

Общество с ограниченной ответственностью

«ИММУНОФАРМ»

142279, Московская область, Серпуховский район, п. Оболенск,

ГНЦ ПМ, кор. №5

тел/факс 8 (0967) 36-00-25, E-mail: immunopharm@mail.ru

- ПРИМЕНЕНИЕ
- ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА:
- В ДИАГНОСТИКЕ И
ТЕРАПИИ

Федюкин В.С., Шолохов И.В.

Гамма-интерферон человека

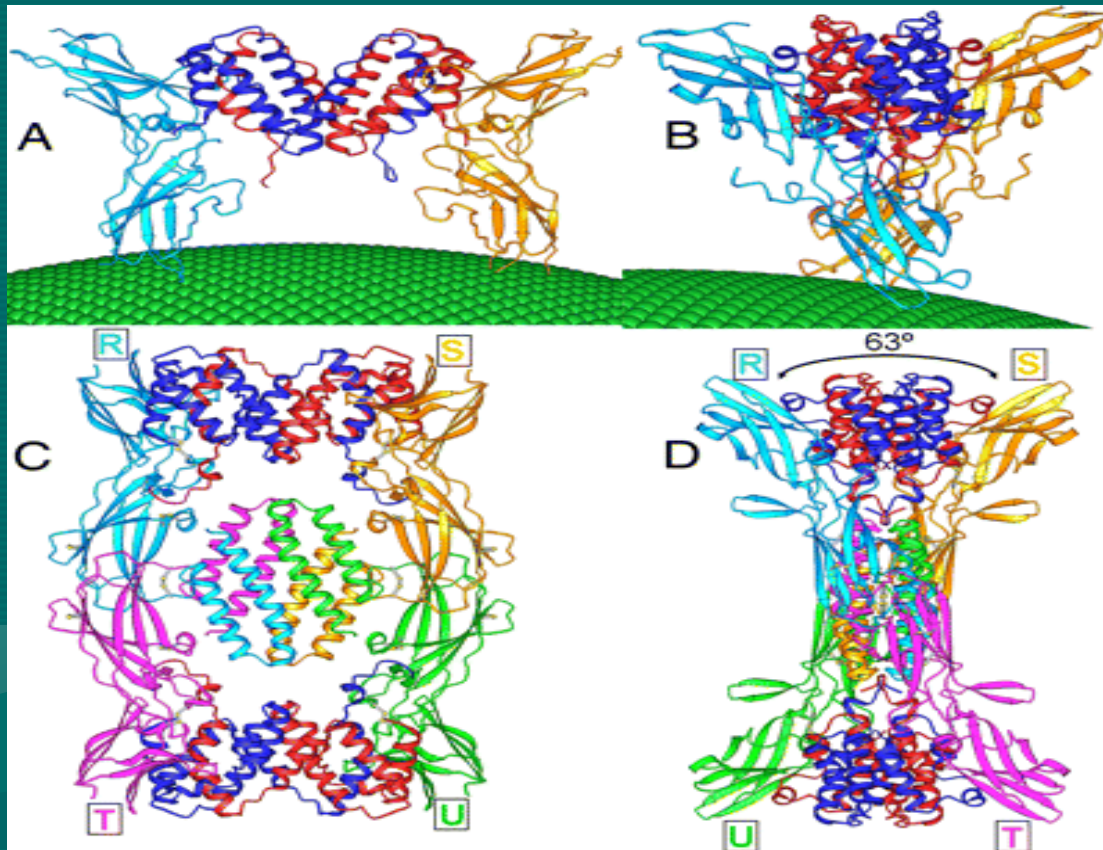
- Гамма-интерферон человека (IFN- γ) состоит из 143 аминокислотных остатков и образуется при отщеплении от пропептида сигнального участка из 23 аминокислот. Ген IFN- γ состоит из 12 экзонов и расположен на 12 хромосоме.
- Нативный IFN- γ гликозилирован, но крайне чувствителен к действию кислот.
- Биологически активная форма IFN- γ - гомодимер.

Рецептор

гамма-интерферона человека

- Рецепторный комплекс IFN- γ образуется из четырёх полипептидных цепей (по 2 цепи IFN- γ R1 и IFN- γ R2), связанных с внутриклеточными тирозинкиназами (Jak1/2)
- Альфа цепь (IFN- γ R1) – трансмембранный белок с ММ 90 кДа, кодируется геном находящимся на хромосоме 6.
- Бета цепь (IFN- γ R2), ген которой расположен на хромосоме 21, состоит из 310 аминокислотных остатков.

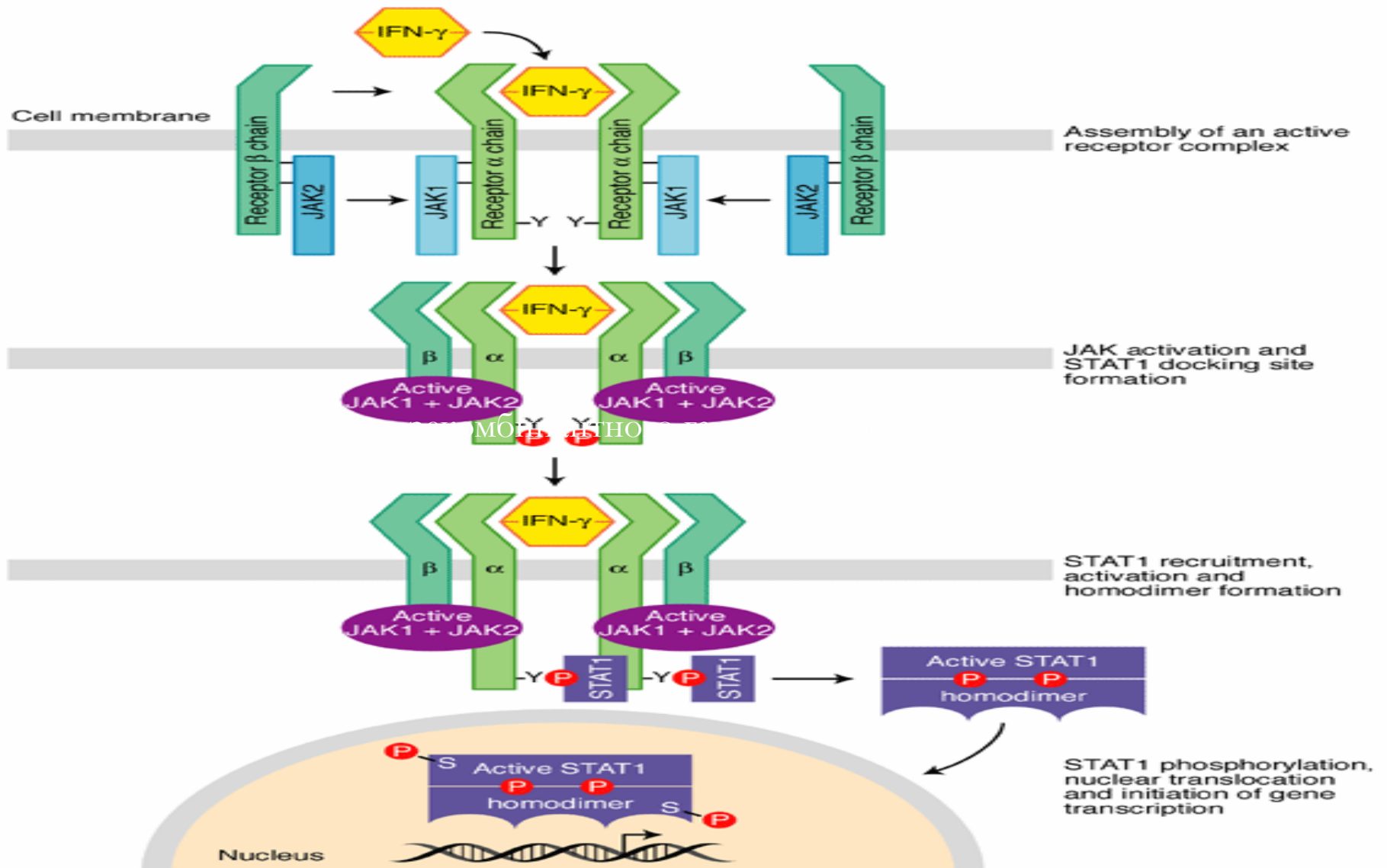
Вирусные аналоги
IFN- γ R1(B8R)
антицитокиновая стратегия



Как перехитрить природу?

- Фактор вирулентности вируса оспы B8R подавляет противовирусное действие нативного и рекомбинантного γ -интерферона, но не пептида γ IFN(95-133)

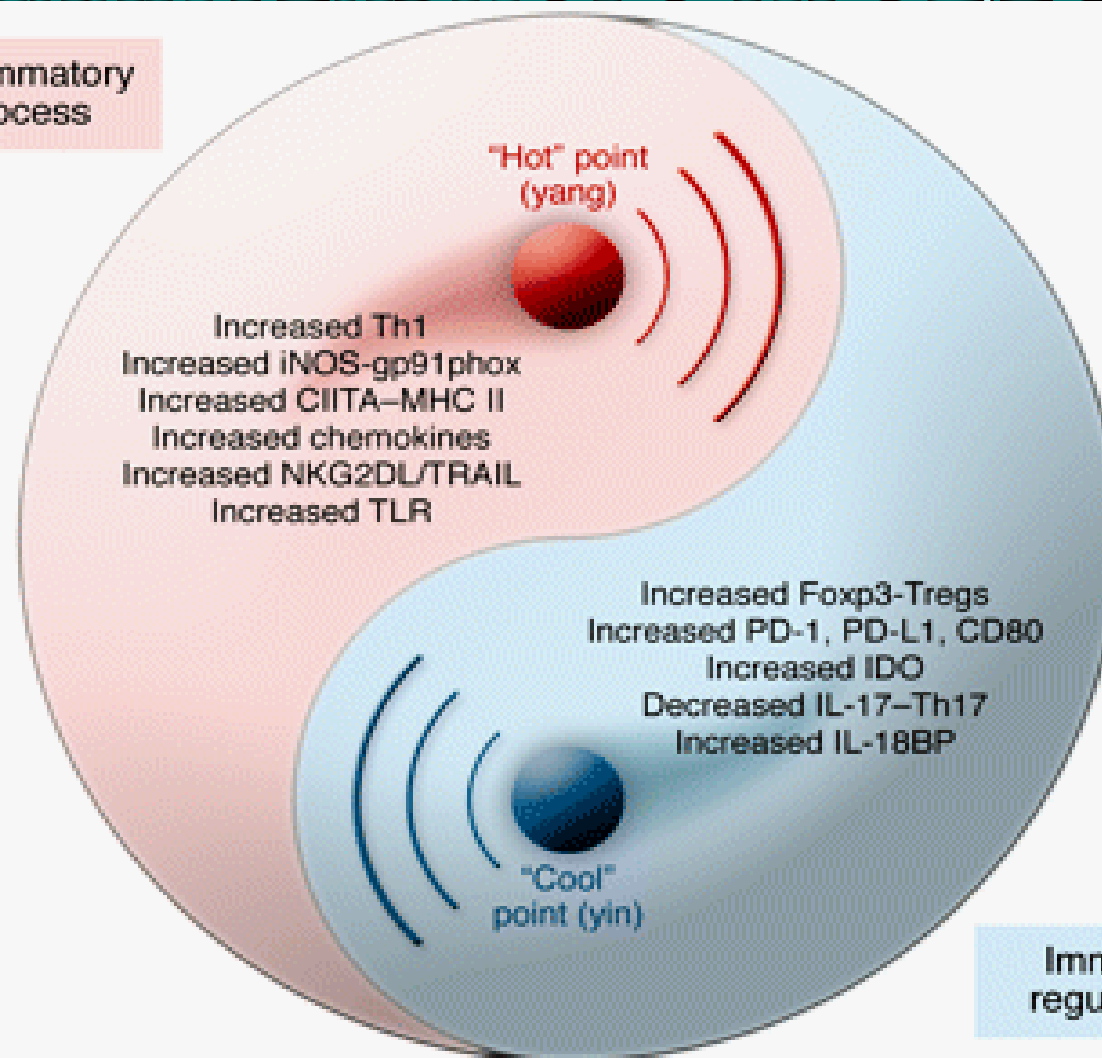
Механизм действия гамма-интерферона



A schematic representation of the interferon- γ receptor (IFN- γ R) and its signalling pathway

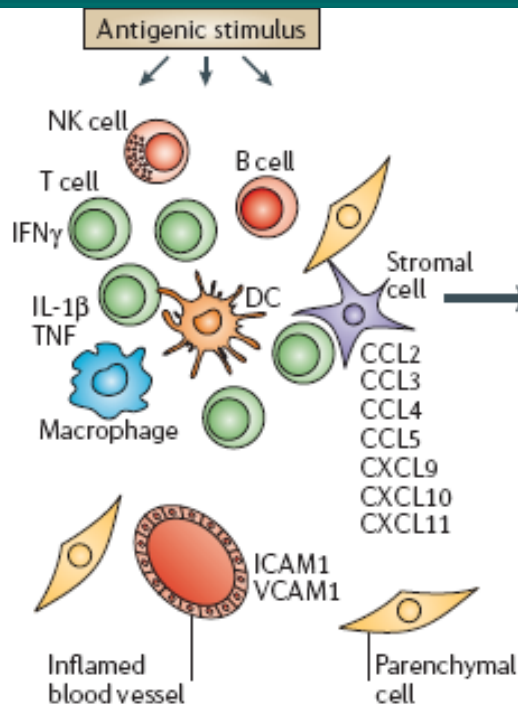
ГАММА-ИНТЕРФЕРОН КАК ИНЬ И ЯН ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Inflammatory
process

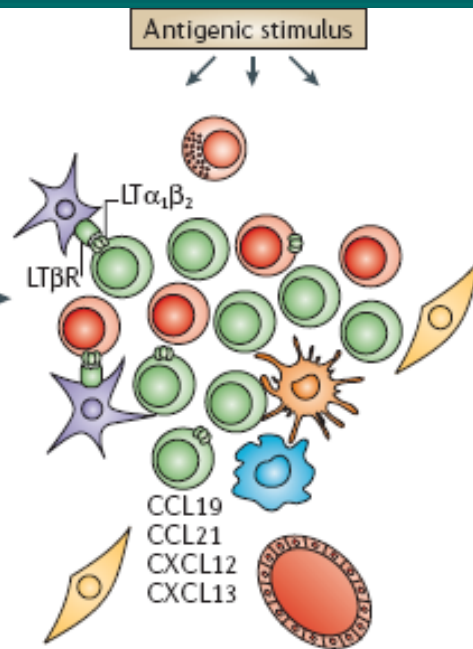


Immune
regulation

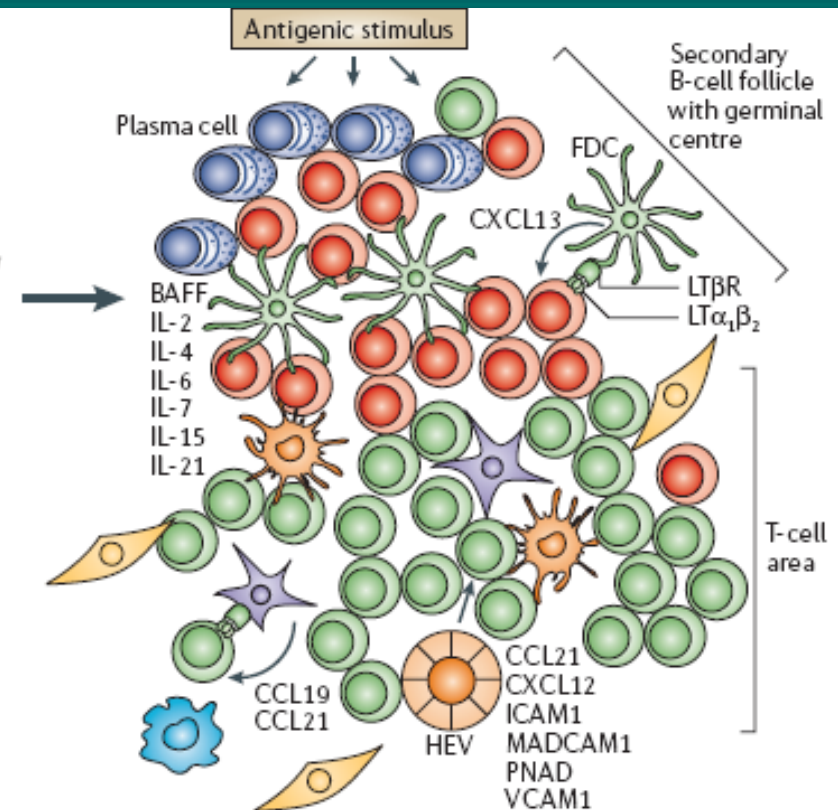
Возникновение воспаления



Развитие хронического воспаления



Лимфоидный неогенез при хроническом воспалении



ВОСПАЛЯЯ - РЕГУЛИРУЙ

- ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА (ЯН) ВЫРАЖЕНО В АКТИВАЦИИ МНОЖЕСТВА ГЕНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.
- НА ПИКЕ ВОСПАЛЕНИЯ («ГОРЯЧАЯ ТОЧКА») ПРОЯВЛЯЕТСЯ РЕГУЛЯТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА (ИНЬ).
- «... ЧРЕЗВЫЧАЙНЫЙ ЖАР ПОРОЖДАЕТ ХОЛОД».
- КНИГА ПЕРЕМЕН..

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ СВОЙСТВА ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА

- ЯН

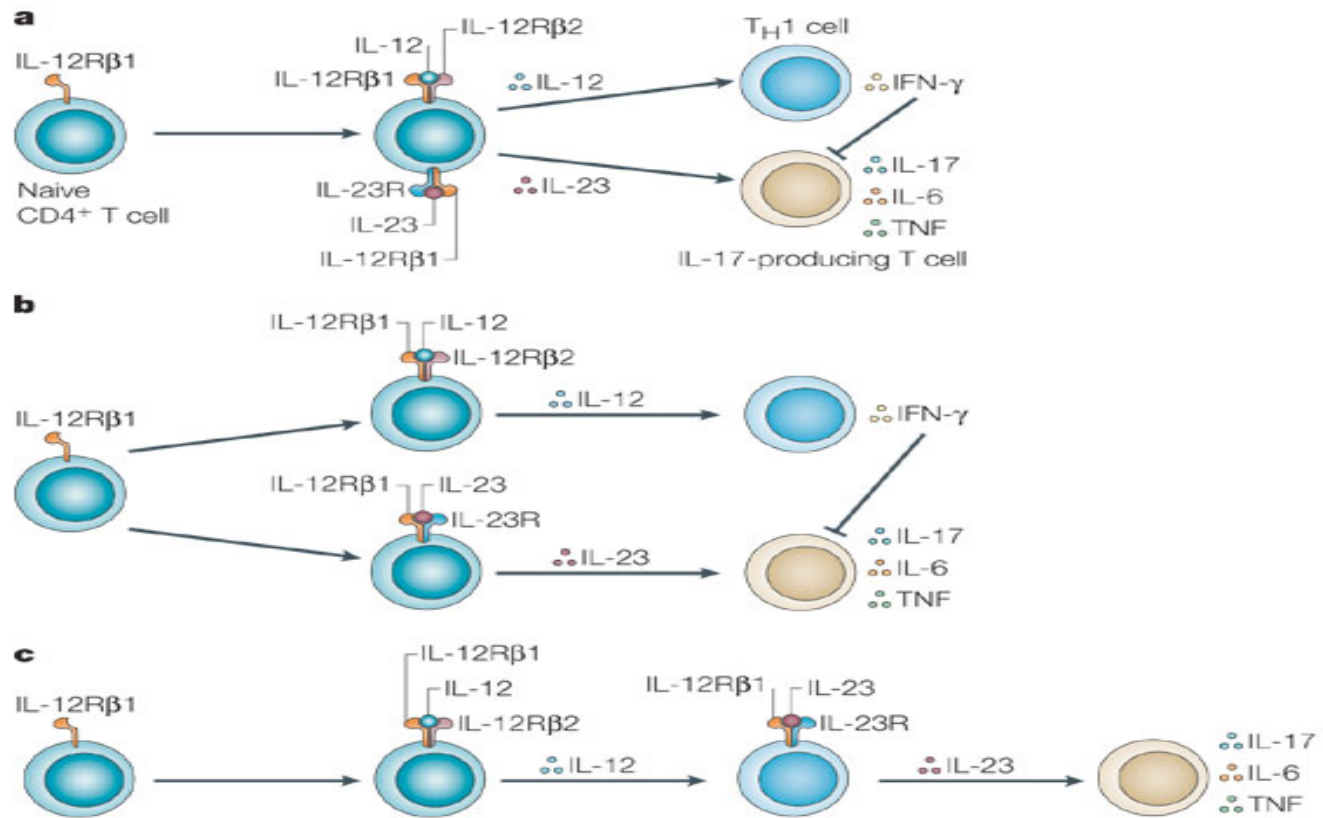
- ↑ Th1
- ↑ iNOS-gp91phox
- ↑ СИТА-МНС II
- ↑ CHEMOKINES
- ↑ NKG2DL/TRAIL
 - ↑ TLR

- ИНЬ

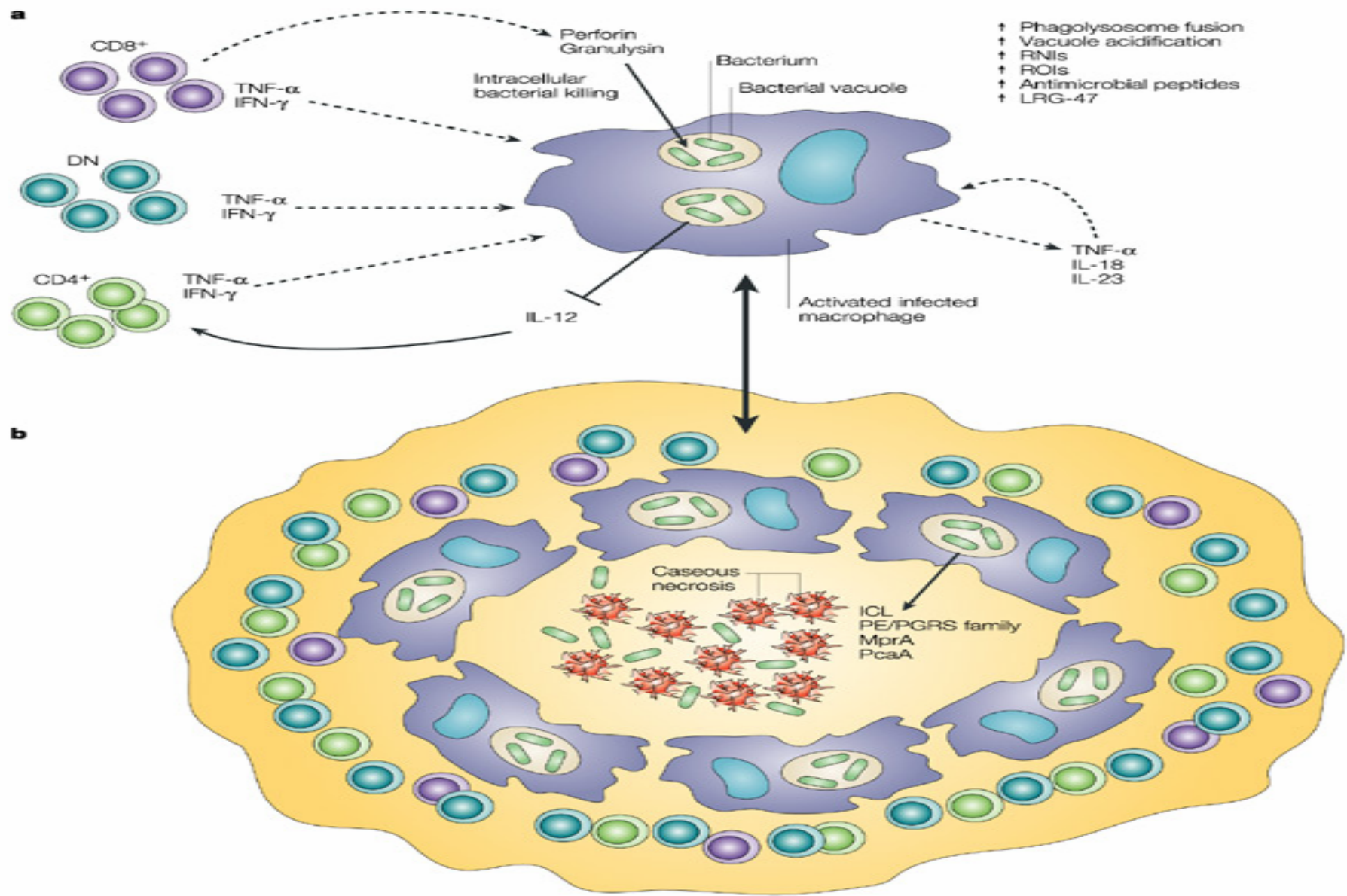
- ↑ Foxp3 Treg
- ↑ PD1,PD1L
 - ↑ CD80
 - ↑ IDO
- ↑ IL18 BP
- ↓ Th17/IL17
- ↓ NFκ B

ГАММА-ИНТЕРФЕРОН ПОДАВЛЯЕТ ПРОЛИФЕРАЦИЮ Th17 КЛЕТОК

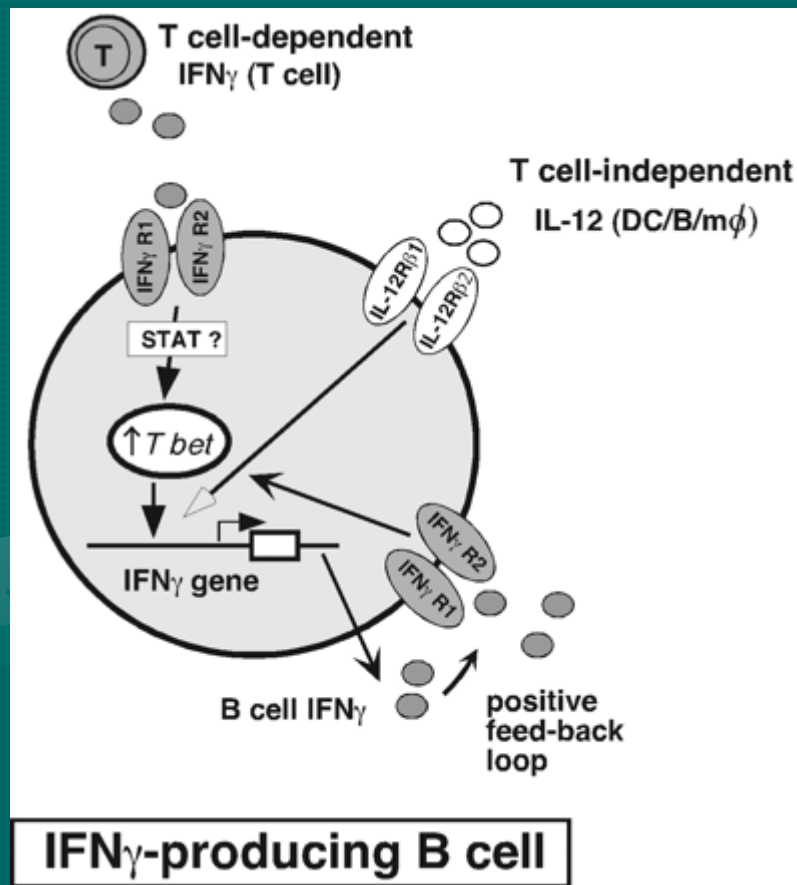
• а



Участие γ -IFN в активации макрофагов

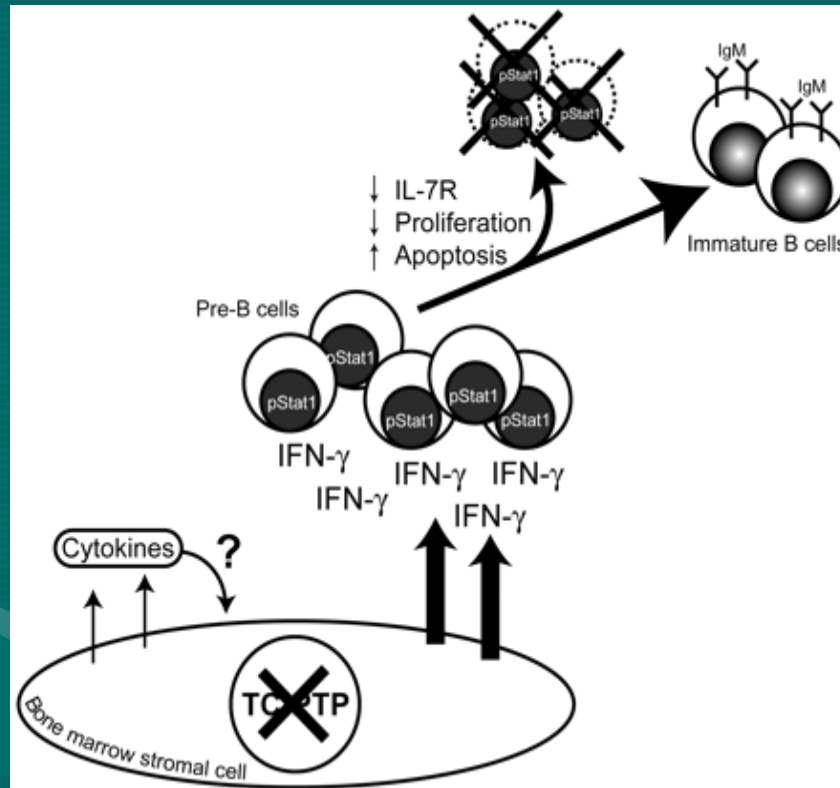


РЕГУЛЯЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В-КЛЕТОК



- Незрелые В-клетки экспрессируют низкие уровни T-bet, GATA-3, IFN- γ , а также IFN- γ R и IL-12R, но могут быть активированы как
- T-зависимым образом - через IFN- γ R,
- так и T-независимым способом(IL-12R) для продукции IFN- γ .
- Положительная обратная связь, образуемая
- микродозами продуцируемого В-клетками IFN- γ обеспечивает репрессию GATA-3 и развитие В1 – клеток.

В-ЛИМФОПОЭЗ МОДУЛИРУЕТСЯ ТС-РТР



- ТС-РТР –
- Т-клеточная
- протеин тирозин
- фосфатаза –
- негативный
- регулятор
- Jak/Stat

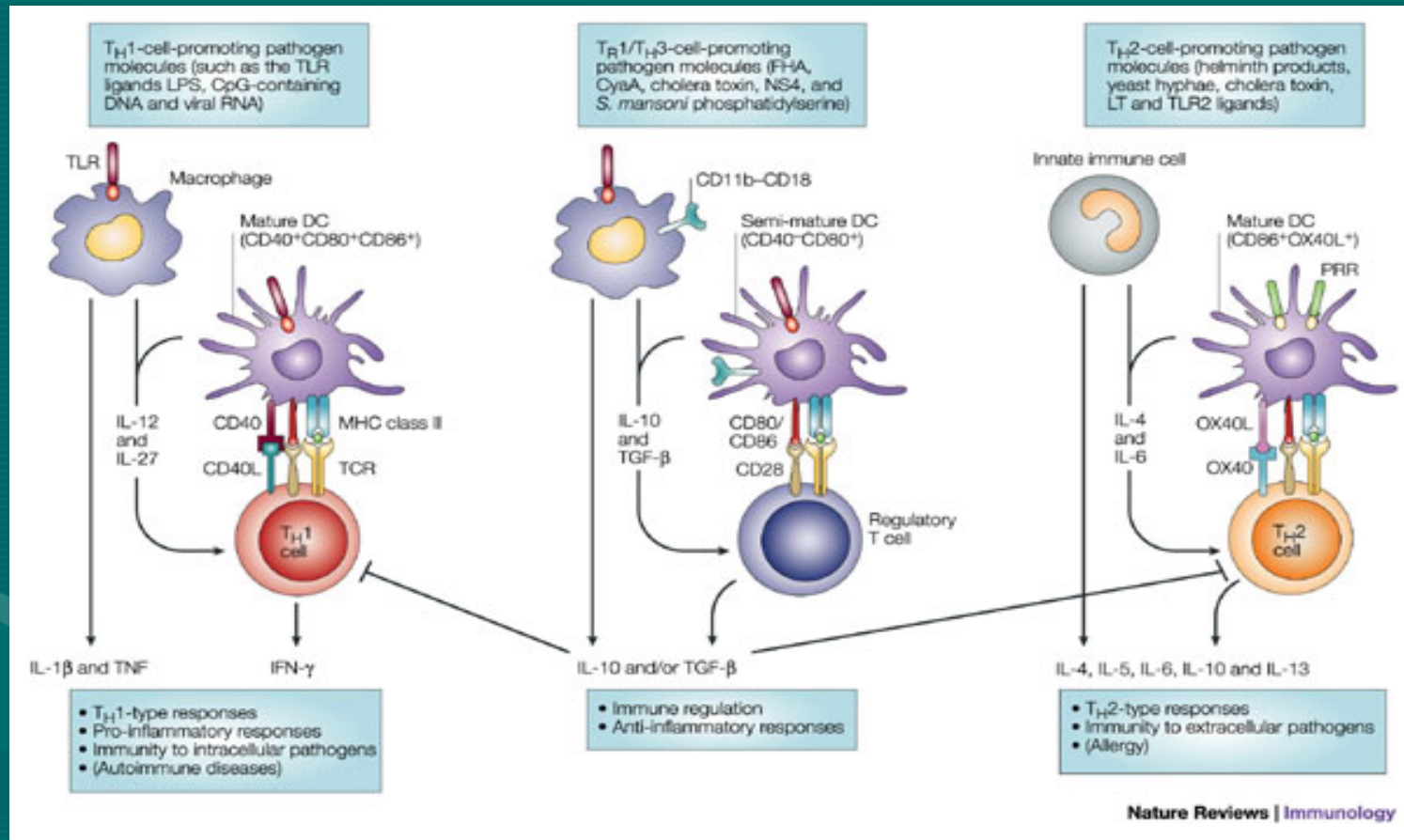
Стромальные клетки костного мышей TC-PTP-/- гиперпродуценты IFN- γ

У таких животных конститутивно фосфорилирован STAT1 димер в В клетках, наблюдается репрессия IL-7 и в целом В-клеточный дефицит.

- Культивирование предшественников В-лейкемических клеток мышей со стромальными клетками костного мозга
- мышей TC-PTP-/- приводит к значительному апоптозу пролейкемических клеток

T – РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ: КОНТРОЛИРУЯ ВОСПАЛЕНИЕ

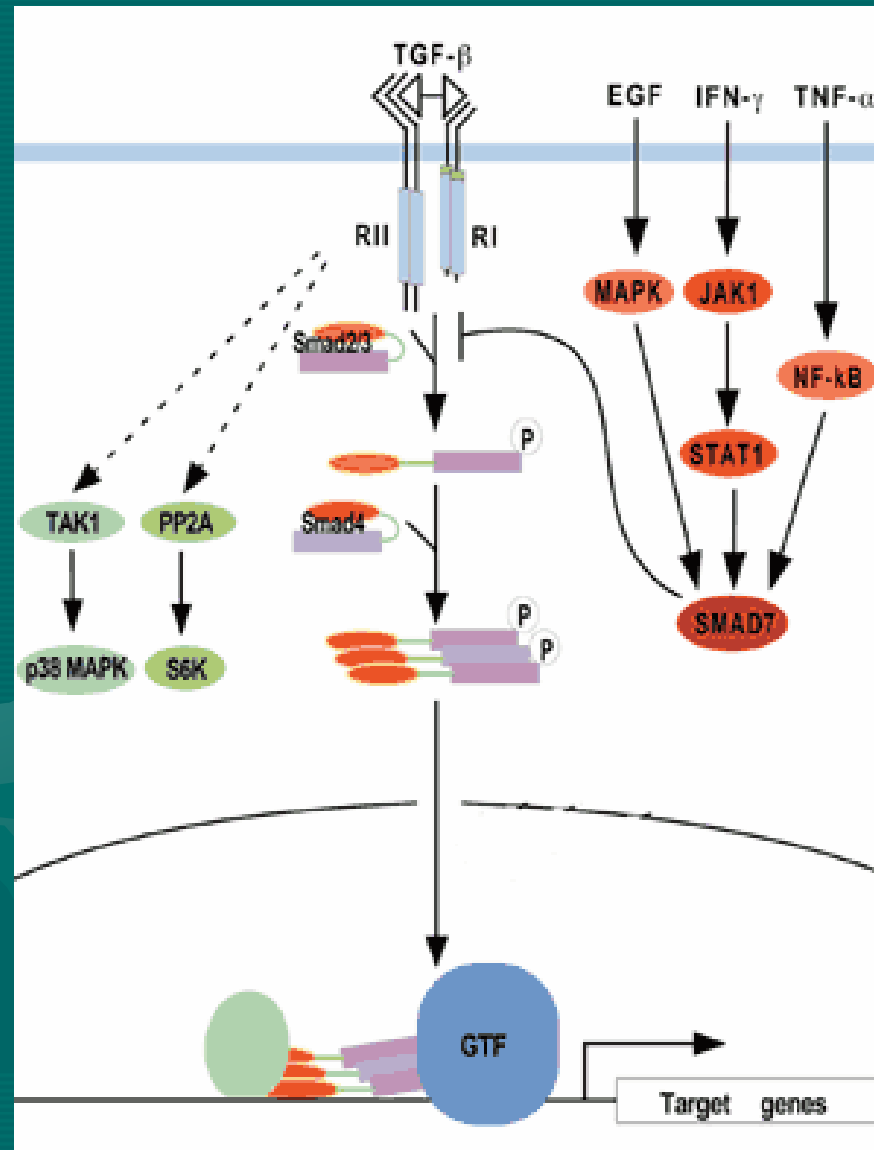
а



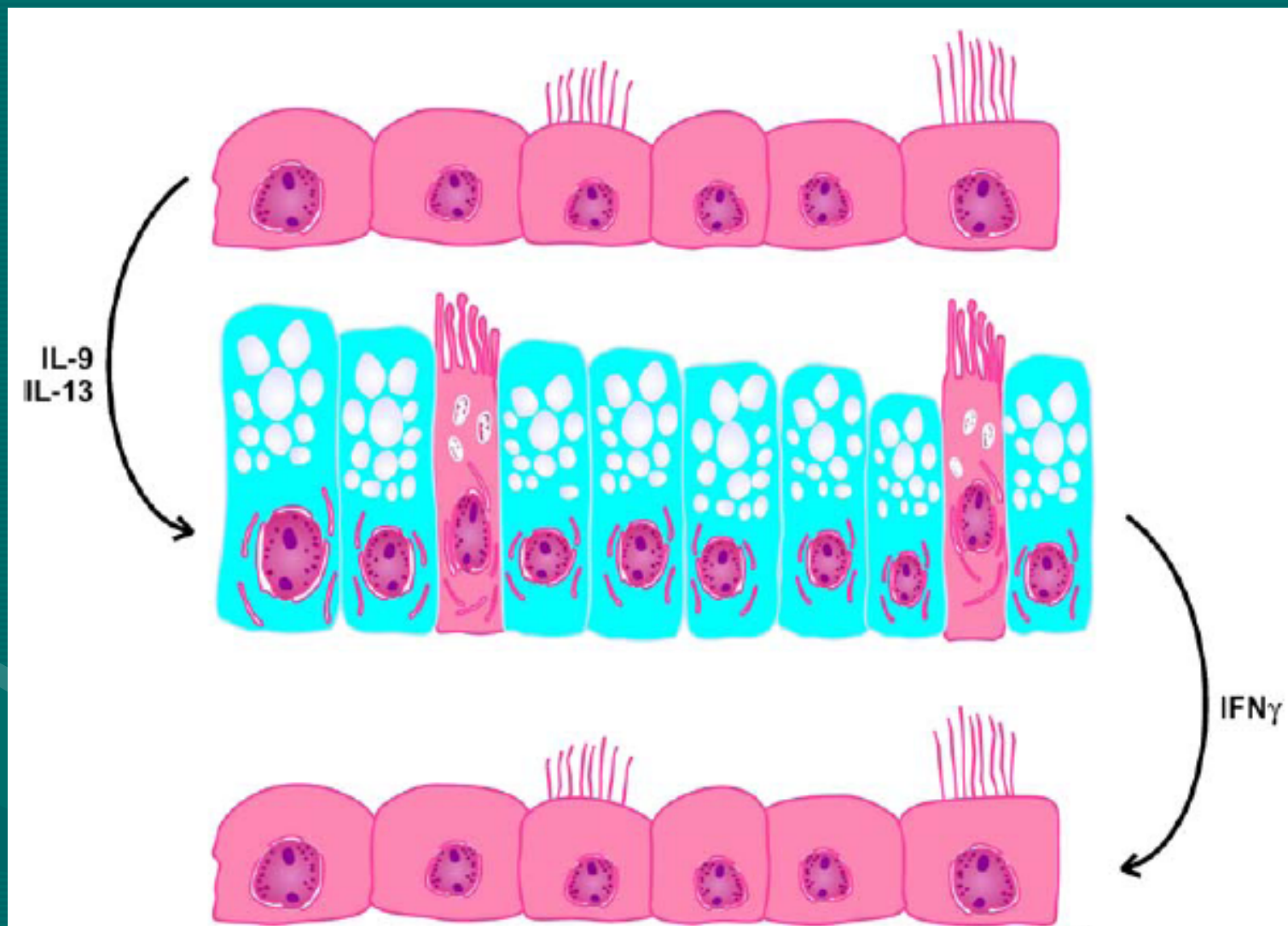
Гамма-интерферон и трансформирующий фактор роста β : партнёры и антагонисты

- При лечении фиброзов различной этиологии (идиопатический лёгочный фиброз и т.п.), вызываемых гиперпродукцией TGF β , используется рекомбинантный гамма-интерферон.
- В Иране успешно применяют rIFN- γ для лечения последствий поражения горчичным газом(хронический бронхиолитит).
-

Ингибирование действия TGF- β



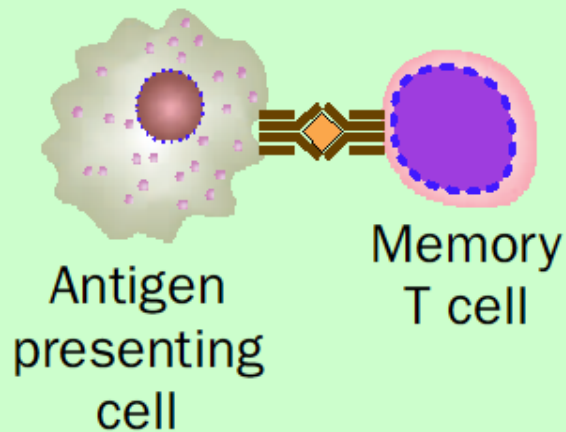
Аллергическое воспаление эпителиальных клеток, индуцированное IL-9 и IL-13, регулируется IFN- γ



ГАММА-ИНТЕРФЕРОН И ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ

- Гамма-интерферон, секретируемый мононуклеарными клетками периферической крови, может использоваться как диагностический маркёр аллергического контактного дерматита.

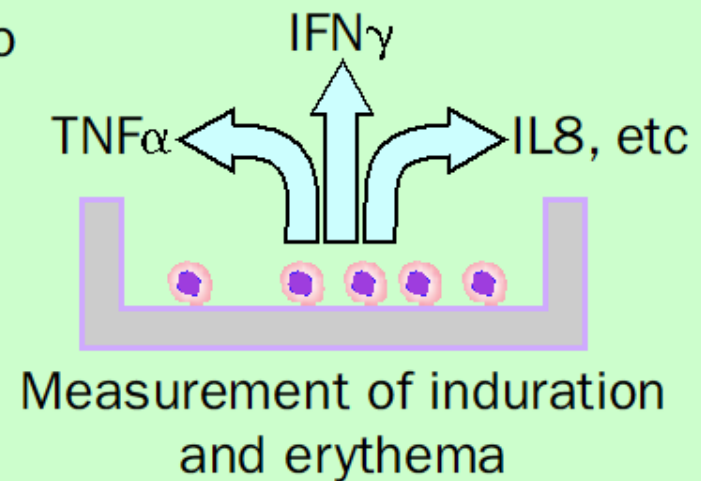
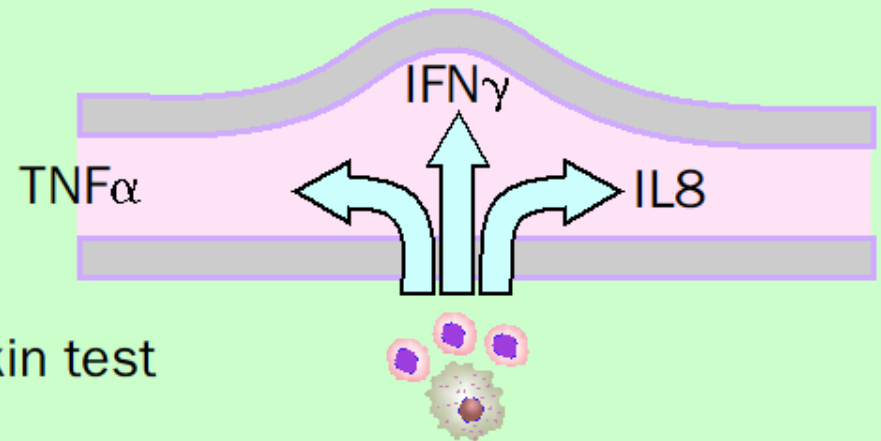
Presentation of mycobacterial antigens



Skin test

In vitro blood test

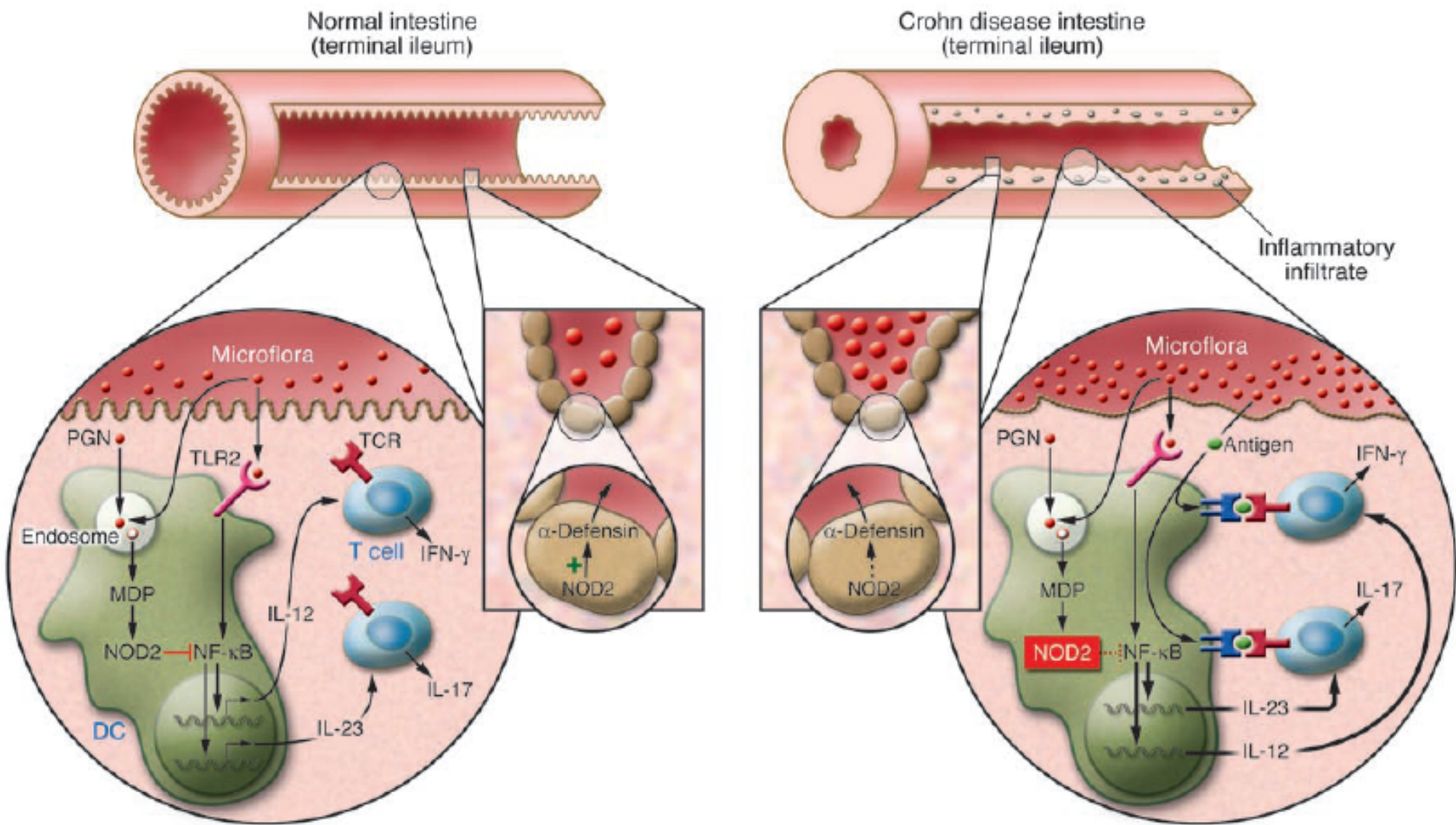
Measurement of induration and erythema



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ МАЛЫХ ДОЗ ГАММА- ИНТЕРФЕРОНА

- Малые дозы гамма-интерферона оказывают противовоспалительное действие *in vitro* и *in vivo*, препятствуя попаданию активированных Th2 и В клеток в лимфатические узлы, тем самым предотвращая развитие астмы и аллергии.

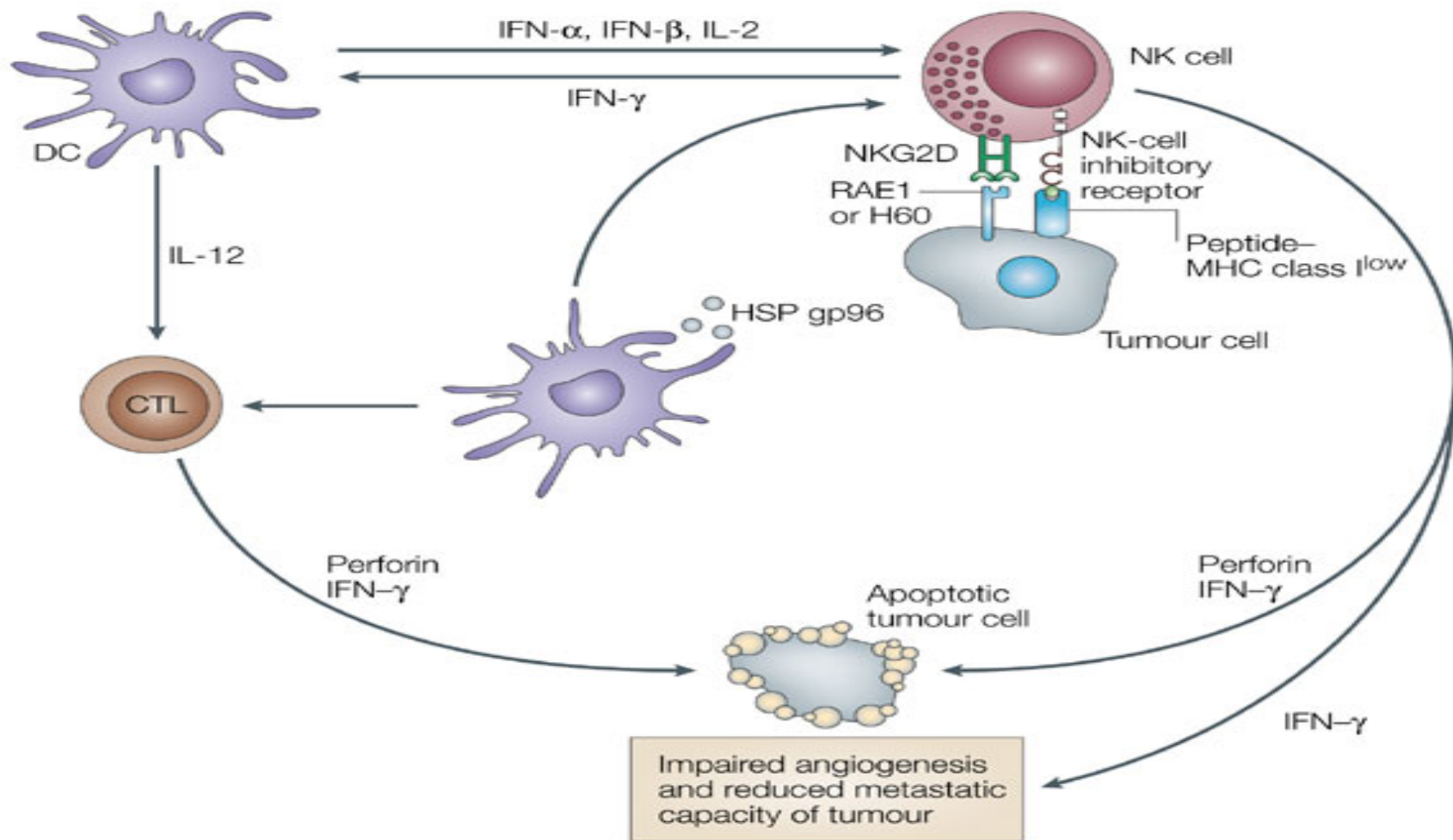
Иммунный ответ слизистой кишечника в норме и при развитии болезни Крона

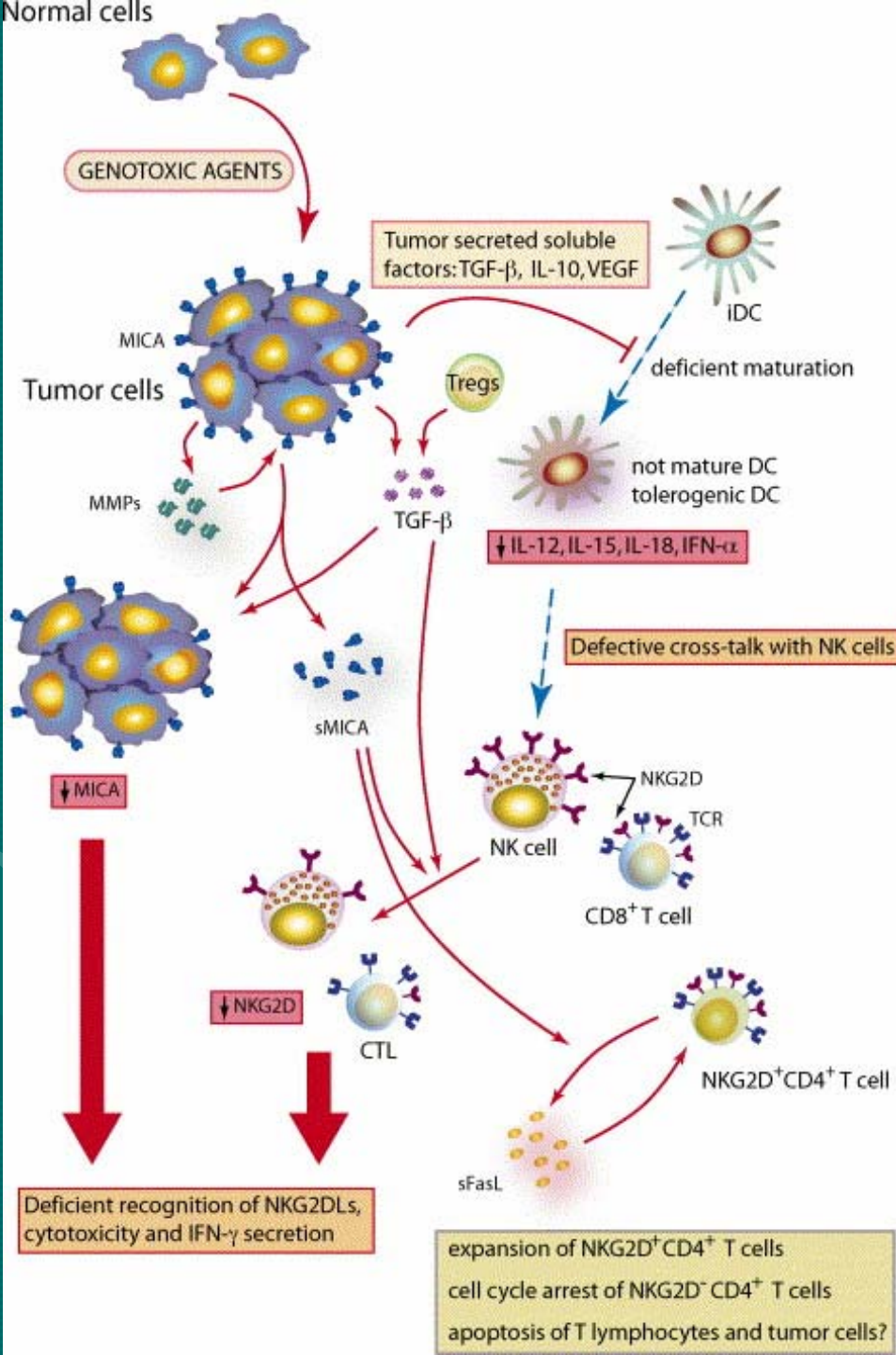


ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА И ГАММА-ИНТЕРФЕРОН

- Препарат Фонтोलизумаб (гуманизированные антитела против гамма-интерферона) применяется для лечения алопеции и болезни Крона.

Уничтожение опухолевых клеток





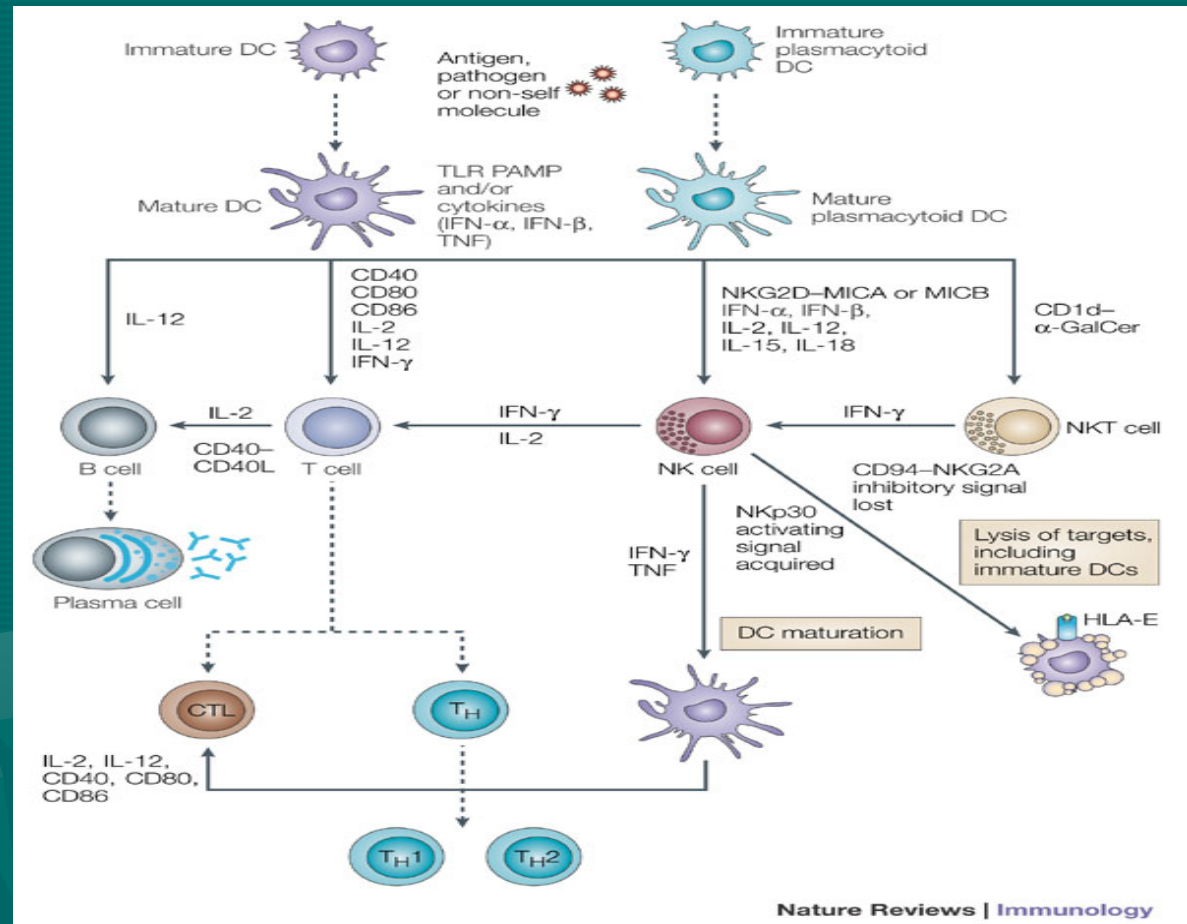
**НК клетки,
рецептор
NKG2D,
MICA/B
лиганды в
механизмах
регуляции
опухолевого
роста**

NK1.1+CD11c+ ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ – САМЫЕ РАННИЕ ПРОДУЦЕНТЫ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА

- Гамма-интерферон-производящие киллерные дендритные клетки (NK1.1+CD11c+) дифференцируются в дендритные клетки, утрачивая маркер NK-клеток и экспрессируя антигены ГКГ II типа.
- NK1.1+CD11c+ клетки интенсивно производят гамма-интерферон уже через 24 часа после инфицирования животных *Listeria monocytogenes*, в ходе борьбы с инфекцией наблюдается значительное увеличение популяции этих клеток.
- Гамма-интерферон-производящие киллерные дендритные клетки активно уничтожают опухолевые клетки.

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ И РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

- ИКДС?



ГАММА-ИНТЕРФЕРОН И МЕЖКЛЕТОЧНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

- Под воздействием гамма-интерферона нарушается эпителиальный барьер и экспрессия белков, обеспечивающих тесные межклеточные связи:
- окклюдина, клаудина1,2, β 1-интегрин.
- Усиливается проницаемость макромолекул.
- Гамма-интерферон способствует успешной вакцинации.

IL-6 МОЖЕТ КОНТРОЛИРОВАТЬ ЭКСПРЕССИЮ ГАММА- ИНТЕРФЕРОНА

- IL-6, производимый плазмоцитоидными дендритными клетками (ПДС), дифференцировавшимися из моноцитов в присутствии интерферона бета и IL-3, приводит к увеличению экспрессии гамма-интерферона T-клетками за счёт супрессии CD4⁺ CD25⁺ регуляторных T-клеток.

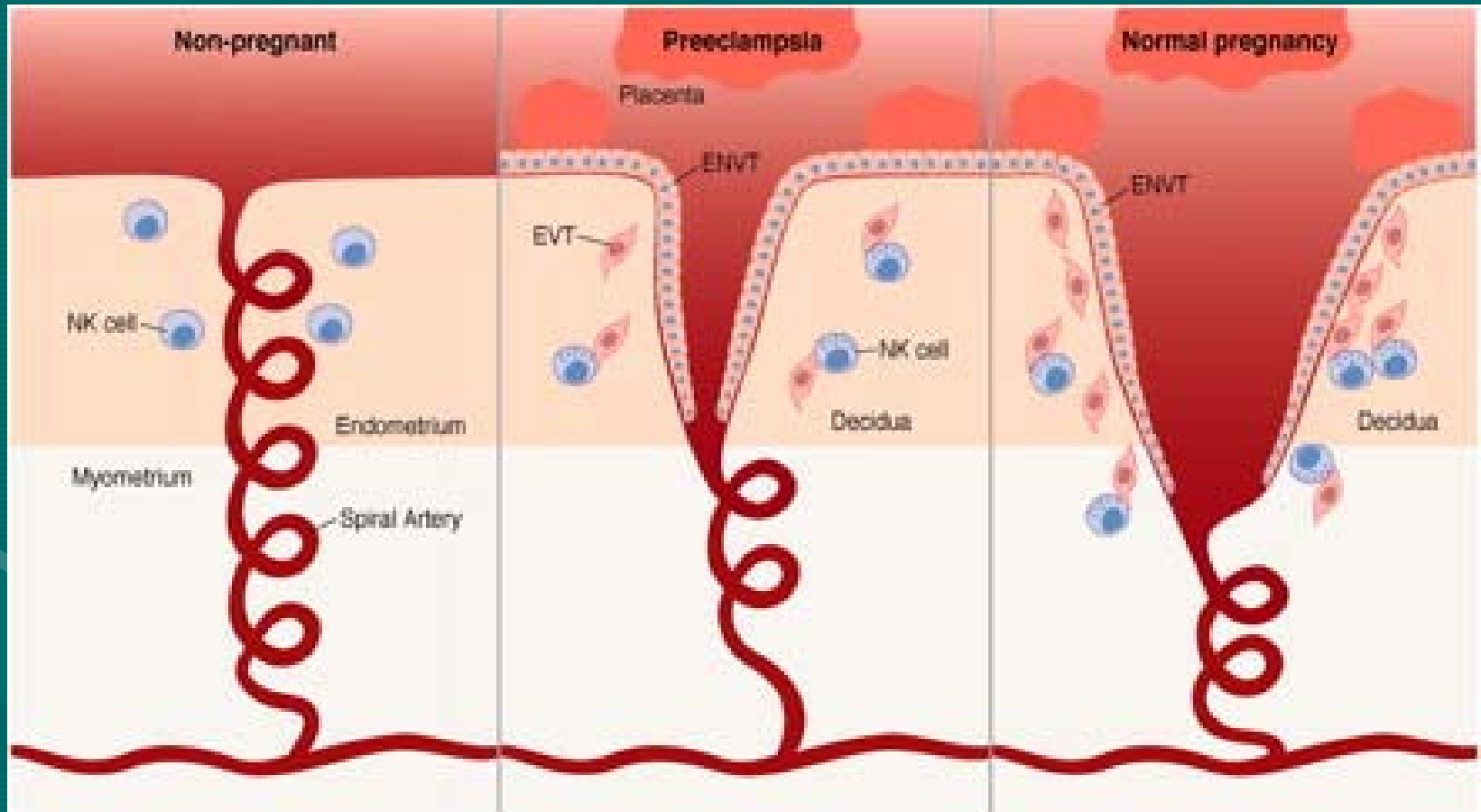
ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА

- При успешном лечении генитального герпеса важное значение имеет экспрессия рецепторов гамма-интерферона на стромальных клетках генитального тракта.

ГАММА-ИНТЕРФЕРОН И БЕРЕМЕННОСТЬ

- Модификация спиральной артерии, абсолютно необходимая для нормального развития беременности, вызывается гамма-интерфероном.
- На модели алимфоидных (C57BL/6Rag2^{-/-} γ_c ^{-/-}) мышей, продемонстрировано, что предплацентарное расширение русла спиральной артерии способен вызывать как рекомбинантный мышинный гамма-интерферон, так и рекомбинантный человеческий гамма-интерферон.

Беременность, преэклампсия и uNK клетки



ВЫВОДЫ

- 1. Гамма-интерферон парадоксален: порождает воспаление и сам же его регулирует.
- 2. Заболевания различной этиологии могут диагностироваться по способности клеток иммунной системы производить гамма-интерферон.
- 3. Разработаны новые модели для оценки активности рекомбинантного гамма-интерферона и выявления скрытых доселе механизмов его действия.
- 4. Близится время расширения терапевтического применения рекомбинантного гамма-интерферона.



**БЛАГОДАРИМ ЗА
ВНИМАНИЕ**

