

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

А.С.Симбирцев

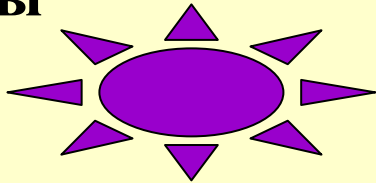
**ГосНИИ особо чистых биопрепаратов
ФМБА России, Санкт-Петербург**

ФУНКЦИИ ЦИТОКИНОВ

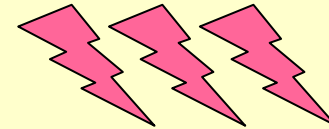
- 1. РЕГУЛЯЦИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА, ЗАКЛАДКИ И РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**
- 2. РЕГУЛЯЦИЯ ОТДЕЛЬНЫХ НОРМАЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ**
- 3. РЕГУЛЯЦИИ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА НА МЕСТНОМ И СИСТЕМНОМ УРОВНЕ**
- 4. РЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ**
- 5. ФОРМИРОВАНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ, АУТОИММУННЫХ И ИНЫХ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**
- 6. РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННЫХ ТКАНЕЙ**

РАСПОЗНАВАНИЕ ПАТОГЕНОВ РЕЦЕПТОРАМИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Патогены



Эндогенные молекулы



**Патоген-ассоциированные
молекулярные структуры
(PAMP)**



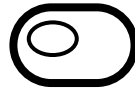
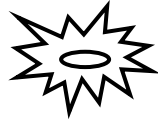
**Danger-associated molecular
patterns (DAMP)**



Паттерн распознающие рецепторы (PRR):

- 1. Растворимые (система комплемента)**
- 2. Мембранные (Толл-подобные рецепторы)**
- 3. Внутриклеточные (NOD)**

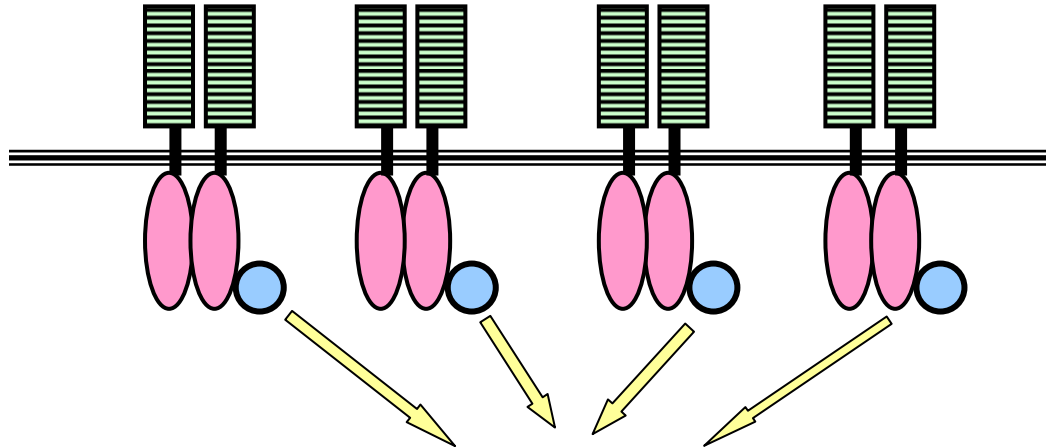
Вирусы Бактерии Грибы Простейшие



Основные типы патогенов,
имеющие разные PAMP



Специфичные для различных
PAMP внеклеточные домены TLR



Гомологичные внутриклеточные
TIR домены, ассоциированные
с одинаковой адапторной
молекулой MyD88

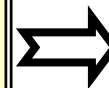
IRAK4

TRAF6

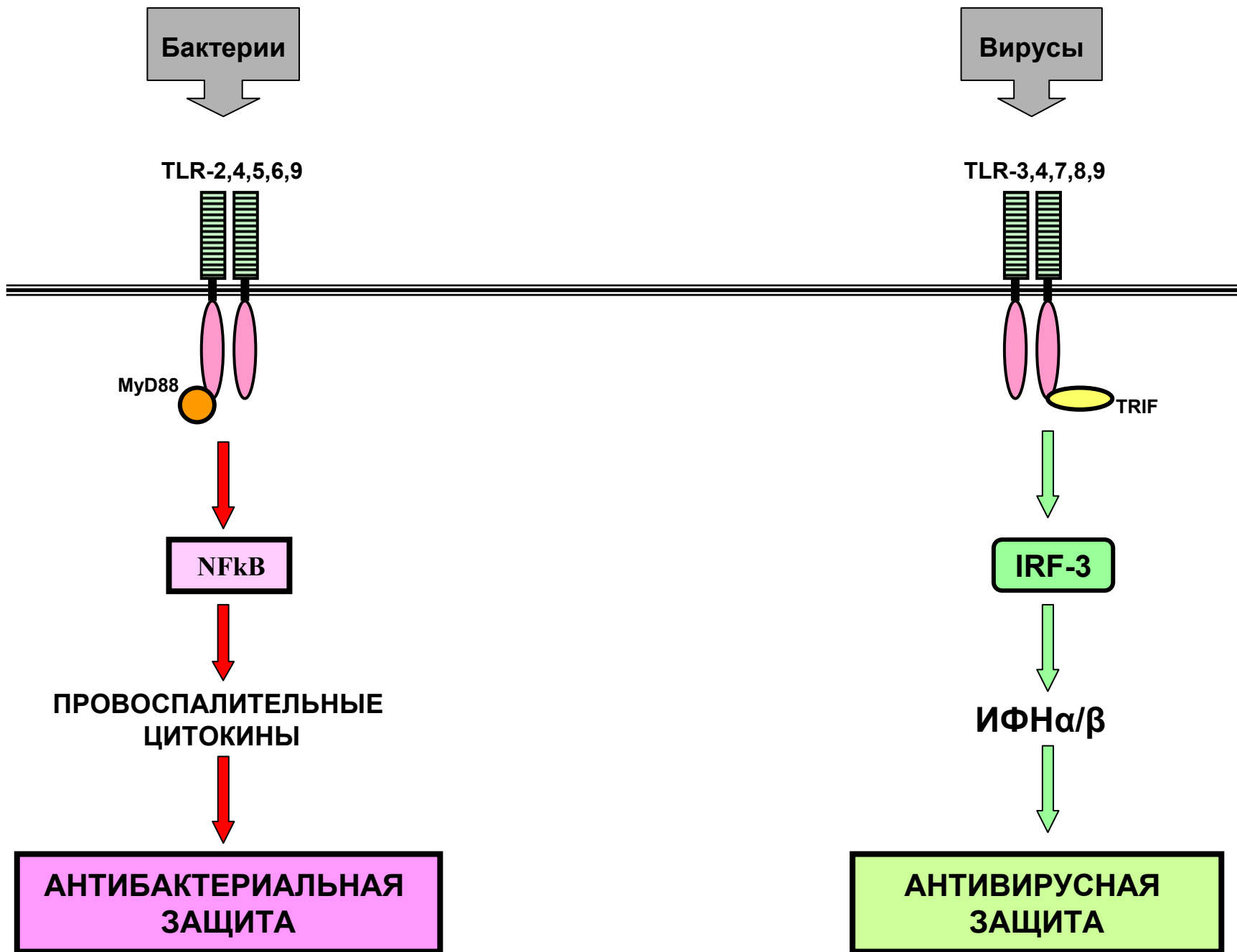
NFkB

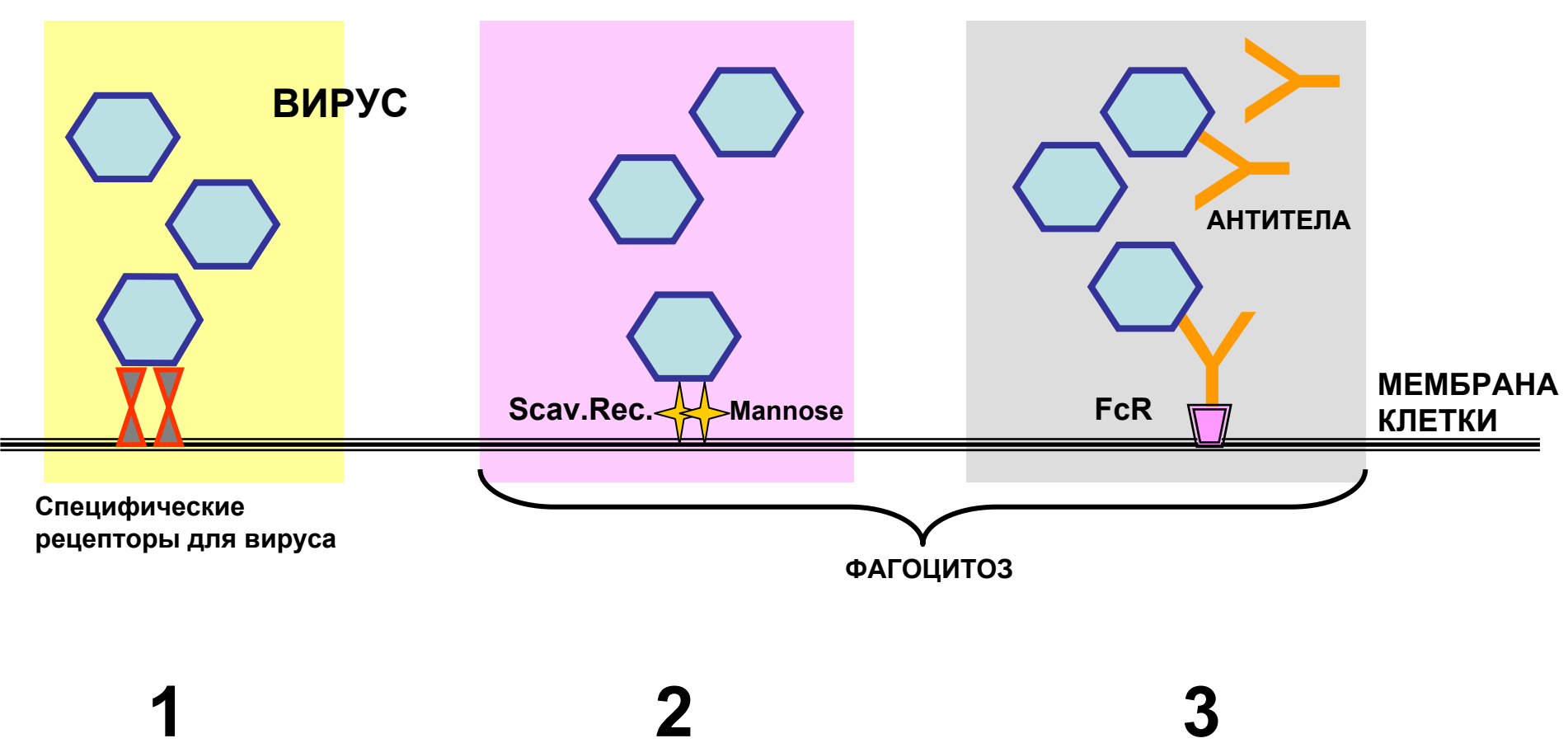
Однотипный для всех TLR
сигнальный путь активации
воспаления

Экспрессия генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, NO-синтазы, металлопротеиназ, антимикробных пептидов, простагландинов, активация эндотелия, усиление фагоцитоза и продукции свободных форм кислорода



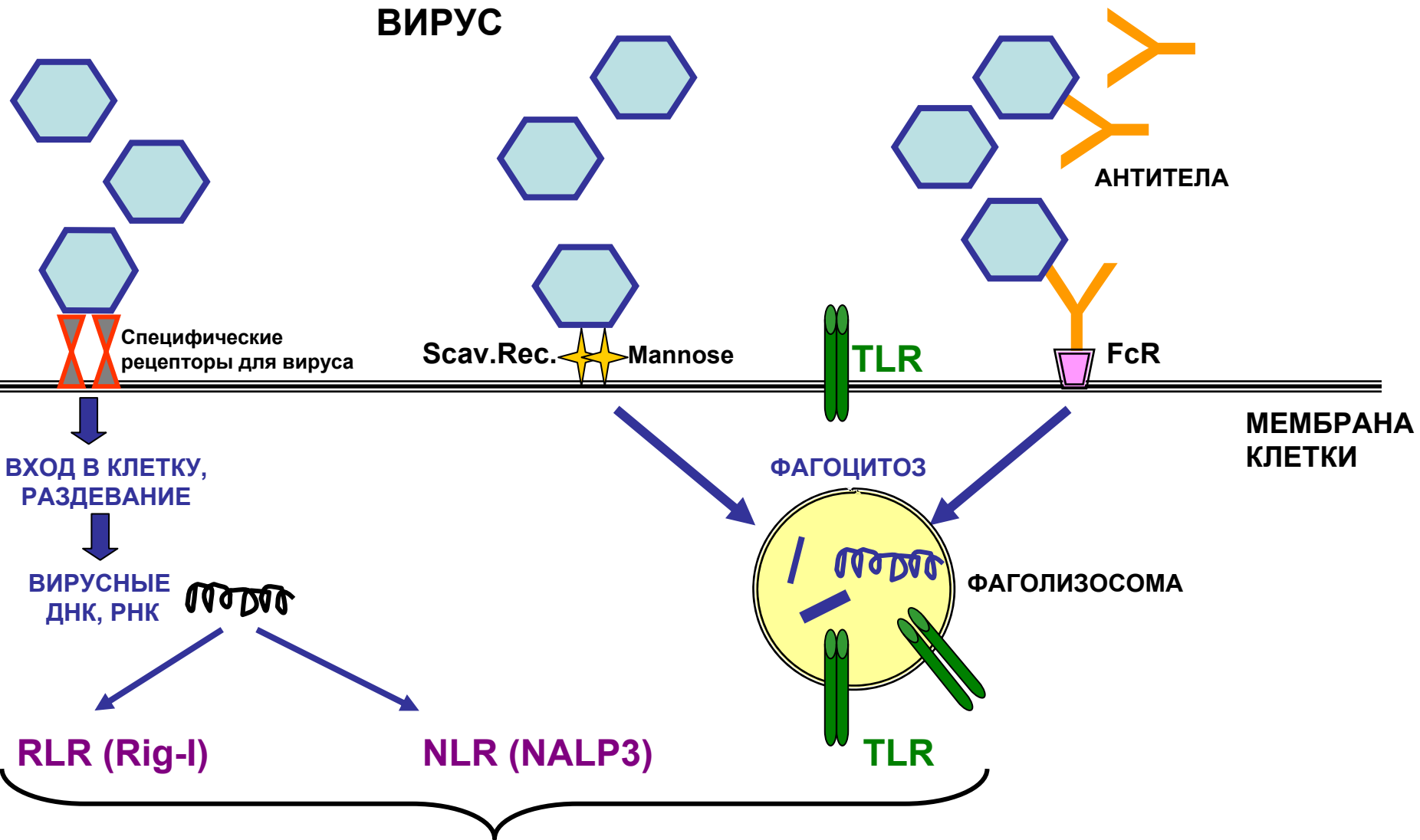
ВОСПАЛЕНИЕ





ТРИ ОСНОВНЫХ СПОСОБА ПОПАДАНИЯ ВИРУСОВ В КЛЕТКИ

ВИРУС



АКТИВАЦИОННЫЙ СИГНАЛ
СИНТЕЗ ИНТЕРФЕРОНА И
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

RNA viruses

Paramyxoviridae
Sendai virus
Newcastle disease virus

Orthomyxoviridae
Influenza virus

Rhabdoviridae
Vesicular stomatitis virus

Flaviviridae
Japanese encephalitis virus
Hepatitis C virus

Flaviviridae
West Nile virus
Dengue virus

Reoviridae
Reovirus

Picornaviridae
EMCV
Theiler's virus
Mengo virus

Short dsRNA



5' Triphosphate
ssRNA



Long dsRNA

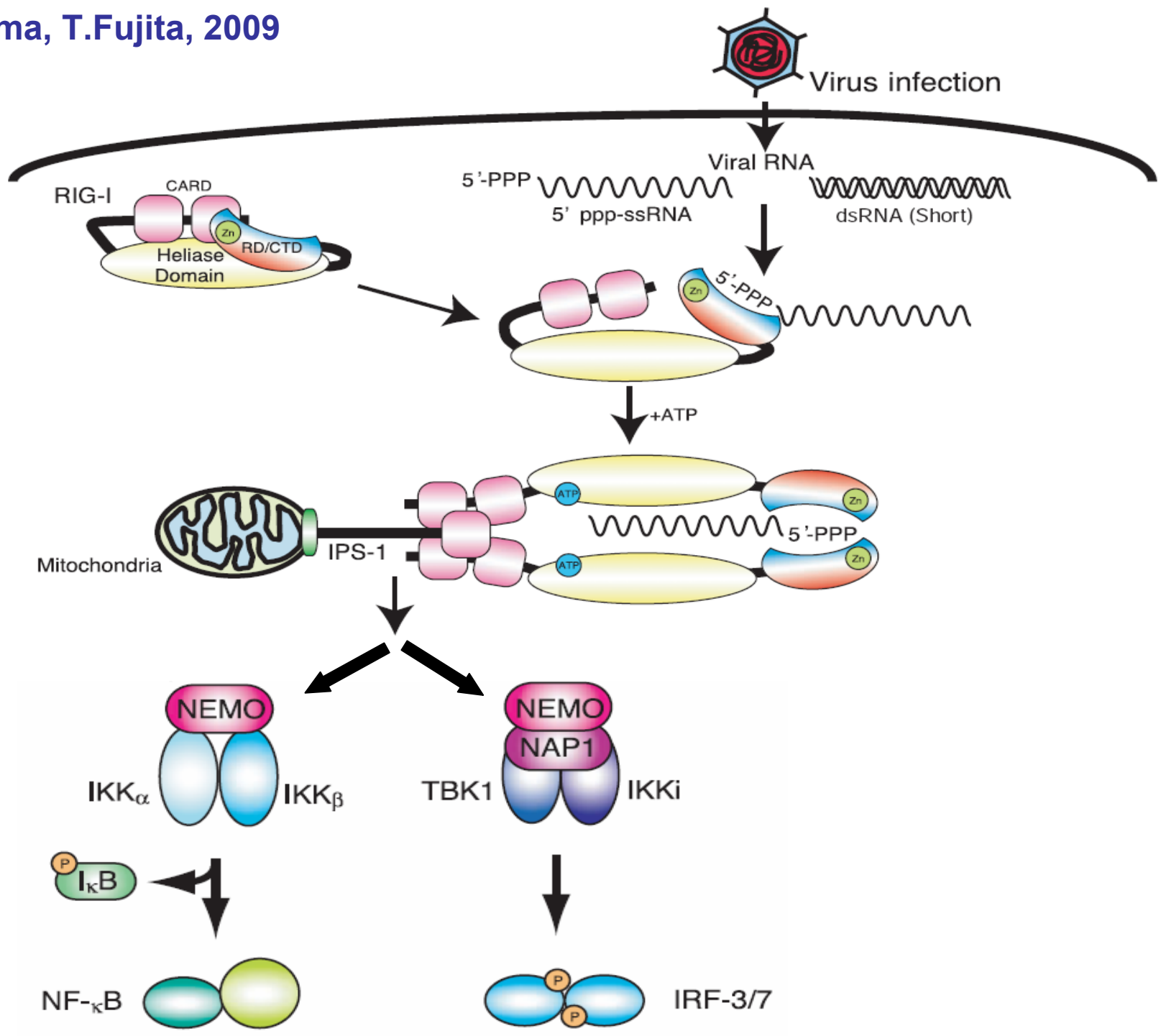


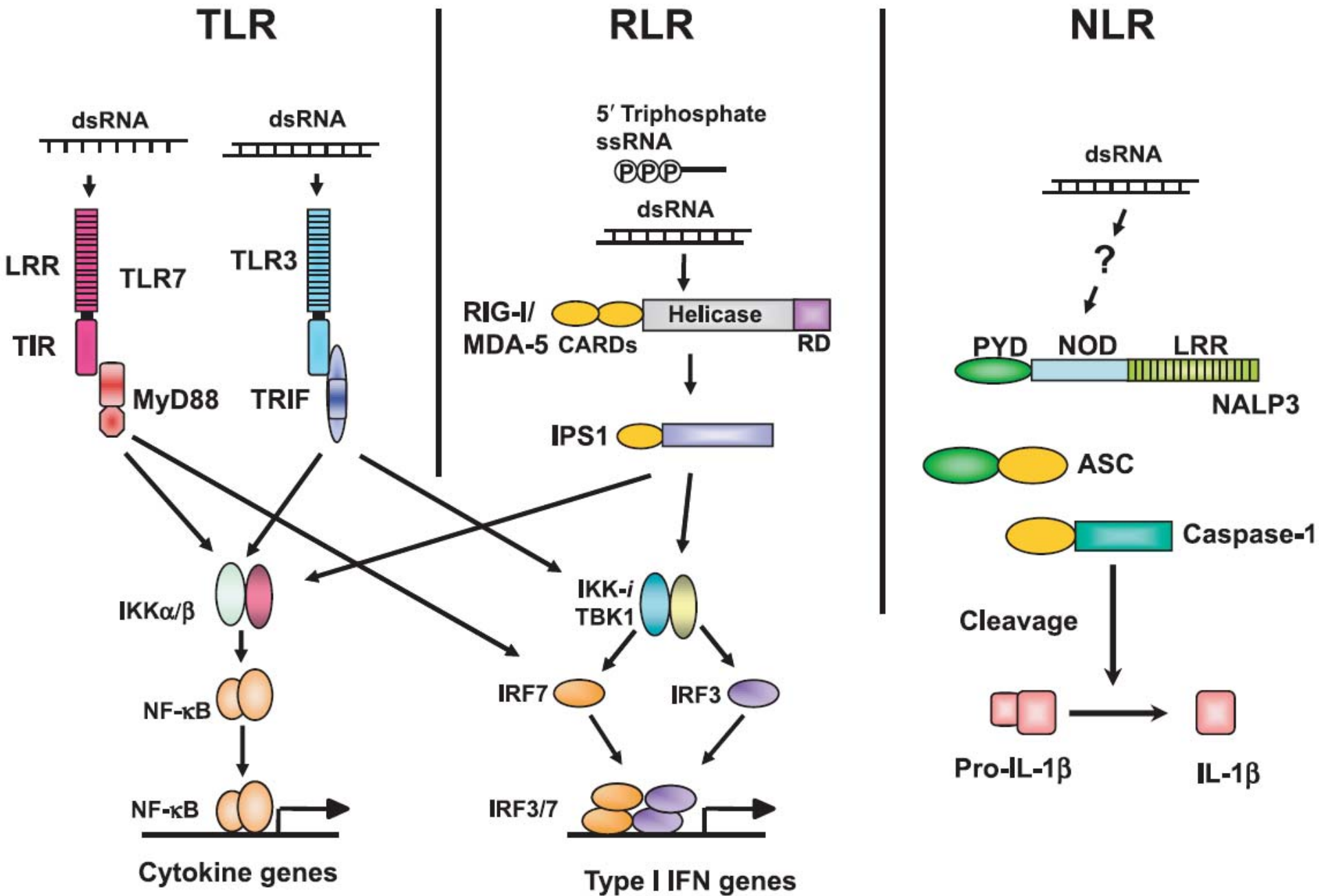
RIG-I

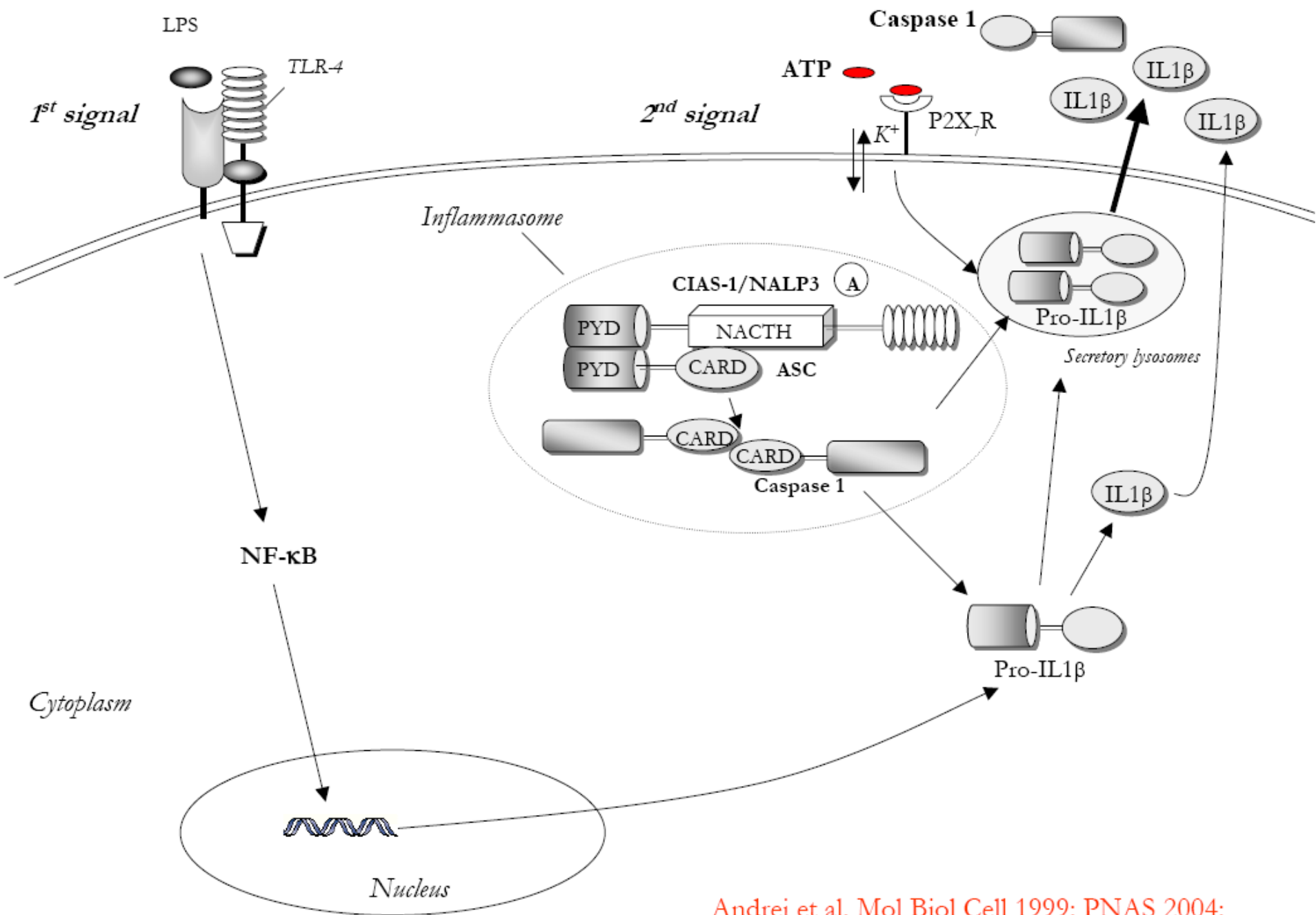


MDA5



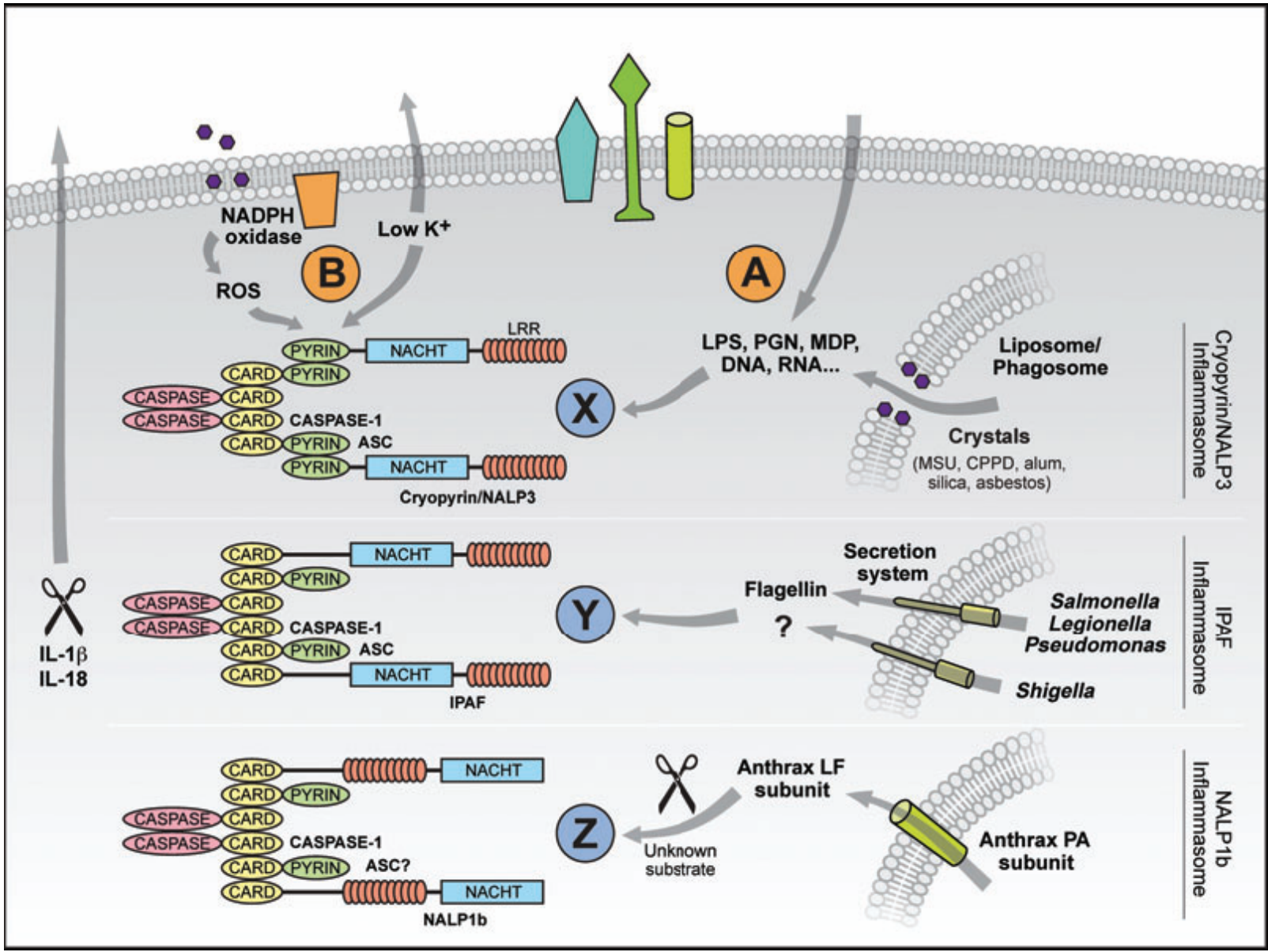






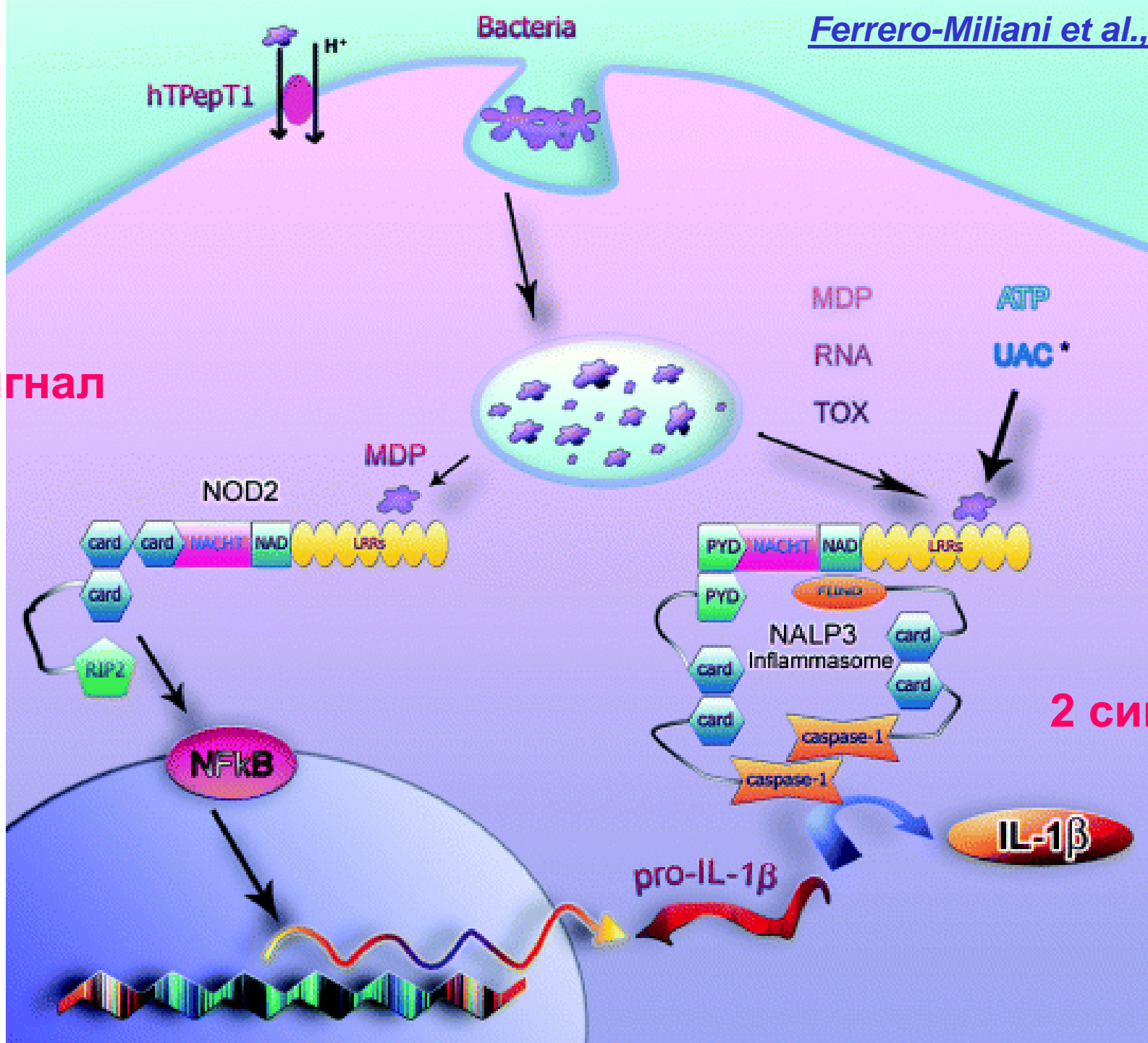
Andrei et al, Mol Biol Cell 1999; PNAS 2004;
 Carta et al, Blood, 2006; Mariathasan, Science 2006

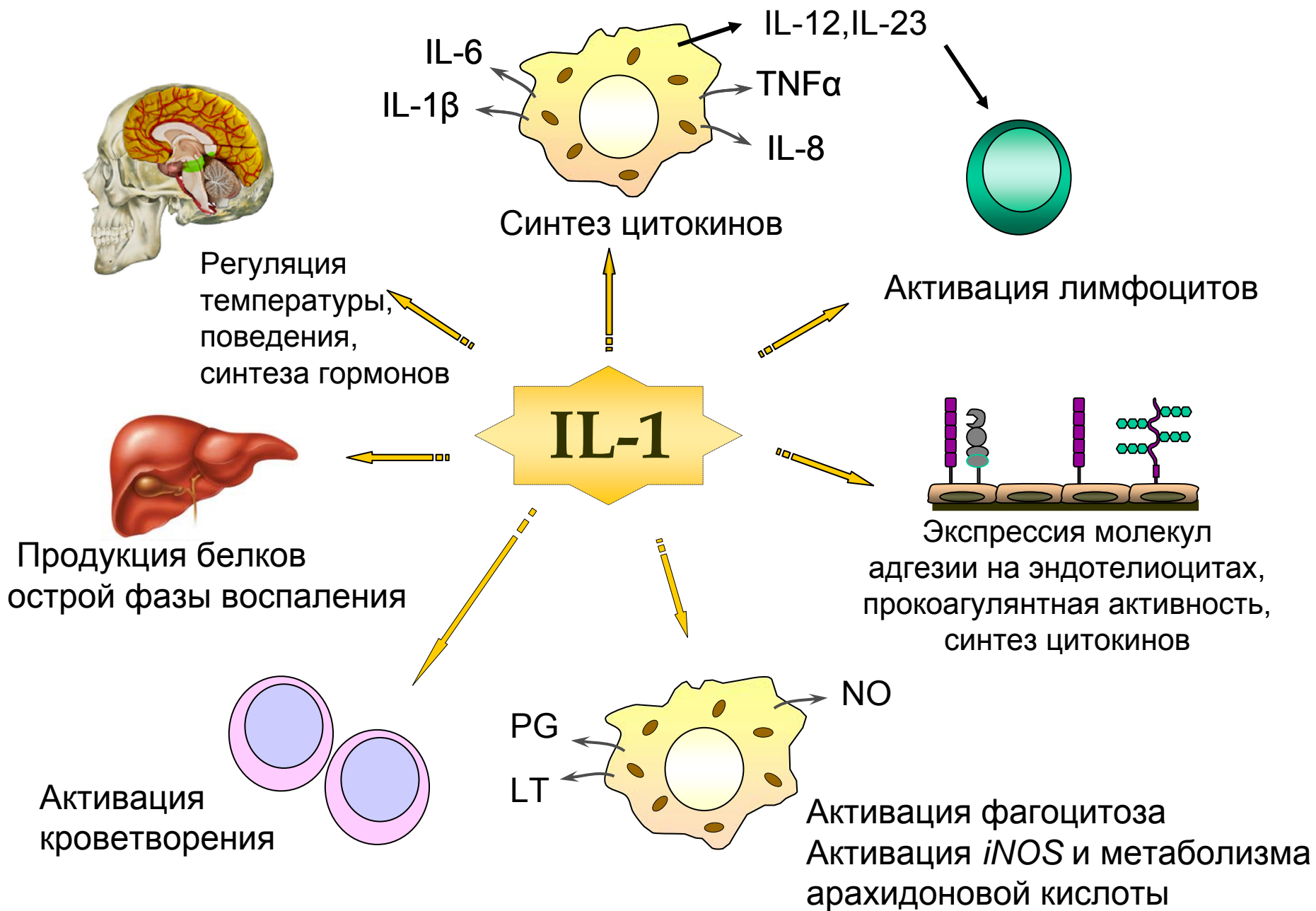
ИЗВЕСТНЫЕ ТИПЫ ИНФЛАМАСОМ (Lamkanfi, Dixit., 2009)



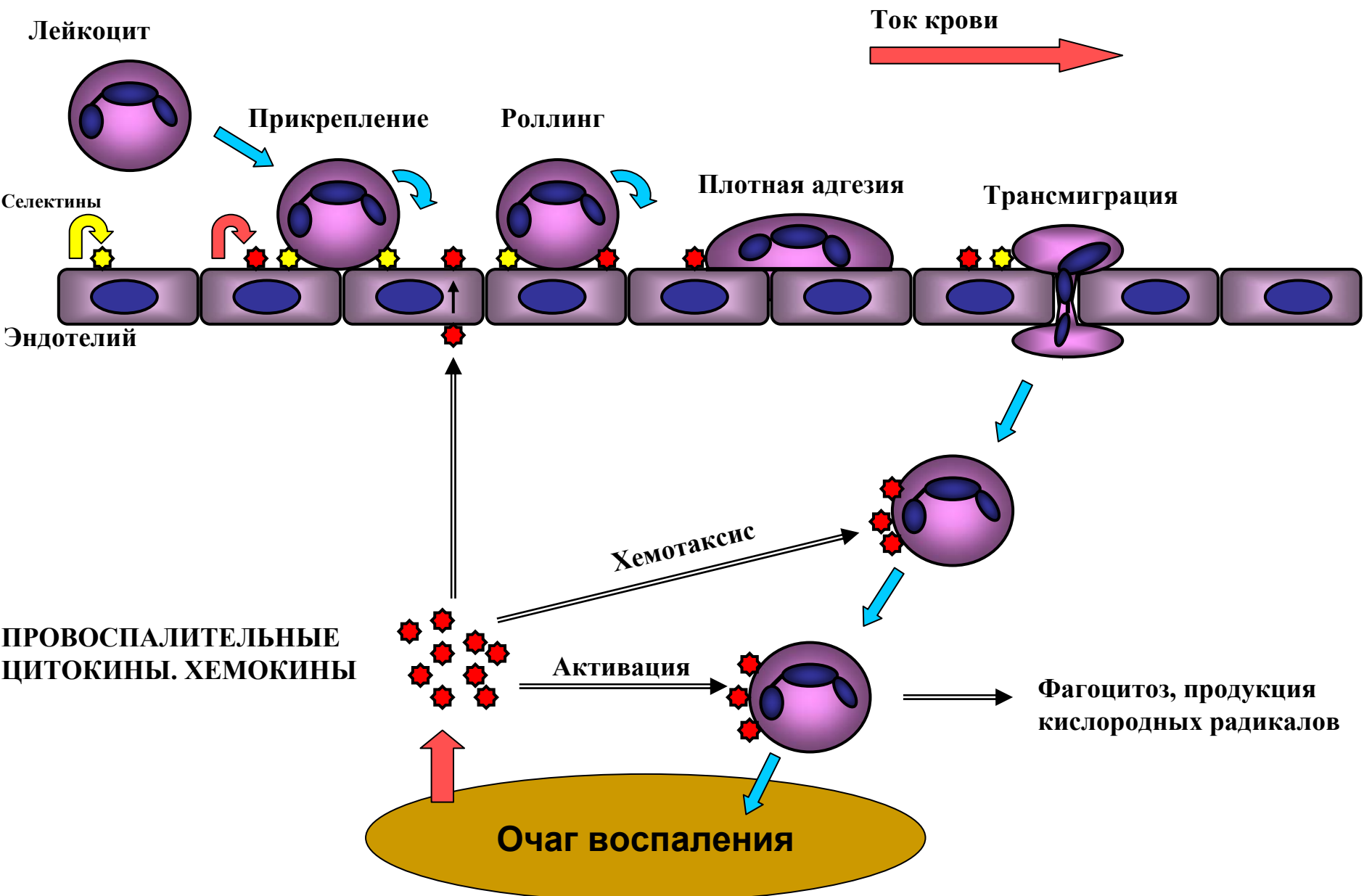
1 сигнал

2 сигнал





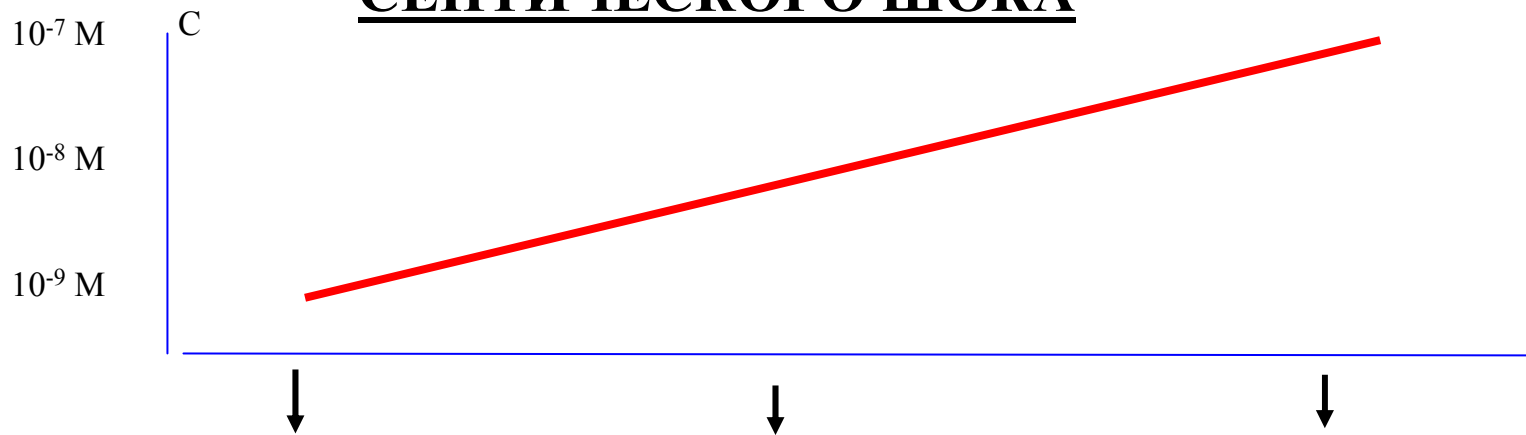
РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В МИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ ИЗ СОСУДИСТОГО РУСЛА В ОЧАГ ВОСПАЛЕНИЯ



РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ (ОСТРО-ФАЗОВОГО ОТВЕТА) НА УРОВНЕ ОРГАНИЗМА

Мишени действия цитокинов	Основные проявления биологического действия цитокинов	Цитокины	Биологический смысл
ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА	Изменения поведения. Индукция медленно-волнового сна. Снижение аппетита.	ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО	Снижение затрат энергии для наиболее полного обеспечения протекания защитных реакций
ГИПОТАЛАМУС -ГИПОФИЗ	Лихорадочная реакция. Изменение синтеза гормонов и рилизинг-факторов	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО, ИФНа	Повышение температуры для подавления размножения бактерий и активации пролиферации лимфоцитов
ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА	Изменение уровней стероидных и других гормонов	ИЛ-1, ИЛ-11, ИЛ-18, ФНО	Мобилизация энергетических запасов. Отрицательная обратная связь для прекращения гиперпродукции цитокинов
ПЕЧЕНЬ	Увеличение синтеза остро-фазовых белков и компонентов комплемента. Снижение синтеза альбумина	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11, ФНО	Переключение экспрессии генов для преимущественного синтеза защитных молекул и медиаторов
КОСТНЫЙ МОЗГ	Усиление гемопоэза, в основном гранулопоэза	КСФ, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-11, ИЛ-18	Увеличение числа лейкоцитов для борьбы с патогеном
СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ	Усиления свертываемости крови	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-18, ФНО	Обеспечение свертывания крови для остановки кровотечения и блока распространения патогена
ПЛАЗМА КРОВИ	Изменение ионного состава, снижение уровня ионов железа, увеличение уровня ионов цинка	ФНО, ИЛ-1	Подавление размножения бактерий за счет снижения доступа железа, усиление функций иммунной системы

РОЛЬ ФНО В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА



Местное воспаление	Системная воспалительная реакция	Септический шок
<p>Активация фагоцитоза и продукции кислородных радикалов. Усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелии. Стимуляция синтеза цитокинов и хемокинов. Увеличение метаболизма соединительной ткани.</p>	<p>Лихорадка. Увеличение уровней стероидных гормонов. Лейкоцитоз. Увеличение синтеза остро-фазовых белков.</p>	<p>Снижение сократимости миокарда и гладкомышечных клеток сосудов. Увеличение проницаемости эндотелия. Нарушение микроциркуляции. Падение артериального давления. Гипогликемия.</p>

Соотношение продукции
провоспалительных
и противовоспалительных
цитокинов



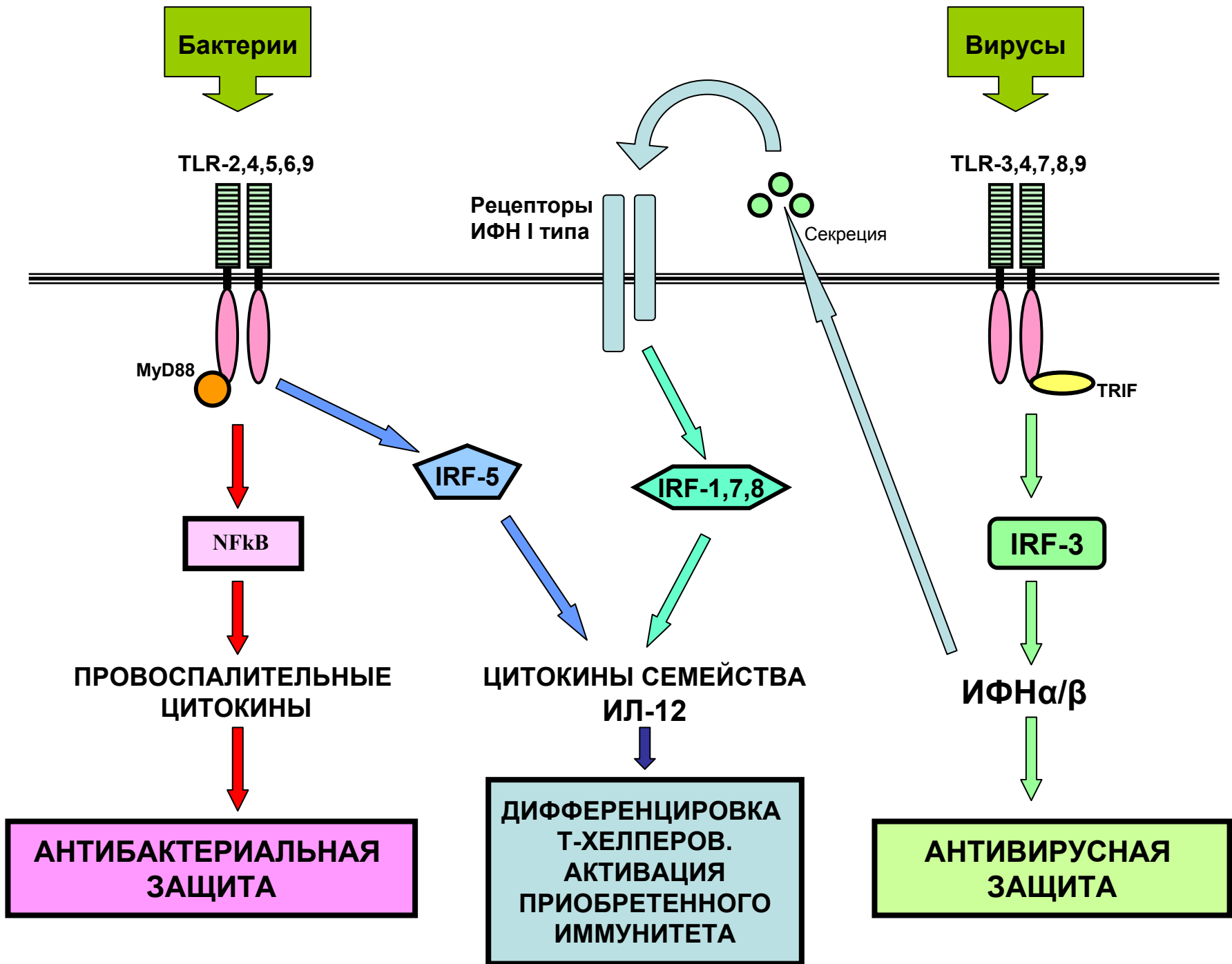
SIRS – systemic inflammatory response syndrome

CARS - compensatory anti-inflammatory response syndrome

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ВЫЖИВШИХ И УМЕРШИХ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

(И.Г.Солдатова, М.В.Дегтярева, 2004)

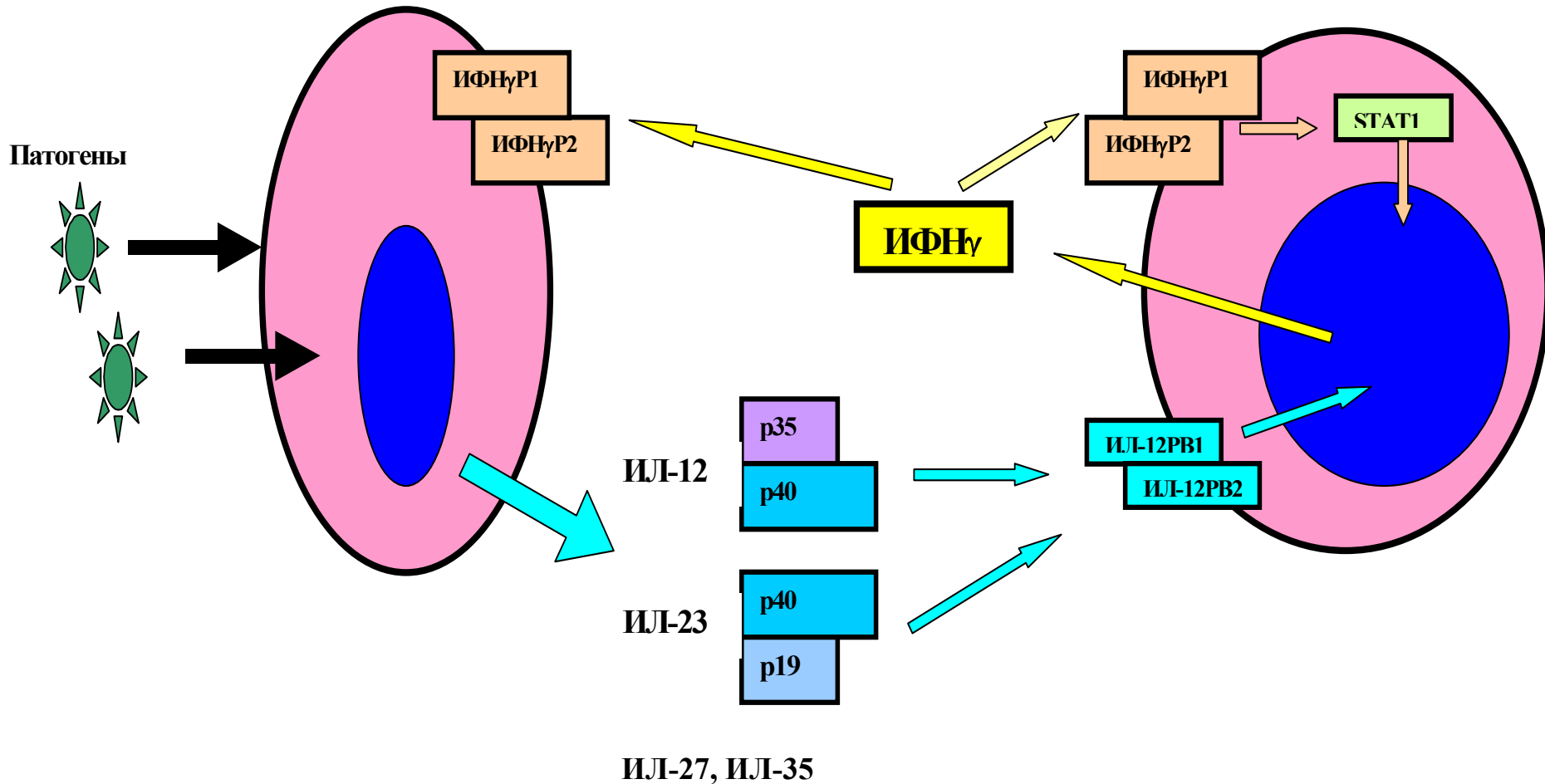
ЦИТОКИНЫ (пг/мл)	Выжившие дети с пневмонией или сепсисом (n=109)	Умершие дети с пневмонией или сепсисом (n=16)	P
	M±m	M±m	
2-4 сутки жизни			
ИЛ-1 α	496,9±73,5	421,5±80,2	-
ИЛ-1 β	163,9±50,9	11,5±6,3	<0.01
ИЛ-1РА	1811,1±150,6	3082,7±561,0	<0.05
ИЛ-8	111,3±15,4	103,8±43,9	-
ФНО	89,6±10,9	53,3±11,9	<0.05
13-15 сутки жизни – разгар заболевания			
ИЛ-1 α	400,4±26,4	510,3±121,6	-
ИЛ-1 β	173,1±31,7	46,2±28,5	<0.01
ИЛ-1РА	1904,1±145,5	3661,6±655,5	<0.01
ИЛ-8	201,7±58,3	327,4±124,5	-
ФНО	92,1±10,6	125,2±37,4	-



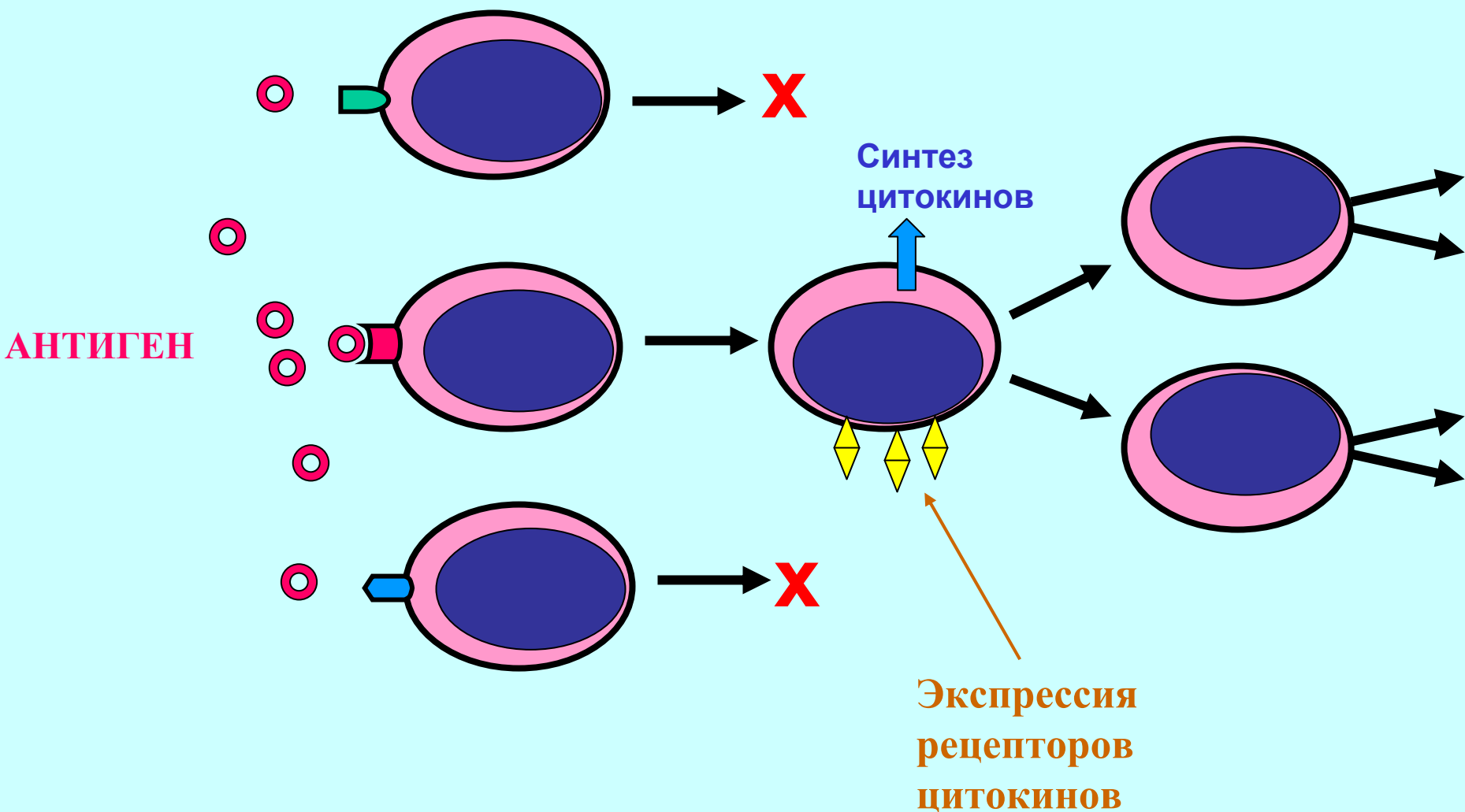
РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА ИФН γ И ЦИТОКИНАМИ СЕМЕЙСТВА ИЛ-12

МАКРОФАГИ
ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

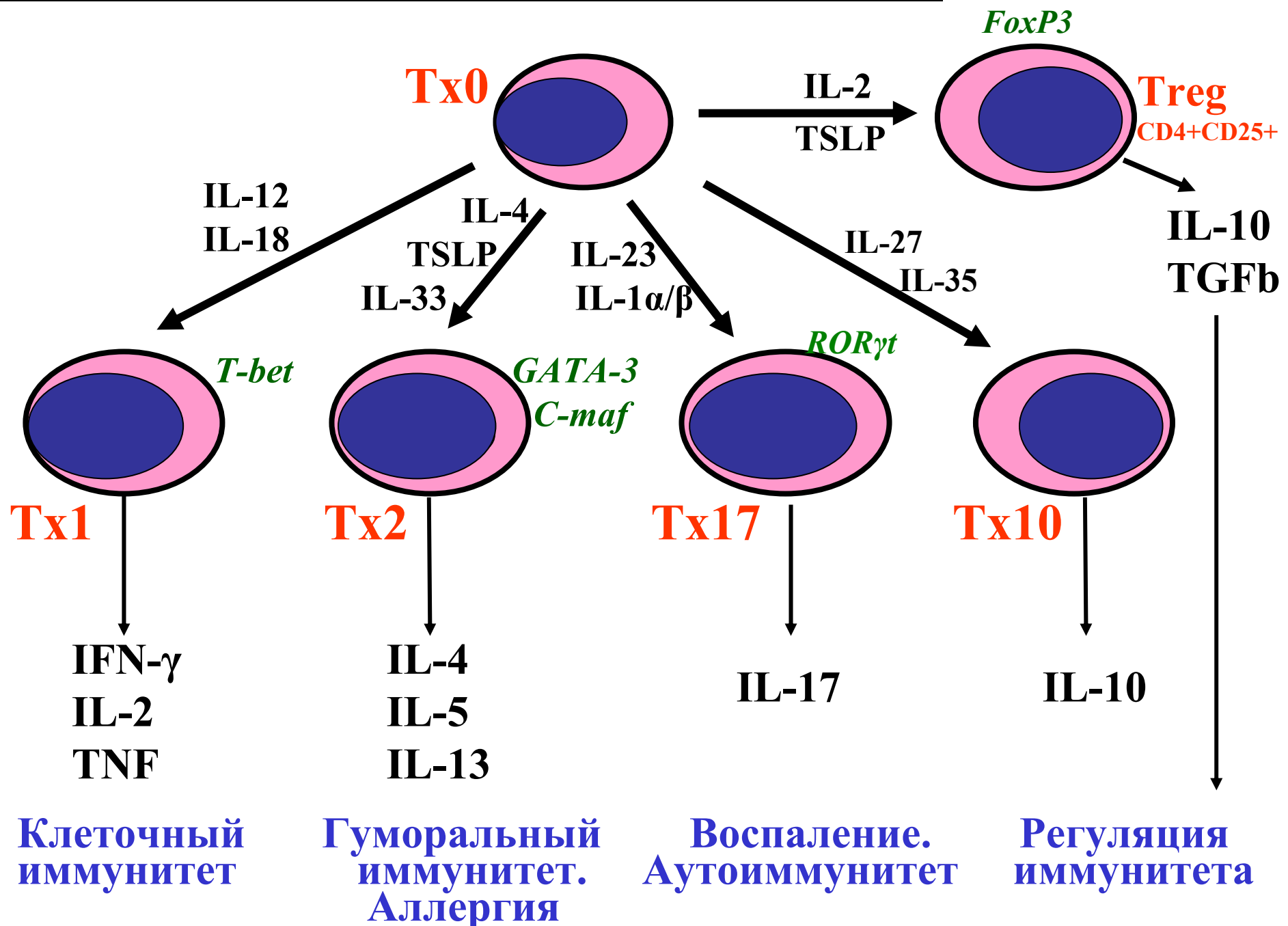
Т-ЛИМФОЦИТЫ
НК КЛЕТКИ



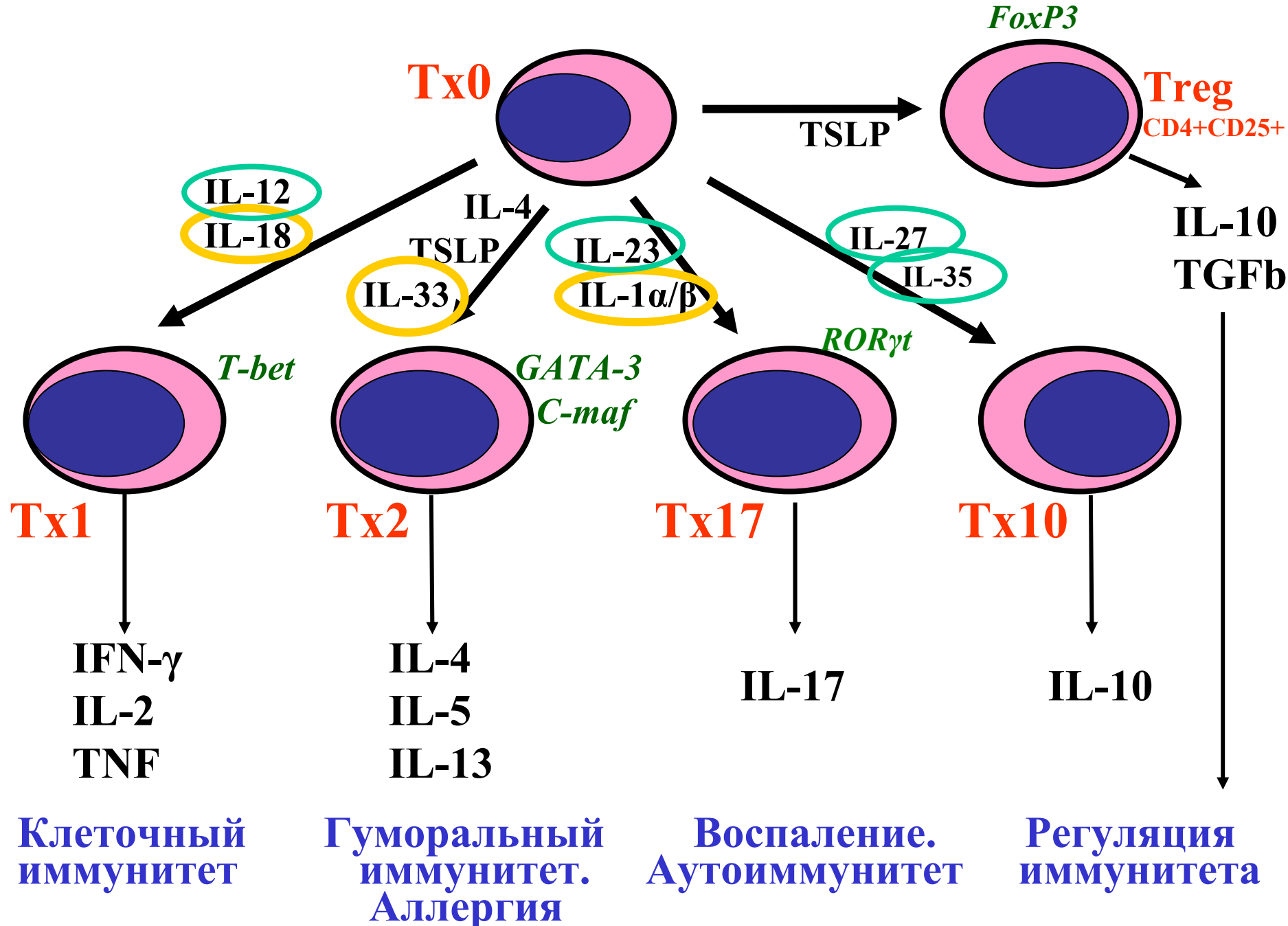
АНТИГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ ЦИТОКИНАМИ



ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ХЕЛПЕРНЫХ КЛОНОВ

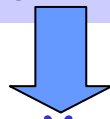


ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ХЕЛПЕРНЫХ КЛОНОВ



Функции цитокинов клонов Тх1

- ИФН гамма – активация макрофагов, усиление киллинга фагоцитированных микробов (завершенный фагоцитоз); дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов; дифференцировка В-лимфоцитов (переключение генов тяжелых цепей Ig) для синтеза IgG2a (мыши) – опсонизирующие и комплемент-связывающие антитела, антитело-зависимый фагоцитоз.
- ИЛ-2 – ростовой фактор для всех типов лимфоцитов и НК клеток, индуктор дифференцировки Т-киллеров и Трег.
- ФНО и ЛТ – провоспалительное действие, активация лимфоцитов и макрофагов

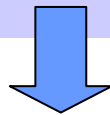


КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

Антивирусный, противоопухолевый иммунитет

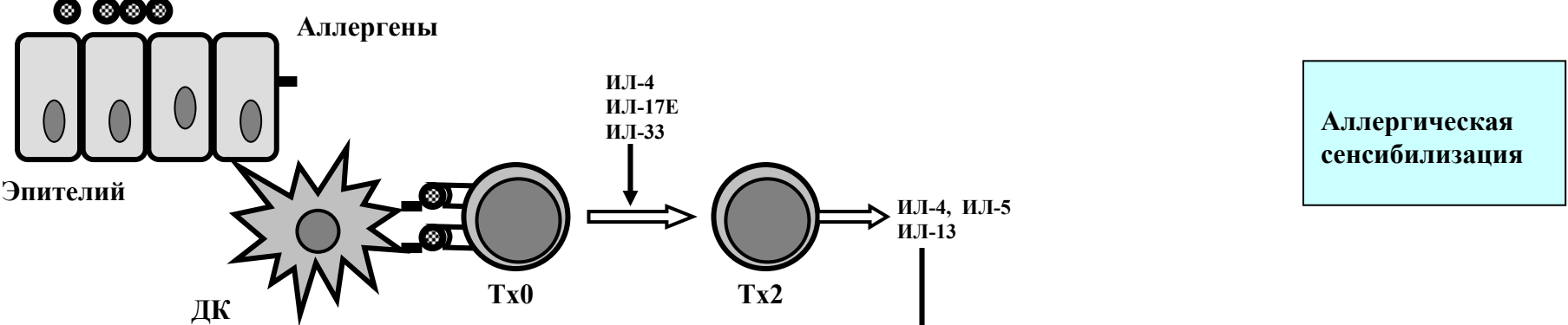
Функции цитокинов клонов Th2

- **ИЛ-4** – ростовой фактор для Т- и В-лимфоцитов; дифференцировка В-лимфоцитов (переключение генов тяжелых цепей Ig) для синтеза IgG1 (мыши), IgG4 (человек) – нейтрализующие антитела, IgE (дегрануляция тучных клеток - аллергия) антитело-зависимый фагоцитоз.
- **ИЛ-5** – ростовой фактор для В-лимфоцитов; дифференцировка В-лимфоцитов для синтеза IgA; ростовой фактор и активатор функций эозинофилов (аллергия).
- **ИЛ-13** = ИЛ-4 (кроме влияния на Т клетки) + активация эпителиальных клеток – гиперсекреция слизи (аллергия).
- **ИЛ-10** – противовоспалительное действие, деактивация синтеза провоспалительных цитокинов макрофагами.



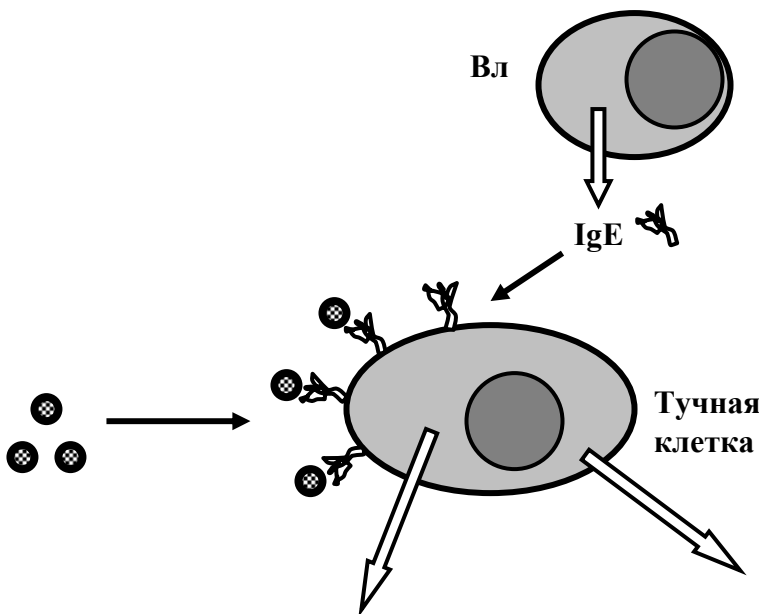
ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Антибактериальный иммунитет, защита от паразитов



Аллергическая
сенсibilизация

Повторная встреча с
аллергеном. Немедленная
гиперчувствительность

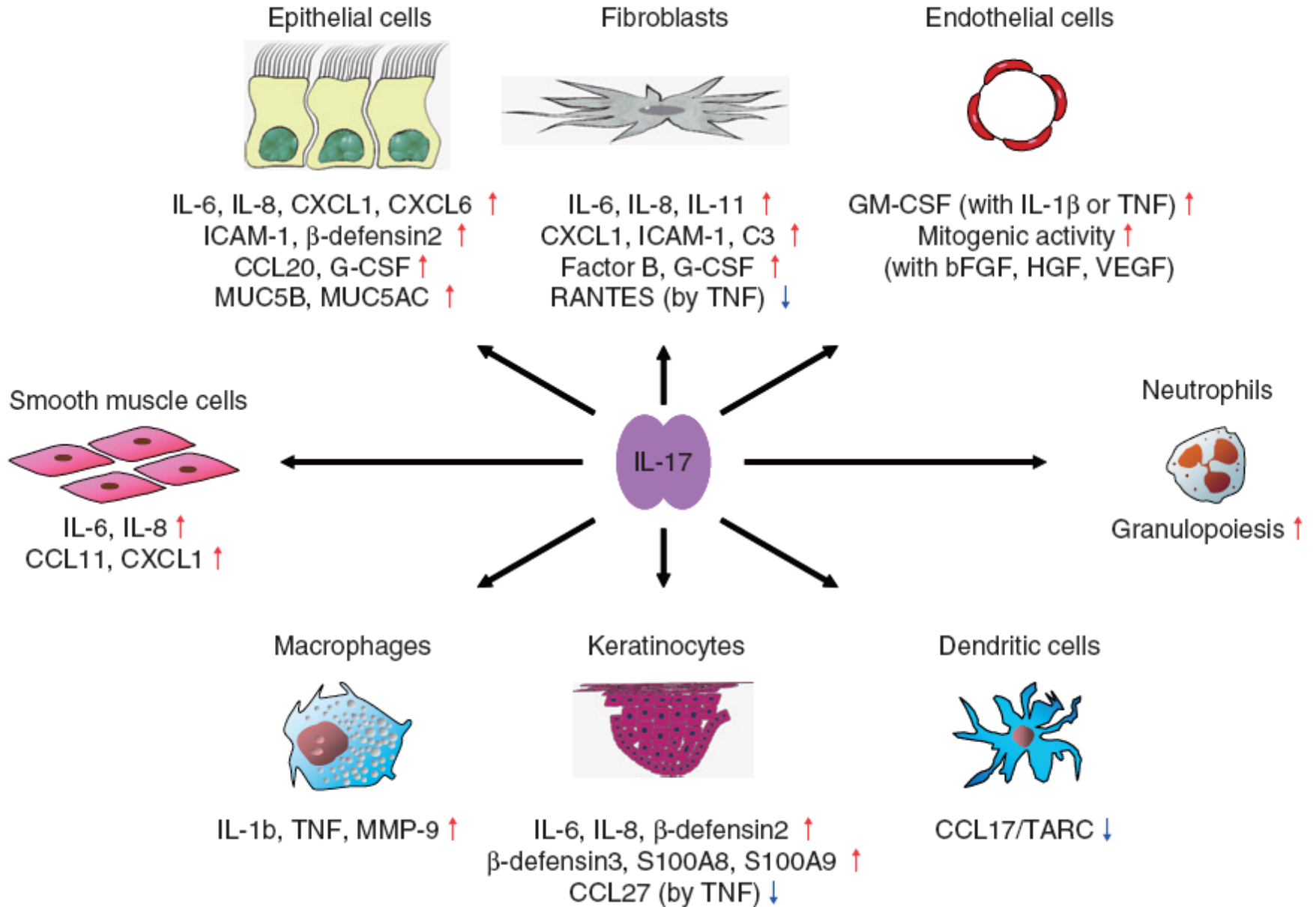


Гистамин,
лейкотриены,
простагландины

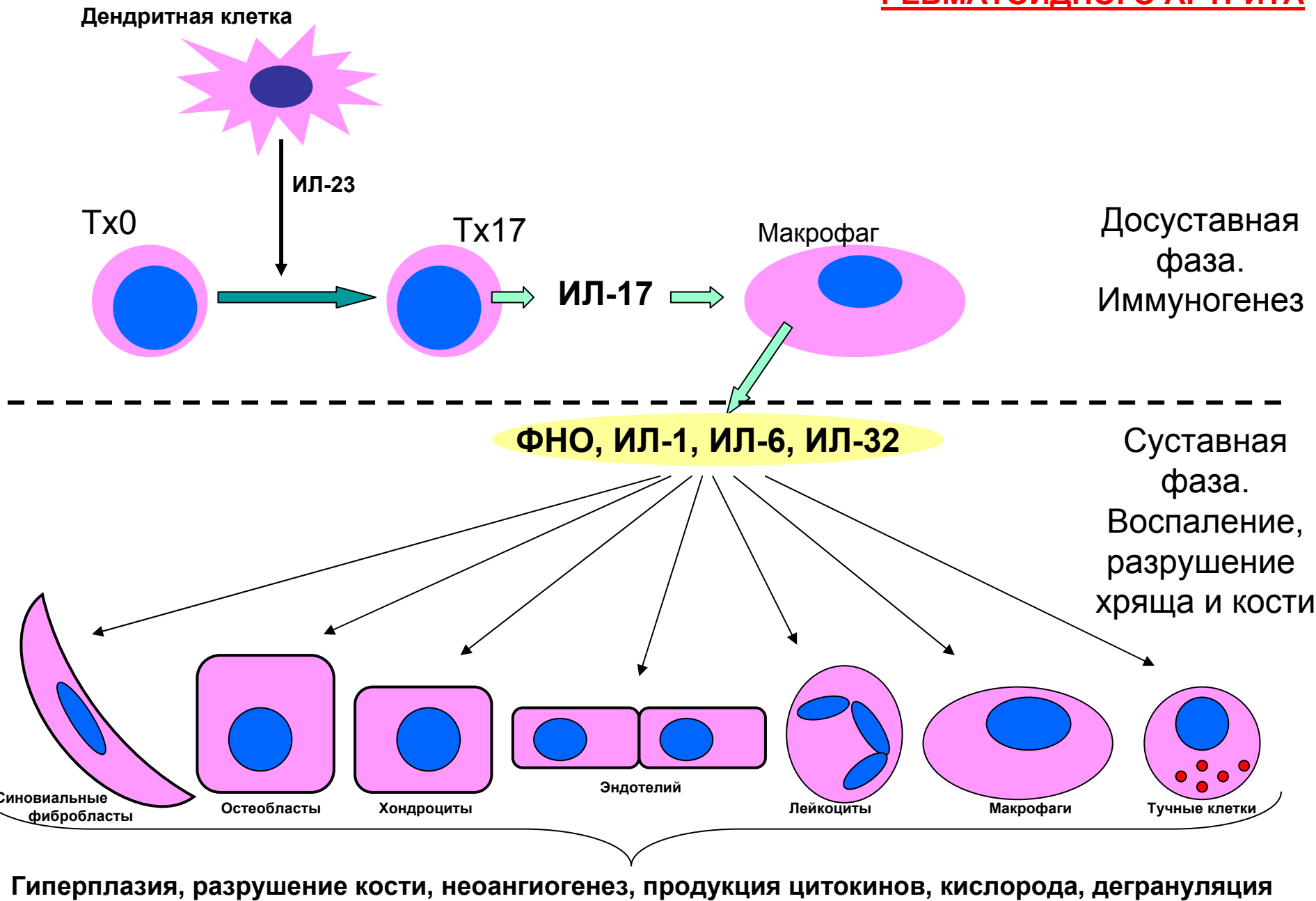
ИЛ-4, ИЛ-5,
ФНО, хемокины

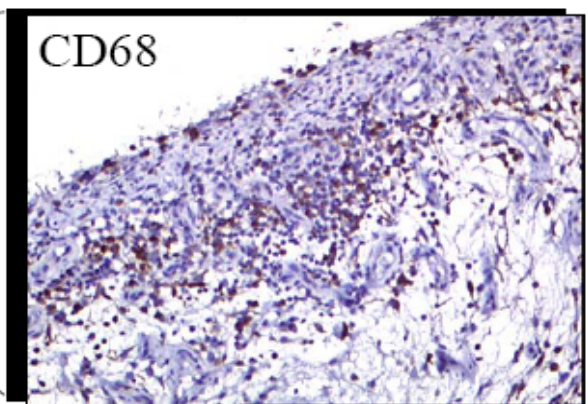
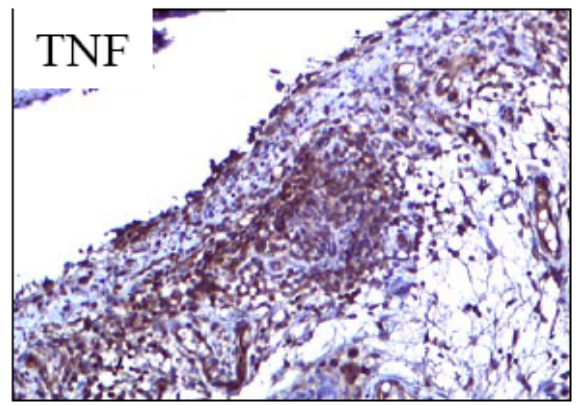
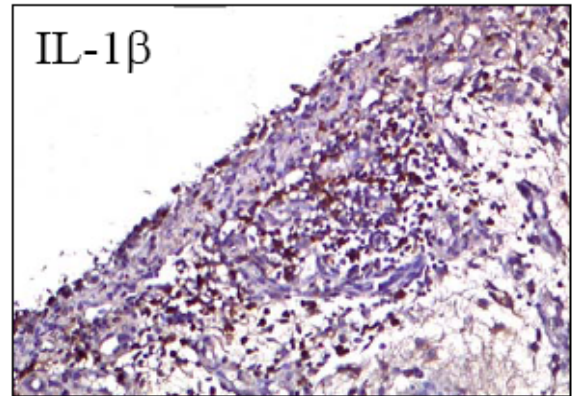
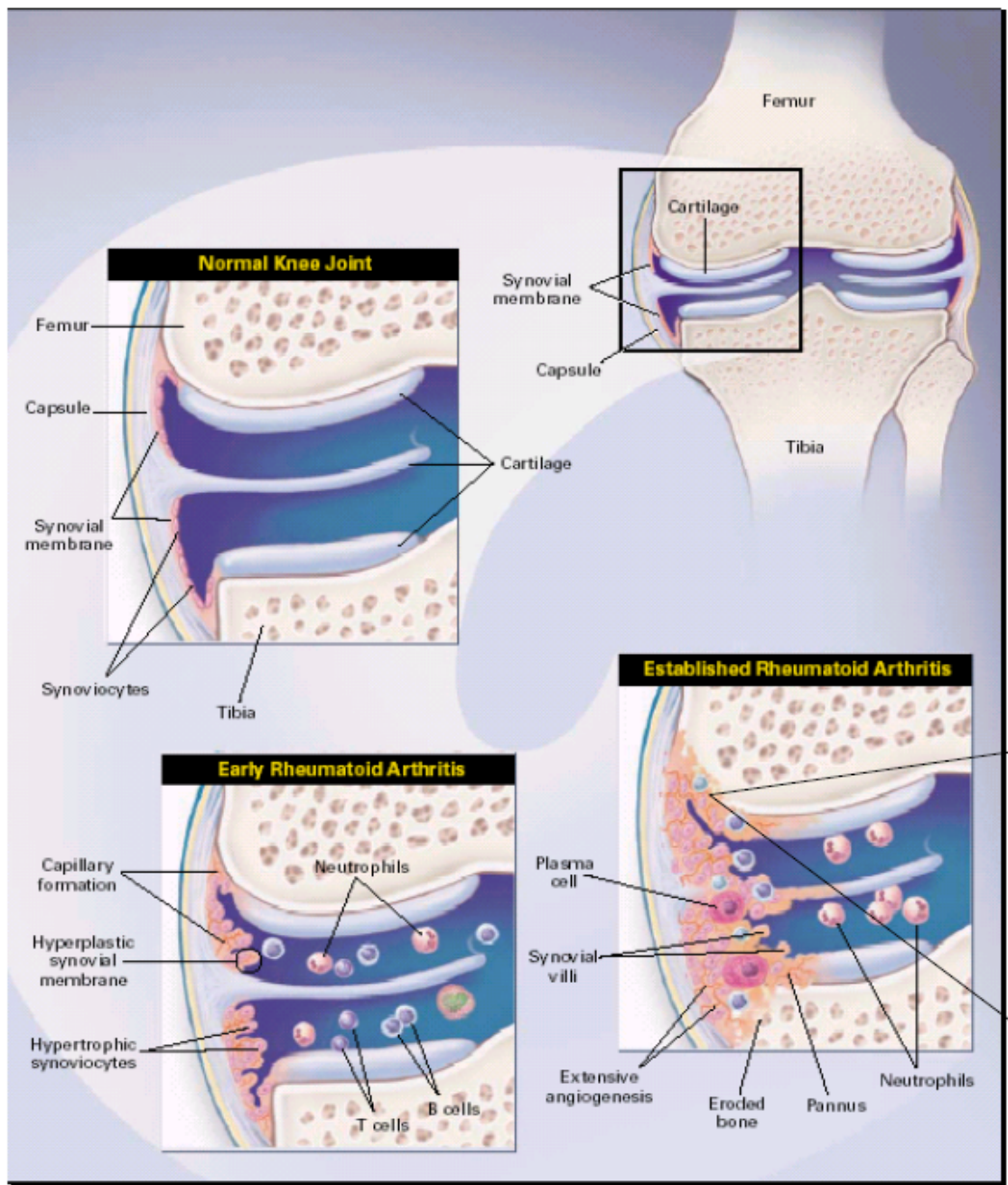
Дифференцировка Tх2 (синтез
ИЛ-4,5,13), привлечение в ткани
базофилов и эозинофилов,
активация всех типов лейкоцитов

АЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
Поздняя фаза аллергии

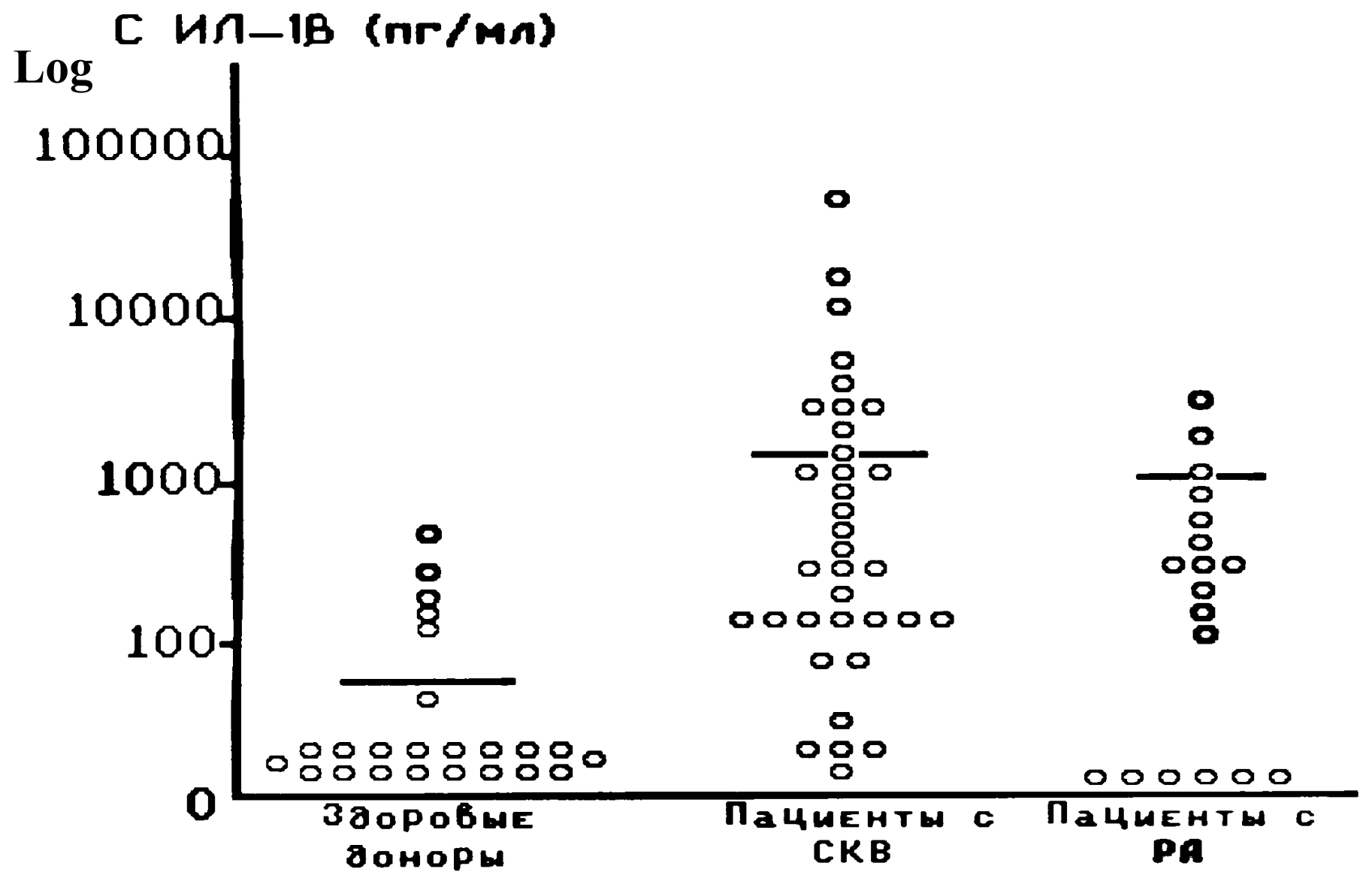


УЧАСТИЕ ЦИТОКИНОВ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

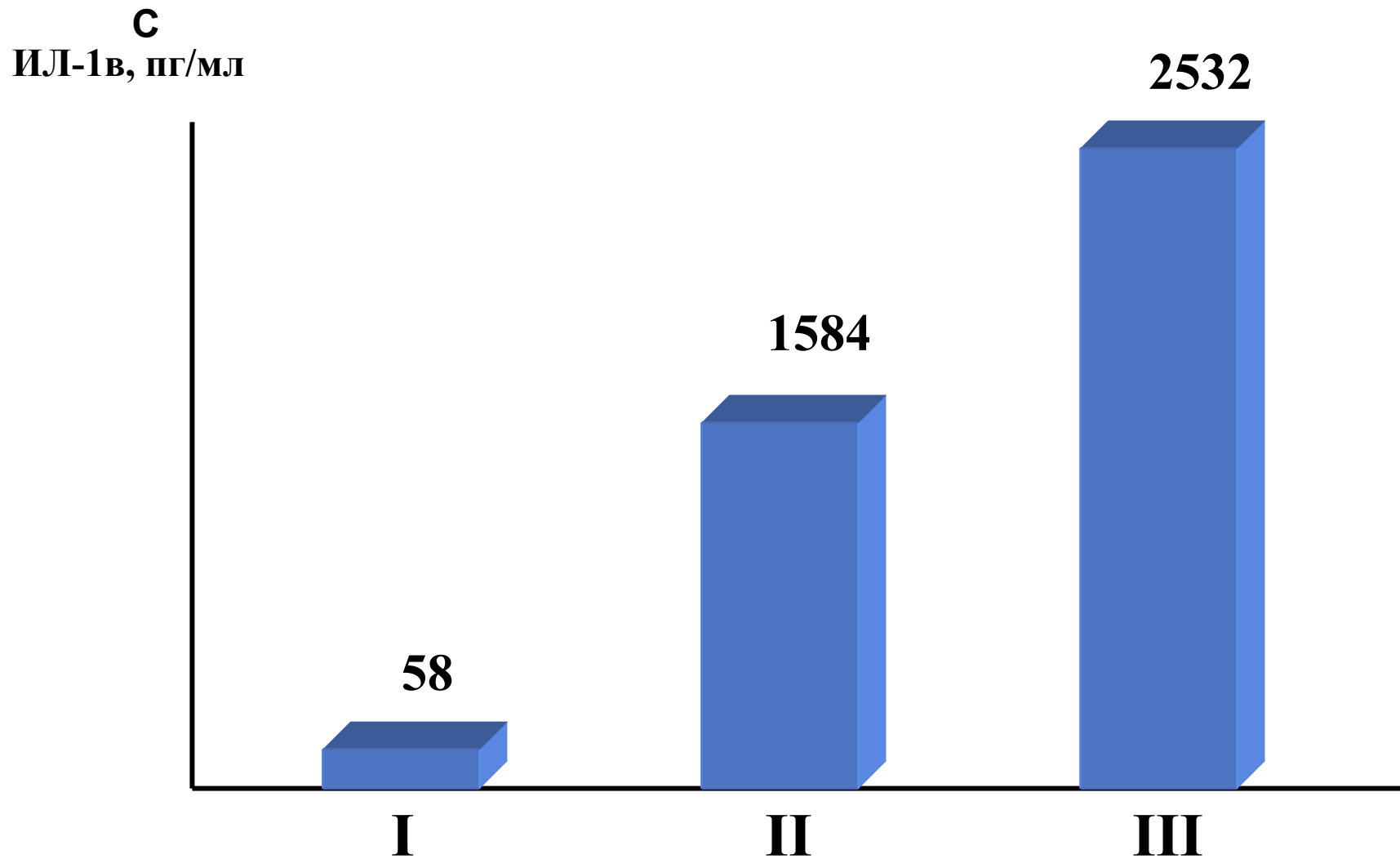




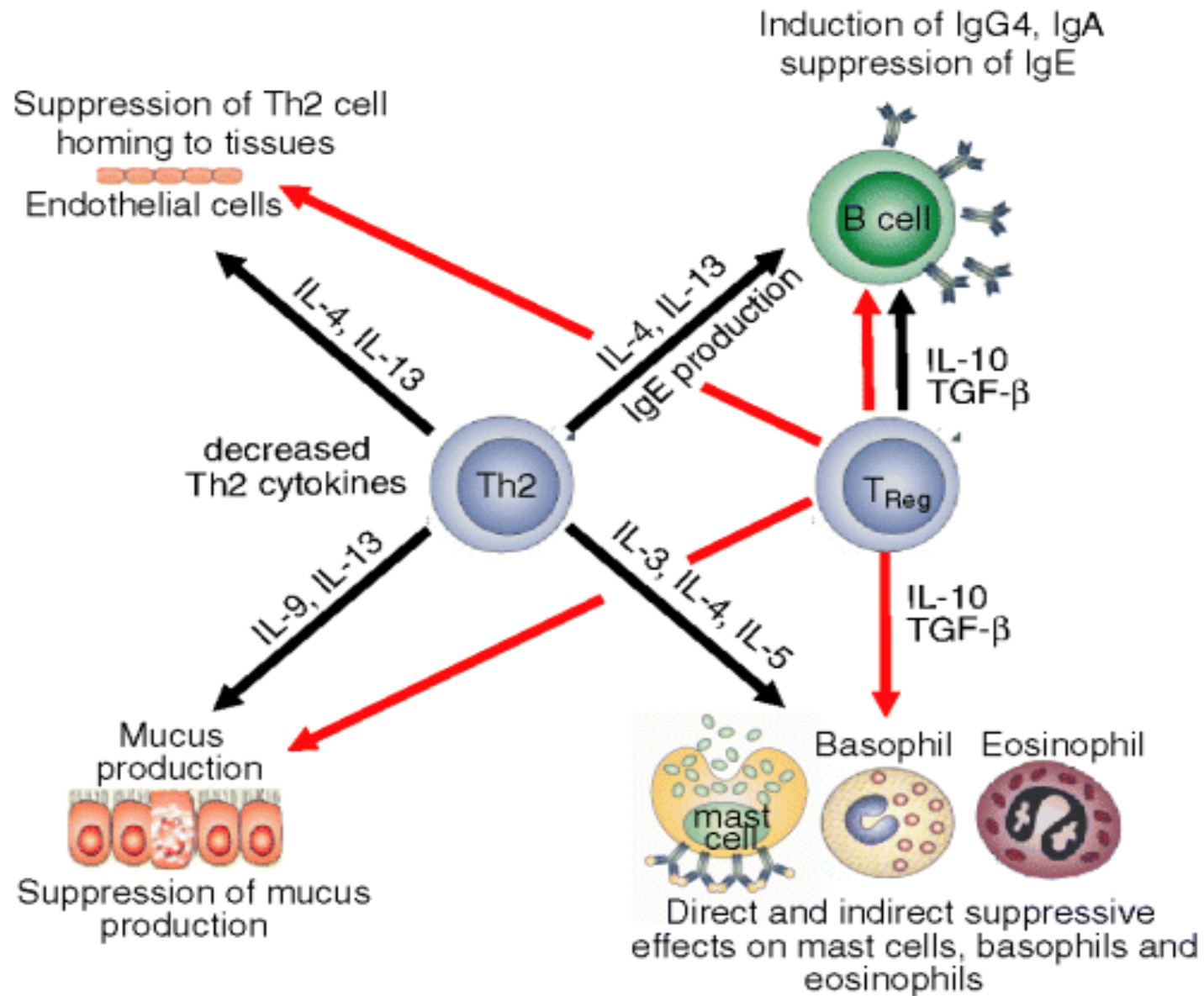
УРОВНИ ИЛ-1 β В СЫВОРОТКАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ СКВ И РА



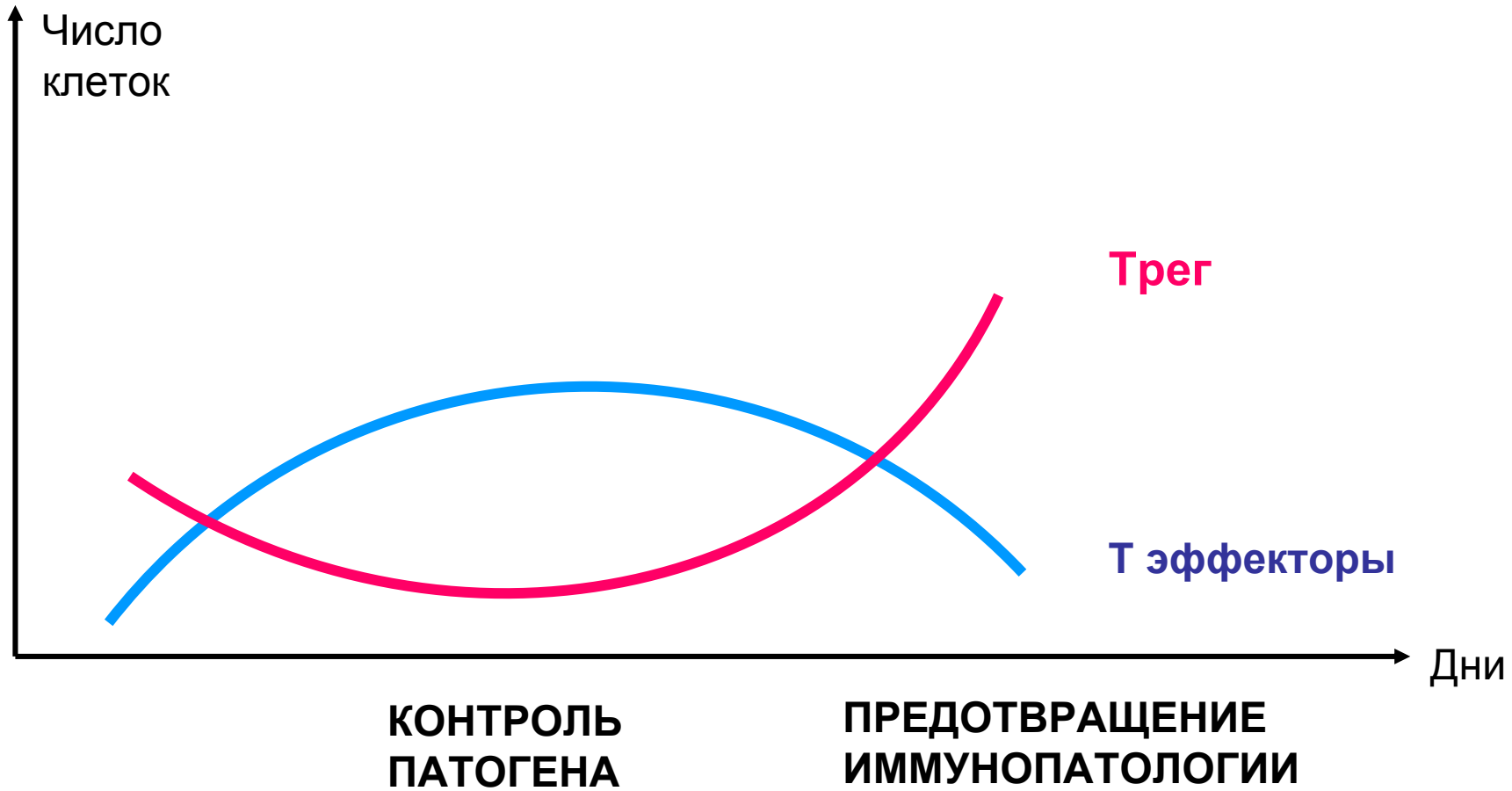
ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИЛ-1 бета В СЫВОРОТКАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА



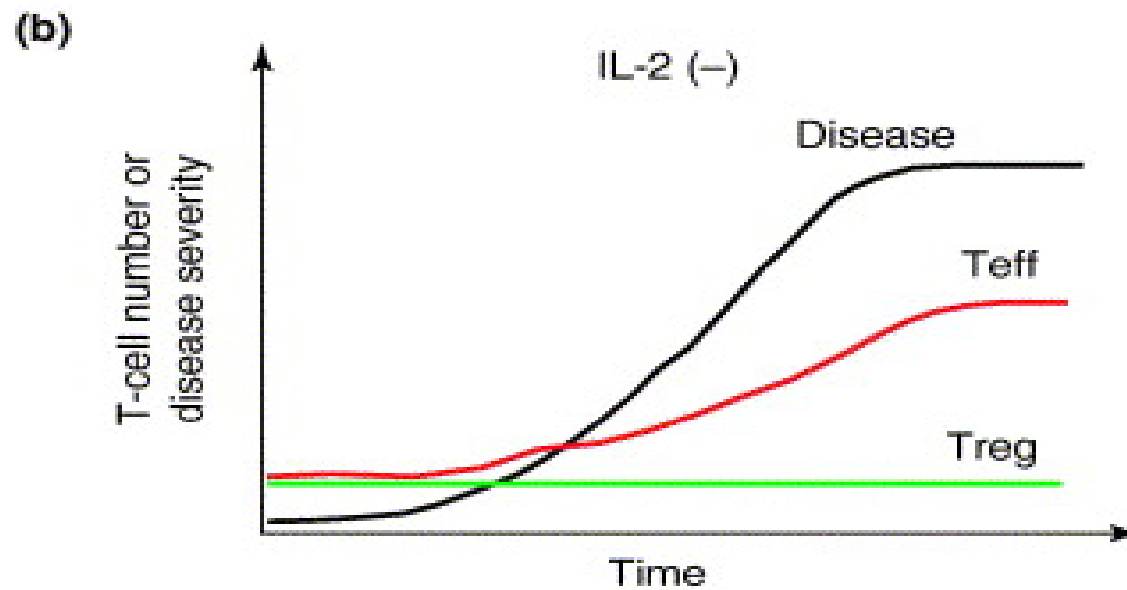
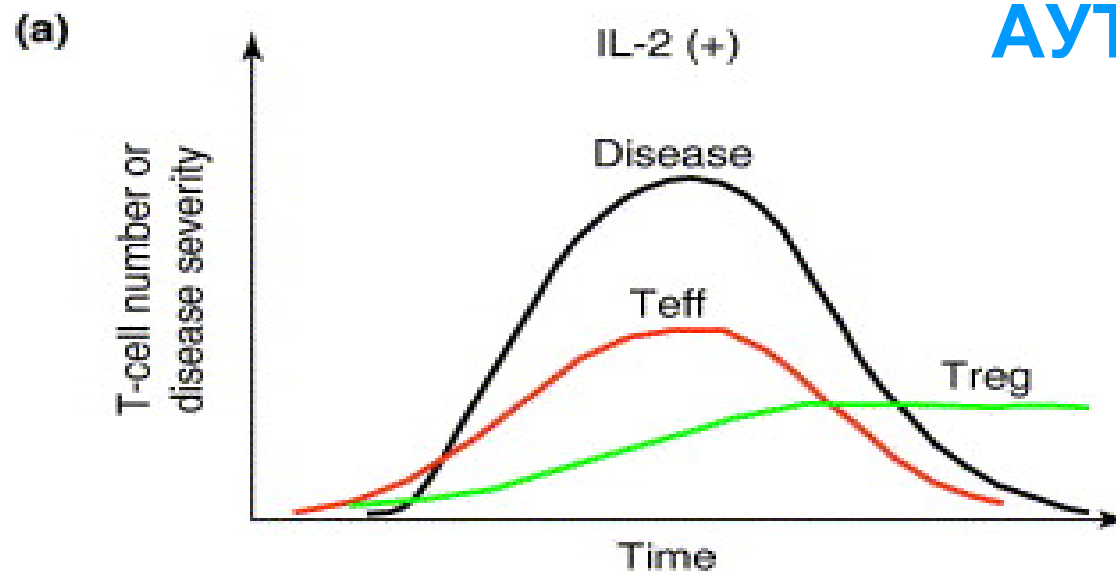
Подавление Тх2-зависимого аллергического воспаления Трег лимфоцитами



ИНФЕКЦИИ



АУТОИММУНИТЕТ АЛЛЕРГИЯ



ВИДЫ ВРОЖДЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ

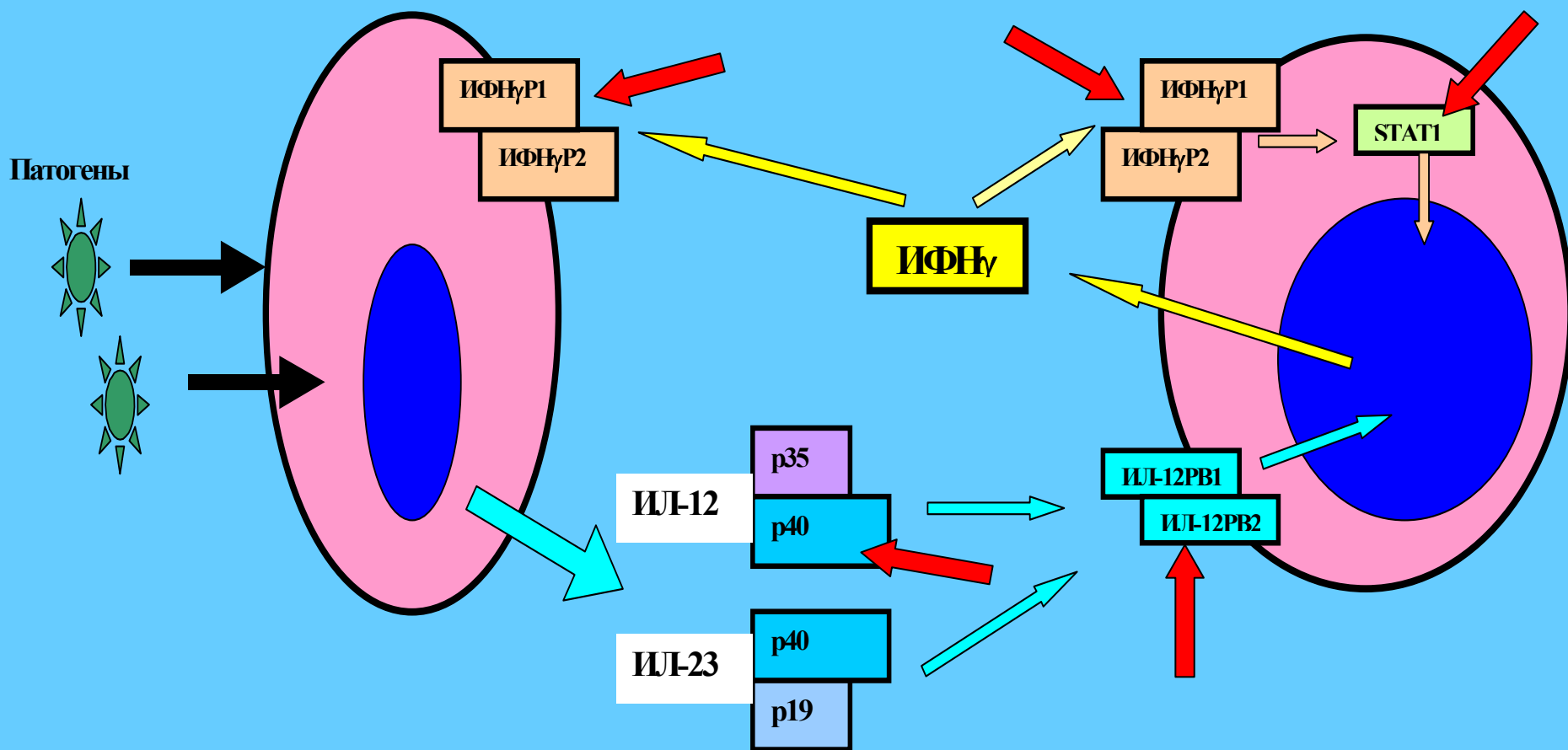
- 1. Дефекты механизмов индукции и регуляции синтеза цитокинов**
- 2. Дефекты генов цитокинов**
- 3. Генетические дефекты рецепторов цитокинов**
- 4. Генетические нарушения функционирования внутриклеточных сигнальных систем передачи активационного сигнала от рецепторов цитокинов**

ТИПЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ	НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ	Дефицит гамма цепи рецептора ИЛ-2	Тяжелый комбинированный иммунодефицит, нарушение ответа на большинство патогенов
	Дефицит киназы Jak3	
	Дефицит альфа цепи рецептора ИЛ-7	
НАРУШЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА	Дефицит киназы IRAK4	Бактериальные инфекции, воспалительные процессы
	Нарушения функции хемокина SDF-1 (CXCL12)	Повышенная восприимчивость к инфицированию вирусом папилломы
НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ФАГОЦИТОВ	Дефицит рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-23	Повышенная восприимчивость к инфицированию <i>Mycobacteria</i> и <i>Salmonella</i>
	Дефицит субъединицы p40 ИЛ-12	
	Дефицит рецепторов ИФН γ	
	Дефицит транскрипционного фактора STAT1	
АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ	Дефект гена p55. Нарушения связывания ФНО растворимой субъединицей p55 рецептора ФНО	Периодическая болезнь, лихорадочные состояния, серозиты, воспаления суставов
	Дефекты гена NALP3 в составе инфламмосомы, увеличение секреции ИЛ-1 бета	Синдром Muckle-Wells. Лихорадочные состояния, уртикария, амилоидоз
	Дефекты гена пирина в составе инфламмосомы, увеличение секреции ИЛ-1 бета	Семейная средиземноморская лихорадка.
АУТОИММУННЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СИНДРОМЫ	Дефект гена рецептора семейства ФНО CD95 (TNFRSF6)	Аденопатии, аутоиммунные цитопении, повышенный риск развития лимфом
	Дефект гена Fas лиганда (TNFSF6)	

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА ИФН γ И ЦИТОКИНАМИ СЕМЕЙСТВА ИЛ-12

МАКРОФАГИ
ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Т-ЛИМФОЦИТЫ
НК КЛЕТКИ



Аутовоспалительные синдромы, связанные с гиперпродукцией ИЛ-1

- Лихорадка
- Системные воспалительные проявления
- Эффективное лечение препаратом рецепторного антагониста ИЛ-1
- Возврат симптомов через 36 часов после отмены препарата.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ БЛОКИРОВАНИЕ ИЛ-1 ДАЕТ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Multifactorial

- Rheumatoid Arthritis
- Systemic-onset JIA
- Adult-onset Still's disease
- Schnitzler's syndrome
- Gout
- Type 2 Diabetes Mellitus
- Sweet syndrome
- Recurrent Pericarditis

Monogenic autoinflammatory diseases

- FCAS, Muckle-Wells, CINCA (*NALP3*)
- FMF (*MEFV*)
- HyperIgD (*MVK*)
- Blau's syndrome (*NOD2/CARD15*)
- TRAPS (*TNFRSF1A*)
- PAPA syndrome (*PSTPIP1*)
- DIRA (*ILR1N*)

(Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist)

Цитокиновая теория развития заболеваний [Dinarello, 1991; Tracey, 2007]

- Эндогенные цитокины могут вызывать симптомы патологических изменений в органах, оказывать повреждающее действие на ткани
- Сформировалось направление терапии, названное антицитокиновой терапией, направленное на удаление из организма или блокирование биологической активности цитокинов при некоторых аутоиммунных, аллергических и инфекционных болезнях.

Но цитокины ли являются первопричиной патологии?

- Цитокины - инструмент иммунной системы, а не первичная причина болезней за исключением состояний, связанных с генетическими нарушениями цитокиновой регуляции.
- Цитокины выполняют регуляторную роль, эффекты зависят от концентрации в циркуляции и в тканях
- Антицитокиновая терапия не всегда эффективна и может приводить к осложнениям
- Нужны индивидуальные подходы к назначению цитокиновой либо антицитокиновой терапии, основанные на изучении иммунопатогенеза заболеваний.

