

Роль цитокинов в патогенезе заболеваний человека

Вахрушев Н.С.

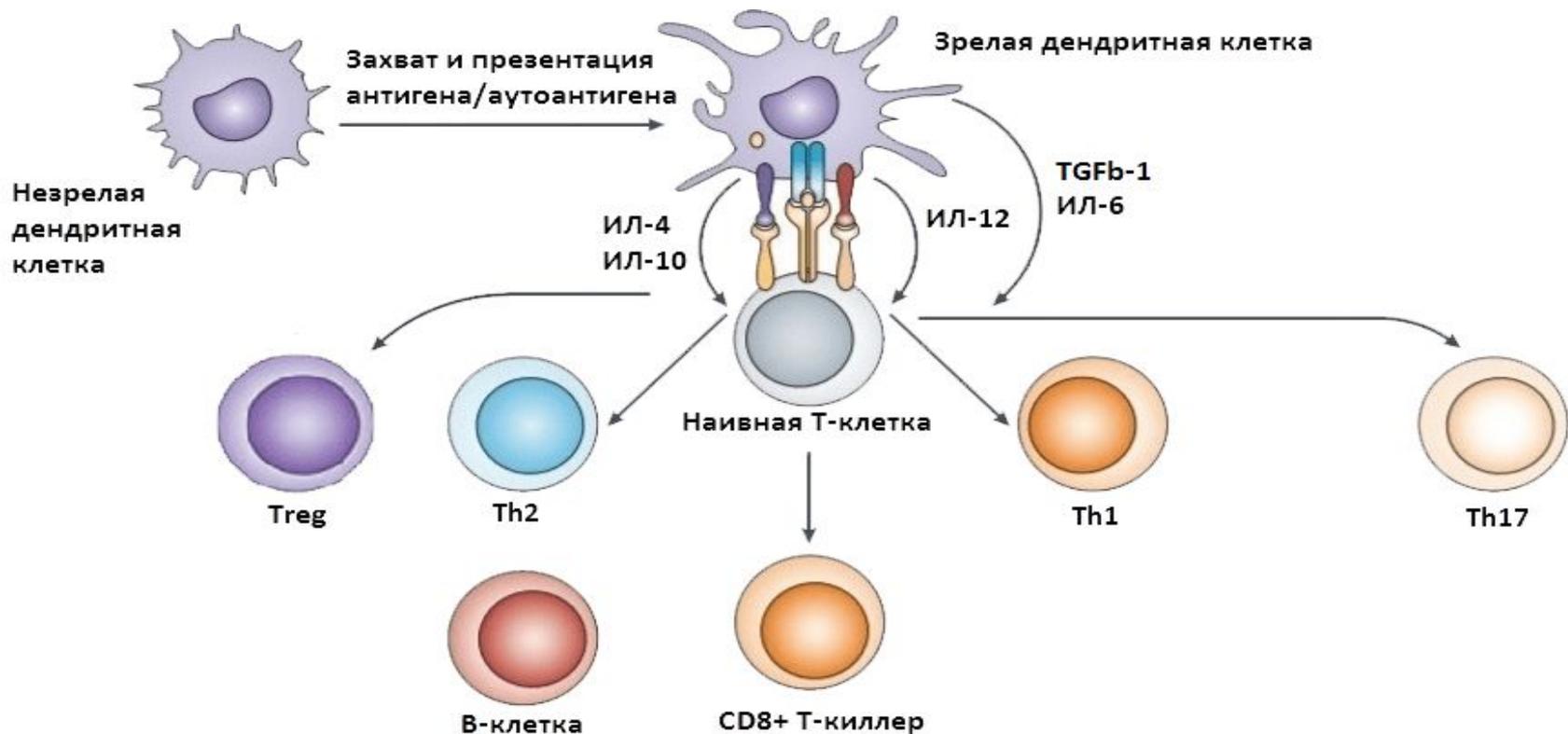
3.4.01

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД)

- 1. Наследственный дефект гена γ -цепи рецептора IL-2.** Общая субъединица для рецепторов IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21.
- 2. Дефицит JAK3 киназы.** Проводит внутриклеточный активационный сигнал от γ -цепи .
- 3. Дефицит α -субъединицы рецептора IL-7.** Нарушение функционирование только IL-7, стимулирующего Снижение количества Т-лф, но нормальные В-лф и НК-клетоксозревание предшественников лимфоцитов.

Нарушение в системе IL-12,IL-23,IFN- γ и их рецепторов

АПК представляет АГ + синтезирует цитокины семейства IL-12 → дифференцировка в Th1 и экспрессия



Обнаружены 5 мутаций, нарушающие данный каскад:

1) Ген субъединицы p40. Одна из двух субъединиц гетеромерных цитокинов IL-12, IL-23

2) β 1-цепи рецептора IL-12/IL-23R

3,4) Гены субъединиц 1 и 2 рецептора IFN- γ .

Подразделяется на полные дефициты рецепторов, частично рецессивные и частично доминантные.

5) Ген внутриклеточной сигнальной молекулы STAT1

Клиника: Восприимчивость к инфекциям, вызываемыми микобактериями и сальмонеллами

Функциональный полиморфизм генов цитокинов как вариант развития наследственных нарушения цитокиновой регуляции

- Мутации в генах цитокинов достаточно редки у человека, что говорит об их значительной роли.
- Однако обнаружены различные SNP, вызывающие количественные изменения функционирования соответствующих генов
- Часть выявленных аллельных генов ассоциированы с увеличением/снижением биологической активности кодируемых ими белков

Ген TNF -308(G→A)

- Однонуклеотидная замена располагается в промоторной области
- Наличие аллеля (-308A) увеличивает эффективность транскрипции гена, а следовательно и продукцию TNF в 2-5 раз, по сравнению с (-308G)
- У африканцев аллель (-308A) ассоциирован с наиболее тяжелой протеканием малярии (церебральная форма, последующие нарушения ЦНС). Более выражена системная воспалительная реакция.
- У африканцев частота носительства данного аллеля составляет 5%, а у европейцев 30%

Следовательно определение SNP поможет скорректировать прогноз и подобрать адекватную

 **Human** (GRCh38.p10) ▼

Location: 16:56,956,951-56,957,951

Variant: rs183130

Variant displays

- └ Explore this variant
- └ Genomic context
 - └ Genes and regulation
 - └ Flanking sequence
- └ Population genetics
- └ Phenotype data
- └ Sample genotypes
- └ Linkage disequilibrium
- └ Phylogenetic context
- └ Citations

Configure this page

Custom tracks

Export data

Share this page

Bookmark this page

rs183130 SNP

Most severe consequence

[upstream gene variant](#) | [See all predicted consequences](#)

Alleles

C/T | Ancestral: C | MAF: 0.27 (T) | Highest population MAF: 0.39

Location

[Chromosome 16:56957451](#) (forward strand) | VCF: 16 56957451 rs183130 C T

Evidence status ⓘ



Clinical significance ⓘ



HGVS name

[NC_000016.10:g.56957451C>T](#)

Synonyms

This variant has 2 synonyms - [Show](#) ⓘ

Genotyping chips

This variant has assays on 5 chips - [Show](#) ⓘ

Original source

Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 150) | [View in dbSNP](#) ⓘ

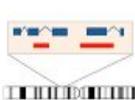
About this variant

This variant overlaps [4 transcripts](#), has [2509 sample genotypes](#), is associated with [2 phenotypes](#) and is mentioned in [6 citations](#).

Description from SNPedia

The (C) allele of rs183130 was associated with risk for lower high-density lipoprotein (HDL) cholesterol plasma levels in 3 independent samples, including both Caucasians and African-Americans. [\[PMID:17952847\]](#) ⓘ

Explore this variant ⓘ



Genomic context

2509



Genes and regulation

4



Flanking sequence

ATTCATT
CGGSGTG
TCATGCT



Population genetics

50



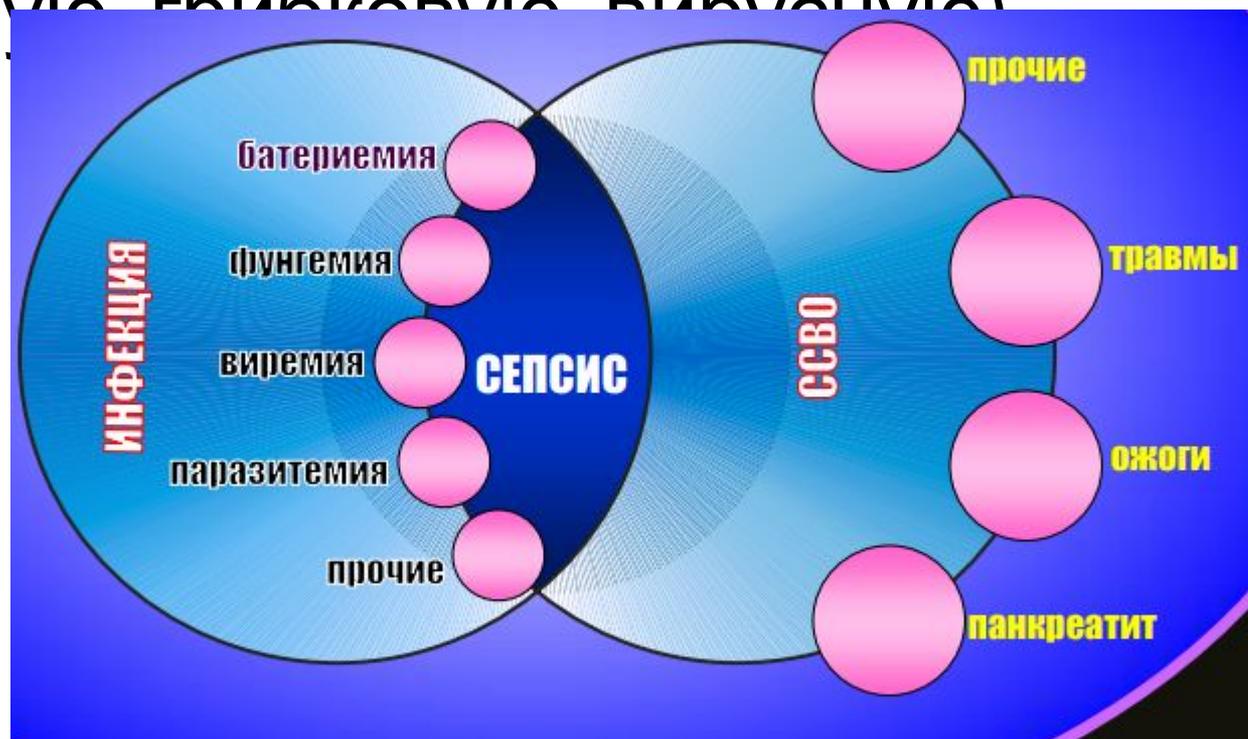
Phenotype data

2

6

Изменение синтеза цитокинов при сепсисе

Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит генерализованная воспалительная реакция на инфекцию (бактериальную, грибковую, вирусную)



Лабораторные данные: Чем выше уровни цитокинов (про- и противовоспалительных) при поступлении в отделение интенсивной терапии больных с диагнозом «сепсис», тем выше уровень смертности.

- В начале развития сепсиса происходит активация различных типов лейкоцитов и других, синтезирующих цитокины, клеток, а также индукция или увеличение уровня экспрессии генов цитокинов
- В высоких концентрациях провоспалительные цитокины способны вызывать нейроэндокринные изменения, нарушения терморегуляции, отеки, коллапс, полиорганная недостаточность, смерть
- Наибольшую корреляцию с течением сепсиса имеют: TNF, IL-6, IL-1, IL-10

- Продукция цитокинов изолированными лейкоцитами больного сепсисом снижена по сравнению с уровнем продукции лейкоцитов здоровых доноров.

Вероятно, связано с общим явлением *анергии* после интенсивного синтеза цитокинов (так происходит после травм, массовых ожогах)

- Противовосполительные цитокины (IL-10, TGF β) и растворимые рецепторы TNF и IL-6 тоже синтезируются в повышенных количествах при сепсисе. Наиболее высокие уровни IL-10 встречаются при наименее благоприятном исходе.

Эти данные привели к понятию «синдром компенсированного противовосполительного ответа». СКАО развивается вслед за ССВР, для его ограничения. Но иногда это приводит к иммуносупрессии

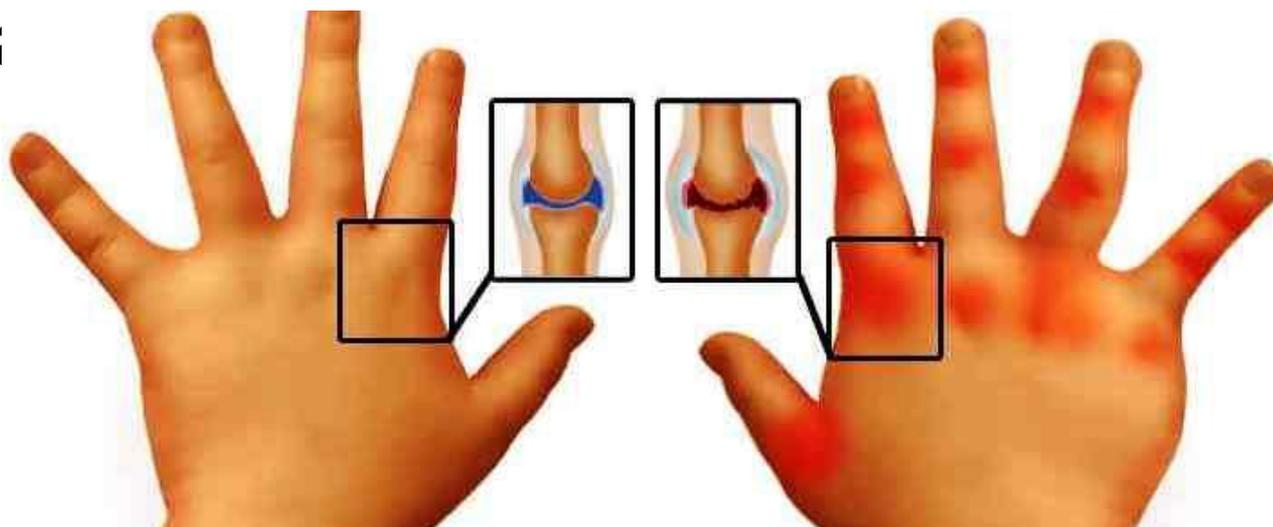
Роль цитокинов в развитии аутоиммунной патологии

- Хроническая несбалансированность активации Т-хелперных клонов (Th1, Th2, Th17) приводит к развитию иммунопатологических состояний
- Главным образом развиваются при избыточной активации воспалительной реакции и клеточного иммунитета
- При ряде аутоиммунных процессов в области поражения доминируют цитокины Th1 и симптомы аутоиммунного воспаления могут быть подавлены введением цитокинов Th2
- В других аутоиммунных расстройствах гиперактивируются как Th1 так и Th2

Ревматоидный артрит

РА – аутоиммунное заболевание, поражающее главным образом синовиальную оболочку, хрящевую и костную ткань суставов

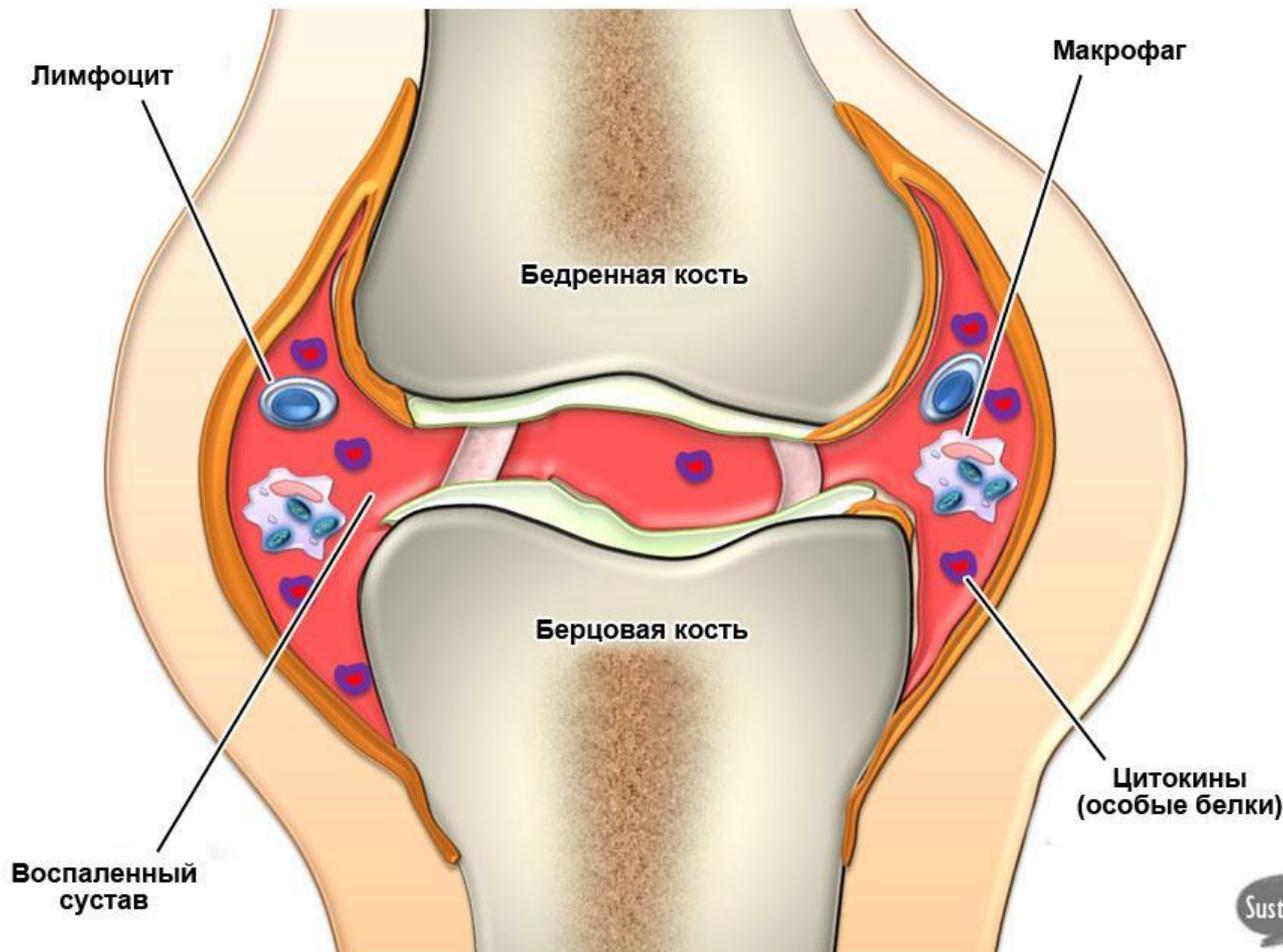
- Цитокины – посредники между активацией иммунной системы, развитию хронического воспалительного процесса и деструкции сустава



В синовиальной оболочке обнаружены плазмацитоидные и миелоидные ДК, синовиальные макрофаги, выделяющие цитокины, способные индуцировать дифференцировку Т-лф в любом направлении.

- IL-12, IL-18 – Th1
- IL-4 – Th2
- IL-6, IL-23, IL-1 – Th17

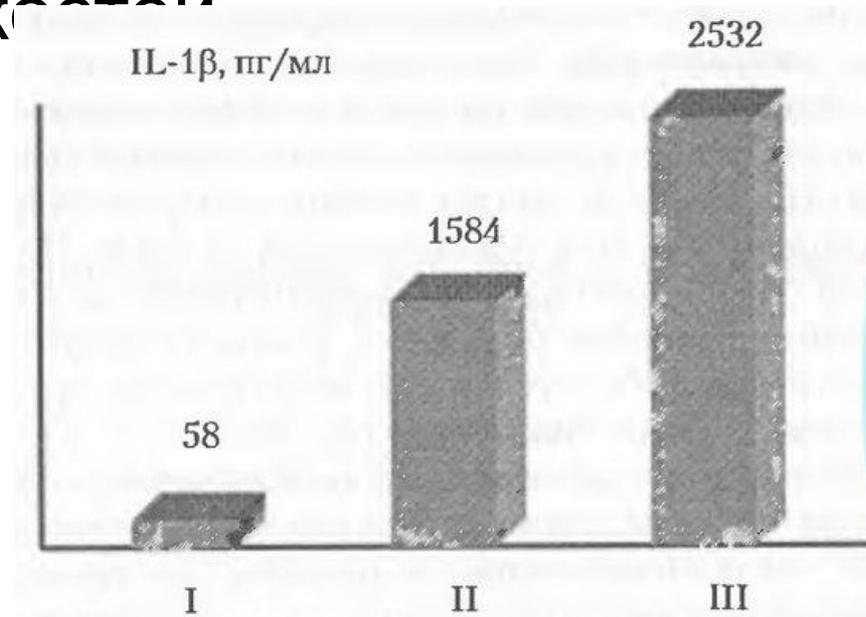
Сустав, пораженный ревматоидным артритом



- Повышенная концентрация TNF и IL-1 вызывает активацию синовиальных фибробластов, эндотелиальных клеток и привлеченных лейкоцитов, синтез медиаторов воспаления и ремоделирования ткани с развитием патологических осложнений
- Все усугубляется тем фактом, что снижается продукция противовоспалительных медиаторов и регуляторных цитокинов. Снижается концентрация *raIL*, IL-10, IL-4, IL-2. Но не снижается концентрация растворимых рецепторов для TNF и IL-1

Уровни провосполительных цитокинов в крови могут коррелировать с клиническими проявлениями заболевания и могут быть диагностическими маркерами

Если они очень высоки, то будет системное проявление биологического действия: IL-6 стимулирует синтез острофазных белков в печени, TNF вызывает кахексию, остеопороз трубчатых костей

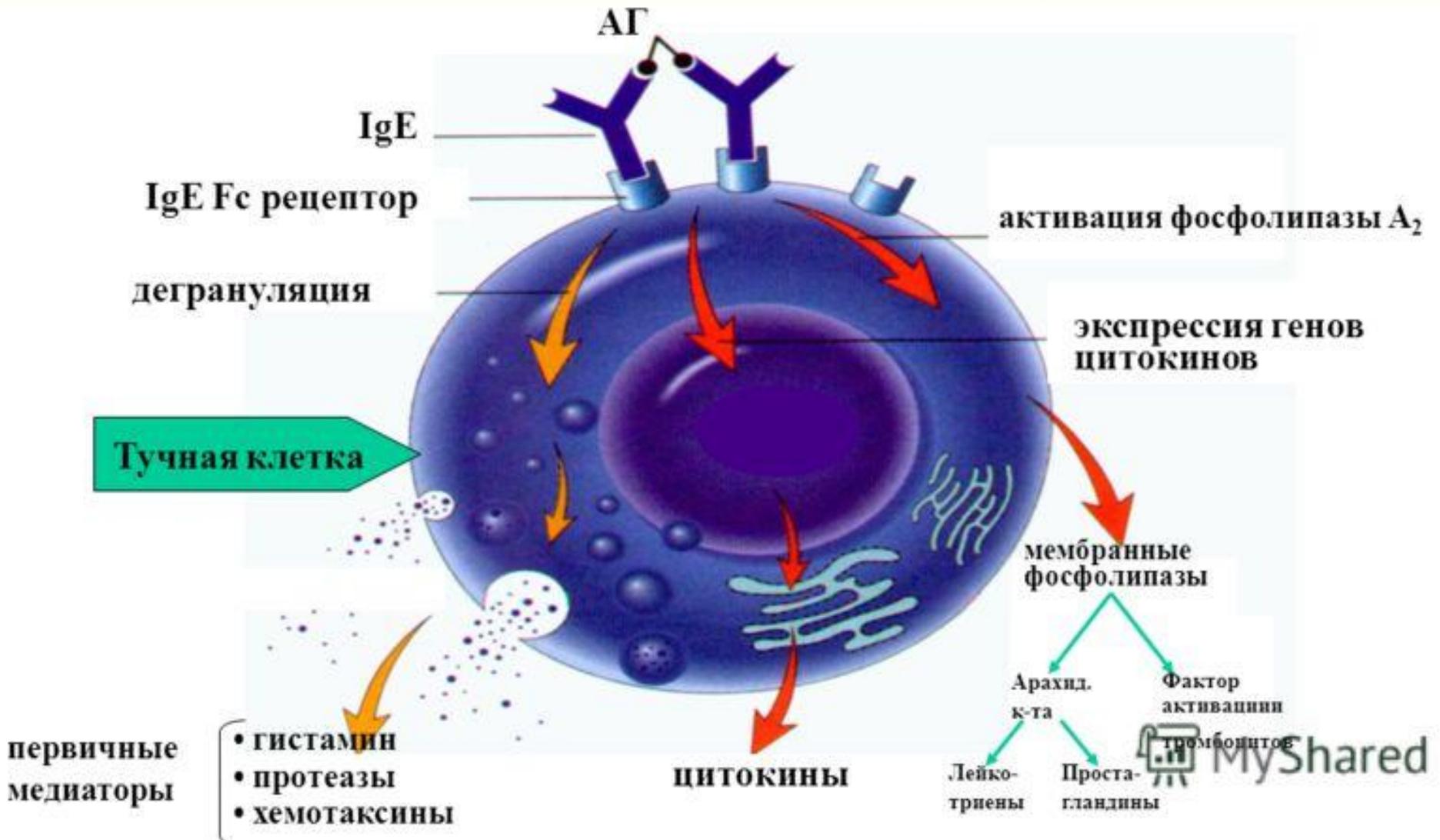


Цитокины и аллергия

Аллергические состояния – генетически детерминированная группа заболеваний, характеризующихся повышенной способностью В-лф синтезировать IgE против аллергенов.

- IgE взаимодействует с высокоафинным мембранным рецептором базофилов и тучных клеток $Fc\epsilon R1$ → выброс vasoактивных аминов, хемокинов, провосполительных цитокинов
- Развитие ИО с преимущественным синтезом IgE регулируется Th2 через IL-4, IL-5, IL-13

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ I ТИПА



- Первый источник цитокинов – тучные клетки (IL-4, IL-13, TNF)
- При дегрануляции попадают в межклеточное пространство в первые минуты после опсонизации
- Усиливается продукция хемокинов, молекул адгезии
- Привлечение в ткани эозинофилов, базофилов, Т-лф
- Дальнейший источник – базофилы, тучные клетки, др. лейкоциты, активация которых сопровождается секрецией IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF, GM-CSF
- По мере развития заболевания аллерген-специфические Т-лф все более накапливаются в очаге аллергического воспаления

- У детей с генетическим анамнезом аллергии наблюдается повышение уровней продукции IL-4, IL-5, IL-13, постепенно нарастающих от момента рождения к 1-2 годам – ранний прогностический фактор развития клинических симптомов аллергии в 2-6 лет
- Сниженные уровни IFN- γ у 3-х месячных детей ассоциированы с более высокой частотой клинических проявлений астмы в годовалом возрасте
- Обнаружение IFN- γ в пуповинной крови во время родов связно с низким риском развития аллергии

Вывод: в патогенезе аллергии происходит поляризация в сторону гиперактивации Th2, а повышенная продукция цитокинов Th1 может иметь