune system protects the body from invading pathogens & eliminates disease, while still capable of recognizing and toleratating "self" antigens.

Components of Immune System:

I. Innate (Natural): خط الدفاع الاول

- **Physical** → skin, mucus membrane (epithelial barrier)
- **Biochemical** → complement, lysozymes, epithelial natural antibodies.
- **Cellular** → macrophages, neutrophils.

II. Adaptive (Acquired): 2nd line defense if innate immune response is inadequate

- **Humoral immunity**: → B-lymphocytes (يتطلع) → Ig antibodies → eliminate extracellular microbes & toxins.
- **Cell Mediated immunity:** → T-lymphocytes (Kill bacteria, tumor cell & virus infected cell) → eliminate intracellular microbes.

Major Steps in Immune Responses:

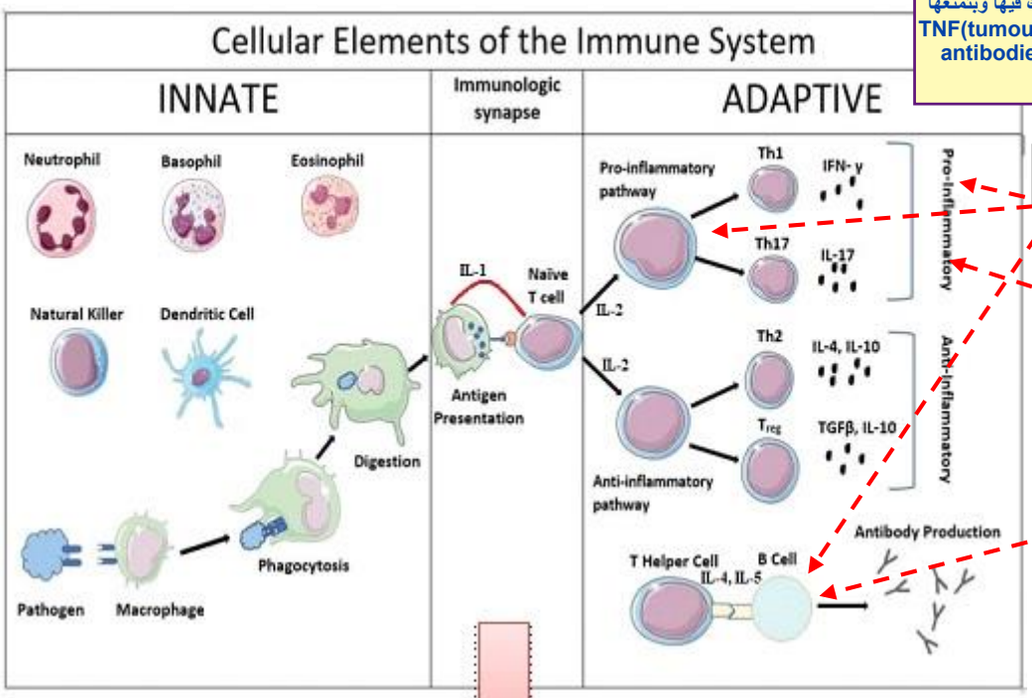
The immune activation cascade can be described as a **three-signal model**

1. **Signal 1:** Antigen-presenting cell (APC) → antigen presentation on its surface & IL-1 production → T-cell triggering at the CD3 receptor complex. [Signal 1 alone is insufficient for T-cell activation].
2. **Signal 2 (costimulation):** CD80 and CD86 on the surface of APCs → engage CD28 on T cells.

→ activate the intracellular calcium-calcineurin pathway → activation of nuclear factor of activated T cells (NFAT) → ↑↑ the production of IL-2and other cytokines. [calcineurin is a protein – NFAT is a specific T-cell transcriptional factor]

3. **Signal 3:** IL-2 binds to the IL-2 receptor on the surface of other T cells → activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) → Lymphocyte proliferation & differentiation.

ادوية بتشتغل على السايتوكينز بتمسك فيها وبتمنعها تشتغل زي TNF(tumour necrosis factor) احد السايتوكينز الي بتطلع وبعطي antibodies بمسكها ويمنع شغلها



Corticosteroids

TNF binding Abs

B-cell receptor blockers

اعطيه بلوكير تمنع تكوين الab

*يعني هون اذا منتبهه احنا بنعطي بلوكر تسكرلي ال pathway

T-cell receptor blockers

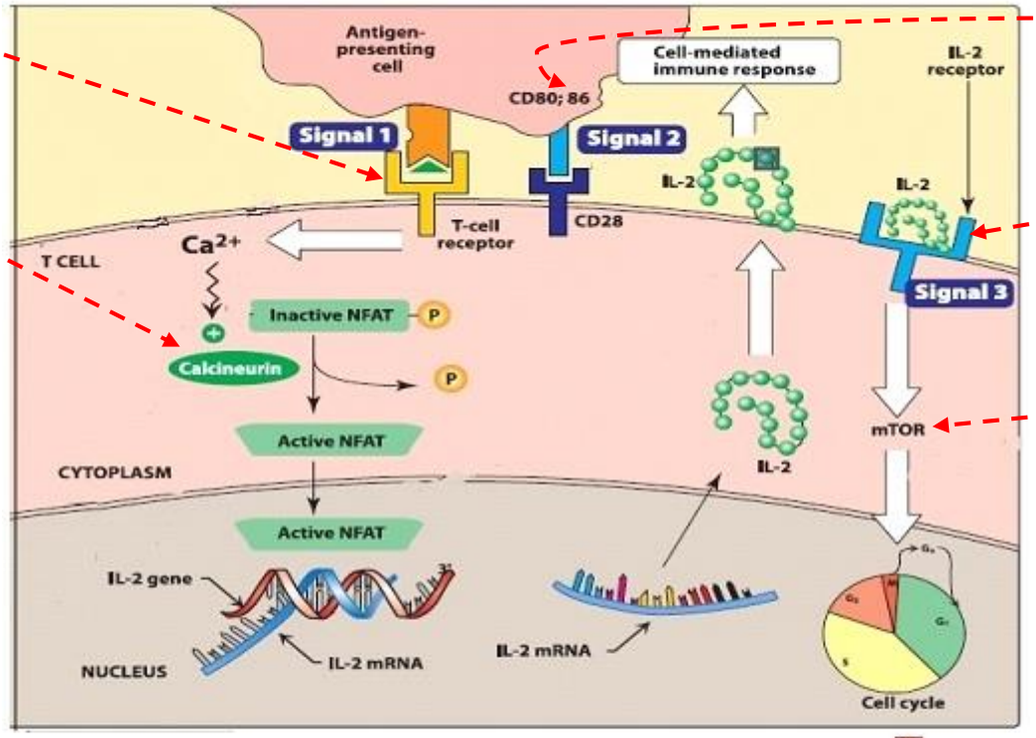
البداية بتيجي من عندها

APC receptor blockers

Calcineurin pathway inhibitors

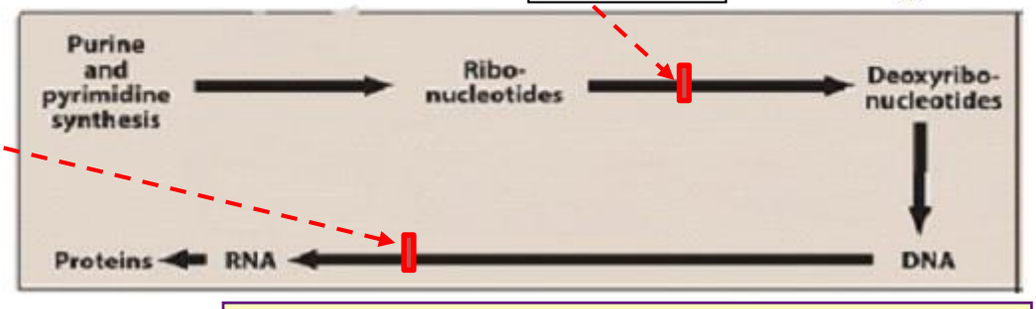
IL-2 receptor blockers

mTOR signal inhibitors



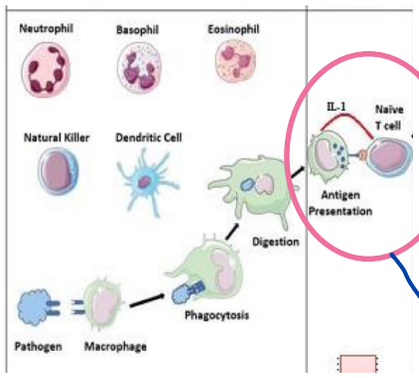
Antifolate

Alkylating agents

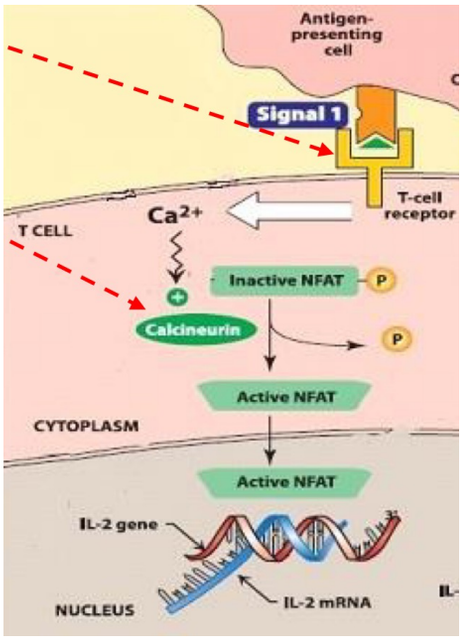


هاي في حالة دخلت الخلية في s cell cycle بعطي ادوية تمنع تصنيع ال DNA (مكونات ال dna !
Sugar, nitrogen base , phosphate)
من ضمن ال NB يا pyrimidine، purine) هون بمنع تكوينهم ف بمنع تكوين ال nucleic acid
برضو ال nucleic acid بصنع بروتين ف أنا بمنع هاي المرحلة برضو

*رح نحكي عن خطوات تكوين ال سايتوكاينز
- بتبلش الmacrophages تعمل phagocytosis للجسم الغريب ،وتبلش تعمل presentation على سطحها عشان ،، ال T-lymphocyte يصيرلها activation وتطلع سايتوكاينز حتى شو تعمل ال سايتوكاينز؟ تعمل تنشيط لمختلف ال T-lymphocyte اكثر عشان تطلع mediatorانا بحاجتها زي 1L-1،...



-نفس الحكي بصير ل B-lymphocytes حتى تطلع antibody

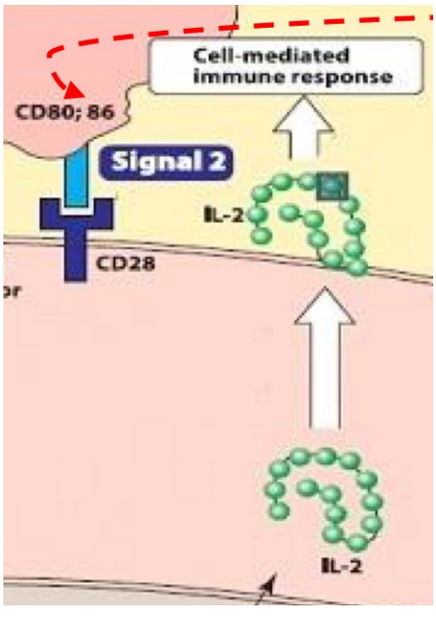


كيف بتصير هاي عملية ال activation،...،عن طريق ٣خطوات :
١)بتعمل present antigen على سطحها +1L-1 بعملو تنشيط ل T cell receptors بسموه CD3 بس هاد التنشيط غير كافي انو يحفز ال t-lymphocyte ،ف ببلش signals 2 انو يحصل (خطوة ٢)
٢) ال antigen presenting cell عندها كمان CD80 و CD86 ،، بصيرلهم ارتباط مع receptor موجود على ال lymphocyte اسمها CD28

*هيك بدا عندي من signals 1+2 يزودو ال activation of T-lymphocyte،طب شو بعملو ل t-lymphocyte؟؟

رح يبلشو يشتغلو على Endogenous Pathway واحد منهم هو الca calcineurin pathways،في وجود الca بصير تحفيز لل calcineurin(هو بروتين الو وظيفة في الخلية)،، طيب هاد ال calcineurin شو بعمل على T-lymphocyte؟ببلش يشتغل على ال transcription factor (اختصاره NFAT) بروح وبعمل transcription للجين،(يروح ع النواة ويرتبط مع الجين المسؤول عن تصنيع IL-2-،ويحفز انتاج هاد الانترلوكين)بعد ما نصنع IL 2 ببلش يطلع برا الخلية و يروح ل another T lymphocytes عندها receptor ويعملها activation عن طريق endogenous proteins

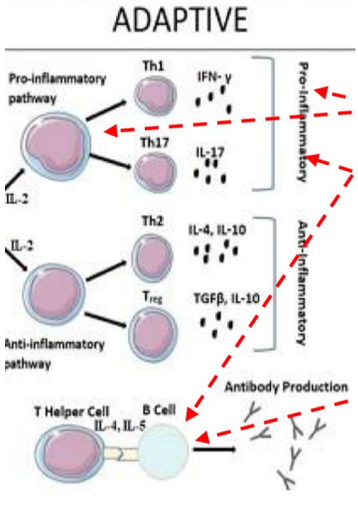
mTOR



3. **Signal 3:** IL-2 binds to the IL-2 receptor on the surface of other T cells → activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) → Lymphocyte proliferation & differentiation.

سبب التسمية
اكتشافو شو بعمل

بعد ما يصير تحفيز لل mTOR ببلش يدخل على النواة ويخليها تدخل فيه S cell cycle بعد ما كانت في حالة rest



هاي جون جبار في activation كتير وانقسامات و انتاج ....

Abnormal Immune Responses

I. Hypersensitivity:

- Immediate hypersensitivity (Type-I, Type-II, Type-III): usually Ig-mediated.
- Delayed hypersensitivity (Type IV): cell-mediated

الوجيه

II. Autoimmune diseases:

هسا انا في حالة ال autoimmune disease بدي عالج الموضوع ب أدوية تقلل المناعة او تحفز المناعة؟تقلل المناعة حتى تقلل من الهجوم على انسجة الجسم

- Activation of self-reactive T and B lymphocytes → cell-mediated or humoral immune responses against self-antigens e.g. Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), multiple sclerosis (MS), etc....

لوهاد الهجوم في ال joints جيبل اعراض بلش يهاجم ونتيجة الهجوم صار فيه مشاكل في tissue

III. Immunodeficiency diseases:

هون العكس في نقص في جهاز المناعة مش قادر يقوم في وظيفته

- These are diseases resulting from inadequate function in the immune system → ↑ susceptibility to infections and prolonged duration & severity of disease.

هو الدواء راح يكون محفز ولا مثبط؟ رح يكون محفز

- Immunodeficiency diseases may be either congenital or secondary to bacterial or viral infections (AIDS) or drug treatment.

Drugs Acting on the Immune System:

- They are used for treatment of abnormal immune responses.
- They are classified into: I. Immunosuppressants II. Immunostimulants

مثبطات المناعة

IMMUNOSUPPRESSANTS

هرمون في الجسم

I. Corticosteroids: methylprednisolone & dexamethasone.

Immunosuppressive mechanism:

بشتغل على

1. Inhibition of T-cell function: ↓ release of cytokines (interleukins and TNF-α).

بشتغل على

2. Inhibition of B-cell function: ↓ antibodies production.

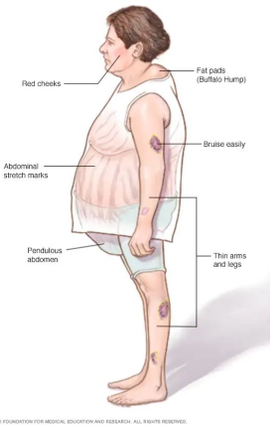
بشتغل على

3. Inhibition of inflammatory process: ↓ cell adhesion, migration, chemotaxis, inflammatory mediators.

cell زي Neutrophil+wbc

*القصد من تقلل هو تثبط

Cushing
ومنها حدبة دهنية بين الكتفين واستدارة شكل الوجه وظهور علامات تمدد وردية أو أرجوانية على الجلد



Immunosuppressive uses:

1. Organ transplant. اكيه هون جسمي نورمال بس بدي ازرعوا جسم غريب ،ف محتاج اقلل عشان ما يصير رفض مناعي
2. Autoimmune disease. → حكيا فوق

Adverse effects:

1. Increase risk of infections local or systematic لخط الدفاع عندي سواء inhibition عشان بعمل
2. Iatrogenic Cushing (Moon face, ↑ abdominal fat, Buffalo hump, thin arms & legs)
3. Hyperglycemia ممكن يدخل المريض في سكري
4. salt and water retention 5. Osteoporosis هشاشة العظام 6. Cataract مياه بَيْضاء

هاي المشكلة بتكون لما المريض يكون عنده tumour ويبلش يصنع corticosteroid كثير ف بسمي الحالة Cushing syndrome
كلمة iatrogenic معناها أنت ك كتور تسببت فيها

II. Drugs acting on immunophilins: → immunophilins are endogenous proteins that are found in various cell types, including immune cells.

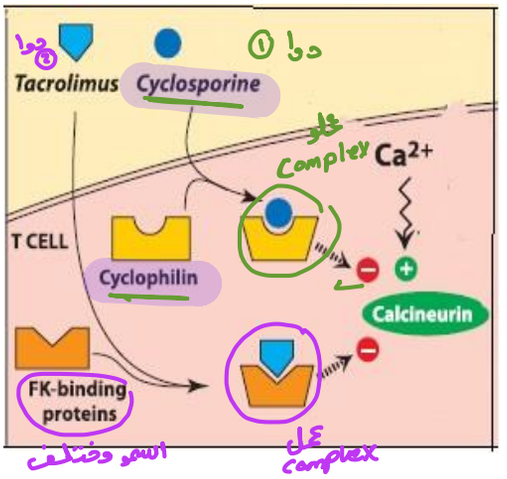
2 pathways A+B

زيادة They play important roles in regulating immune responses and are involved in processes such as T cell activation and cytokine production.

A. Calcineurins inhibitors: Cyclosporine- tacrolimus

1- Cyclosporine (ciclosporin):

Mechanism of action: بيشتغلوا في طريقة indirect بعد ما يعمل complex،هذا ال complex بروح يعمل inhibition



- Binds to an immunophilin (cyclophilin) → a complex → inhibits calcineurin → ↓cytokines (e.g. IL-2) production by T lymphocytes.

تنبيه من الدكتور ممكن تنكتب بـ (لا يلي i) و ممكن اخرجها ع اولا (للإمتحان)

بالنهاية صنعت تصنيعها

Adverse Effects: بتنزيد لو اخذ المريض ج

1. Nephrotoxicity (↑ with CYP450 inhibitors) علاقة مميزة
2. Hepatotoxicity
3. Hypertension 4. Hyperglycemia 5. Hyperkalemia 6. Gum Hypertrophy

Uses:

1. Organ & bone marrow transplantation.
2. Autoimmune diseases
3. Bronchial Asthma → حتى كل الحالات

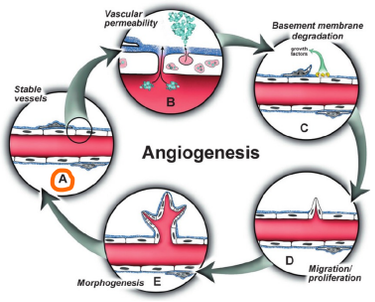
2. Tacrolimus

Mechanism of action & adverse Effects: similar to cyclosporine (but binds to an immunophilin, FK-binding protein (FKBP). هاد المختلف عنو

Uses:

* 1. Organ transplantation. * 2. Skin disorders (Atopic dermatitis - Psoriasis).

امراض جلدية خاصة في جهاز المناعة



الـ pathway الثاني

B. Proliferative (mTOR) signal inhibitors: Sirolimus

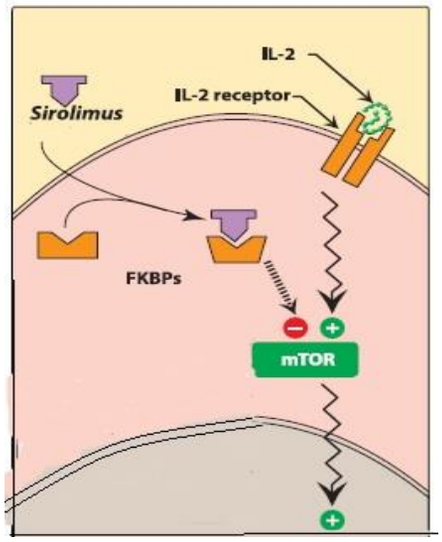
Mechanism of action:

- Binds to FKBP → a complex → blocks mTOR3 → ↓ cell proliferation & angiogenesis.

بتجمع لنفسها BV

Adverse Effects:

1. Bone marrow depression. ممكن يعمل ← Plastic anaemia, thrombocytopenia
3. Hypertriglyceridemia. يزود الـ lipid في الدم
4. Headache.
2. Hepatotoxic.



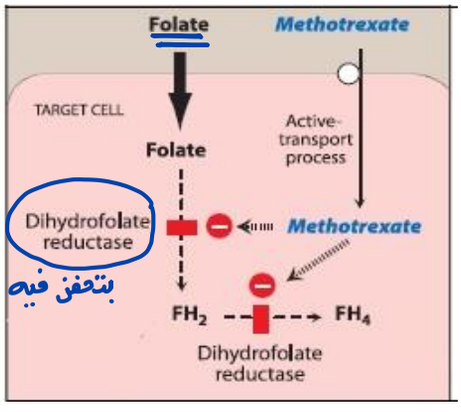
Uses:

1. Solid organ & bone marrow transplantation.
2. Dermatological disorders.
3. Sirolimus eluting stent: prevent restenosis by its antiproliferative effect.

لما باجي اركب للعيان شبكة ممكن تصير مشكلة وتلزق ال thrombus فيها،، هون من ضمن المشاكل أنها تحفز ec على proliferation ف ببلش يزيد فممكن يقفل الشبكة دي بعد ما ركبتها،، طيب كيف بحلو هاي مشكلة عن طريق أنهم يدهنو الشبكة بهذا الدواء بحيث يمنع ال proliferation للec اطول فترة ممكنة

3IV. Cytostatic agents

- Cytotoxic agents inhibit cell division and used in the treatment of malignant diseases.
- In immunotherapy, they are used in smaller doses → inhibit the proliferation of both T cells and B cells (cytostatic).



A. Antifolate pathway: Methotrexate

هون بشتغل على خلايا الجسم ،خلايا البكتيريا والباراسايت بيتصنع من الفوليت

Mechanism of action:

It inhibits dihydrofolate reductase (DHFR) enzyme → ↓ activation of folic acid to tetrahydrofolic acid → block purine and pyrimidine synthesis → inhibition of cell division (with greater effect on lymphocytes).

طب ب ايش محتاجه ؟ كان يدخل في صناعة purine, and pyrimidine

Clinical uses:

1. Cancer chemotherapy: effective for a number of cancers.
2. Autoimmune diseases

   [Folic acid 5 mg must be given 24h after methotrexate dose to compensate for folic acid deficiency and prevent bone marrow suppression].

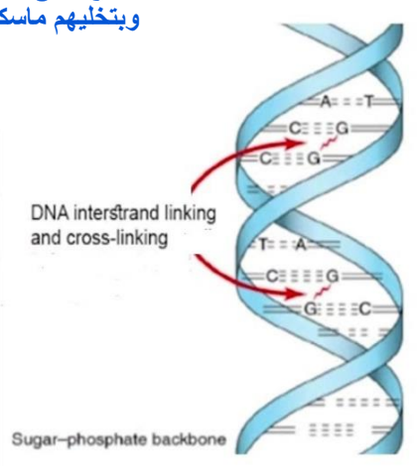
Adverse effects:

1. Hepatotoxicity is the most common (monitoring liver functions is essential)
2. General adverse effects of cytotoxic agents:
   - bone marrow suppression
   - Immunosuppression → ↑ infections.
   - GIT: vomiting, diarrhea and ulcers.
   - Hair loss.
   - Teratogenicity
   - Hyperuricaemia high level of uric acid in the blood

B. Alkylating agents: Cyclophosphamide

Mechanism of action:

cross links DNA → inhibits cell replication → inhibits T cell & B cell function.



Uses:

1. Autoimmune diseases.
2. Cancer chemotherapy

Adverse Effects:

1. Hemorrhagic cystitis. Inflammation in urinary bladder
2. Adverse effects of cytotoxic drugs: e.g., bone marrow depression….

* احفظ ال mechanism + uses+ name for drug

هسه هون ال receptor جزئين، في جزء خارجي ← mabs
داخلي ← nibs
*حسب ب انو جزء بمسك منحط المقطع

V. Monoclonal antibodies (mabs, nibs) and immunoglobulin-based agents:

1. APC receptor directed antibodies:

Abatacept: binds to APC receptors (CD80 & CD86)

2. T-cell receptor directed antibodies:

Muromonab-CD3: binding the T-cell receptor (CD3) → ↓ T-cell activation & proliferation.

3. IL-2 receptor directed antibodies:

Basiliximab: binds to the IL-2 receptor of T-cells (CD25).

In Rheumatoid Arthritis

احد ال autoimmune disease

4. B-cell receptor directed antibodies:

Rituximab: binds to the B-cell receptor (CD20) → ↓ B- cell activation & proliferation.

5. TNF binding antibodies:

Infliximab & adalimumab: bind to TNF-α → ↓ induction of IL-1 and IL-6 synthesis.

In Renal Transplant

IMMUNOSTIMULANTS

Types of Immunostimulants:

- Colony stimulating factors
- Interleukins
- Interferons
- Bacterial vaccines
- Viral vaccine → زي كورونا

+ لحين بعطي

Drug	Mechanism	Indications
1. (GM-CSF) Granulocyte/macrophage colony stimulating factor	stimulate myelopoiesis in granulocyte-macrophage + megakaryocytic + erythroid pathways (بتحفز ال BM)	- Neutropenia (بعد دوا معين او كانسر) - Aplastic anemia, - after bone marrow transplantation (to stimulate stem cells).
2. (G-CSF) Granulocyte colony stimulating factor	stimulates maturation of immature neutrophils (فقط)	- Neutropenia due to cancer chemotherapy (في حالات ال Aplastic Anemia عالج ينخفض)
3. Aldesleukin (IL-2)	- T cell proliferation. - TH, NK cell activation	- Malignant Melanoma. - Renal cell carcinoma.
4. Oprelvekin (IL-11)	stimulate growth of megakaryocytes to form mature platelets	- Thrombocytopenia
5. Interferons (يشتغل على الخطوات)	- Bind to specific cell membrane receptors → inhibition of viral penetration, replication & release. - ↑ macrophages activity - ↑ T cells Proliferation.	- **H**epatitis B & C. - **H**IV infection (AIDs). - **H**airy cell leukemia.

(الو اكثر من Line)

(خاص)