

Интерлейкин-2

Выполнила студентка МИ ЛД-132

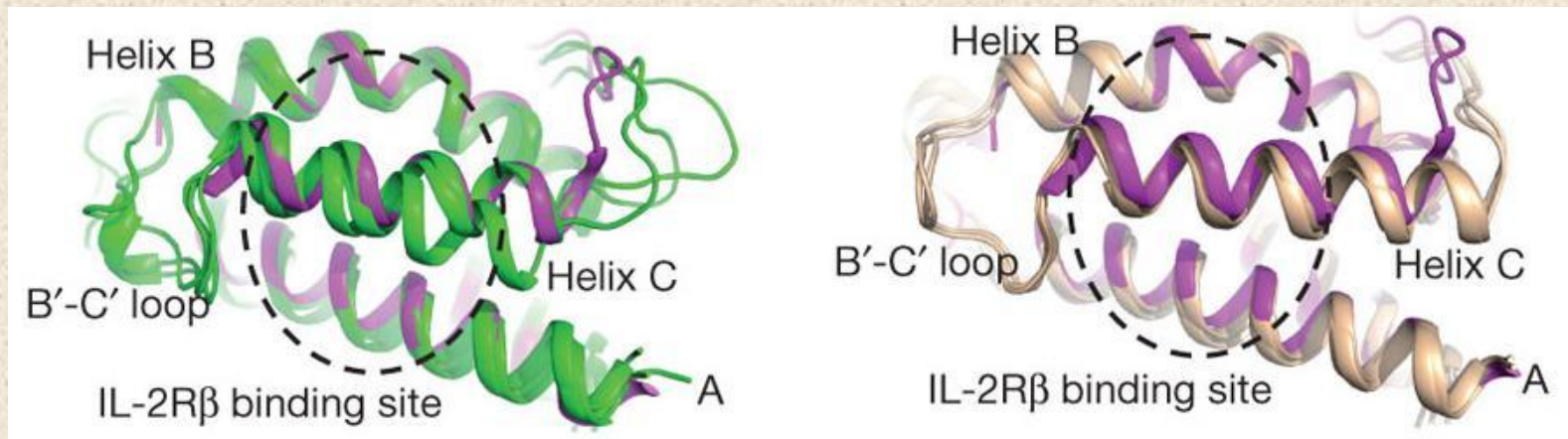
Голаева М.Т.

Благодаря технологии рекомбинантных ДНК, то есть генной инженерии, стали доступны некоторые цитокины в количествах, достаточных для их клинического изучения и последующего медицинского применения. Было показано, что многие из них обладают лечебными эффектами, в том числе интерлейкин-2 (ИЛ-2), который находит широкое применение в качестве иммуномодулятора.



Роль в иммунных реакциях.

ИЛ-2 — это полипептид с молекулярным весом 15 300 Да, состоящий из 133 аминокислот. Синтезируется хелперными Т-лимфоцитами ($CD4^+$) — T_H0 и T_H1 . Являясь основными продуцентами ИЛ-2, T_H1 образуются в результате дифференцировки T_H0 под влиянием ИФН-гамма и ИЛ-12. Особо следует отметить, что содержание ИЛ-2 в крови непосредственно зависит от числа продуцирующих его Т-хелперных лимфоцитов.



0 ИЛ-2 относится к ключевым цитокинам, инициирующим развитие специфического иммунного ответа. В организме человека ИЛ-2 проявляет множественное иммуностимулирующее действие. Прежде всего ИЛ-2 является основным Т-клеточным ростовым фактором, определяющим пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, что приводит к появлению субпопуляций хелперных Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов памяти и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). ИЛ-2 также стимулирует пролиферацию натуральных киллеров и В-лимфоцитов. Он необходим для экспрессии ИЛ-2-рецептора на Т- и В-лимфоцитах и аутокринно регулирует синтез ИЛ-2. Он ускоряет продукцию и секрецию не менее десятка других цитокинов: интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов и т.д. — Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, моноцитами, а также продукцию и секрецию В-лимфоцитами иммуноглобулинов всех изотипов.

От наличия ИЛ-2 зависит развитие цитотоксичности натуральных киллеров, моноцитов; он активирует цитолитическую способность ЦТЛ, повышая продукцию и секрецию ими цитолитических молекул (перфоринов и гранзимов), усиливает способность этих клеток к миграции, хемотаксису и адгезии с другими клетками. ИЛ-2 вызывает образование лимфокинактивированных клеток и опухольинфильтрирующих лимфоцитов.

ИЛ-2, вырабатываемый клетками гипоталамуса и гипофиза, обладает анальгетическим действием на периферическую нервную систему, а также ноотропным эффектом.

Способность ИЛ-2 влиять на функциональную активность различных эффекторных клеток указывает на перспективность его использования в качестве иммунотерапевтического агента, эффективного в борьбе не только со злокачественными клетками, но и экстрацеллюлярными и внутриклеточными патогенами. Таким образом, ИЛ-2 является значимым компонентом иммунной системы человека. Ему принадлежит решающая роль в активации этой системы, развитии адекватного иммунного ответа и координированном функционировании основных ее элементов.

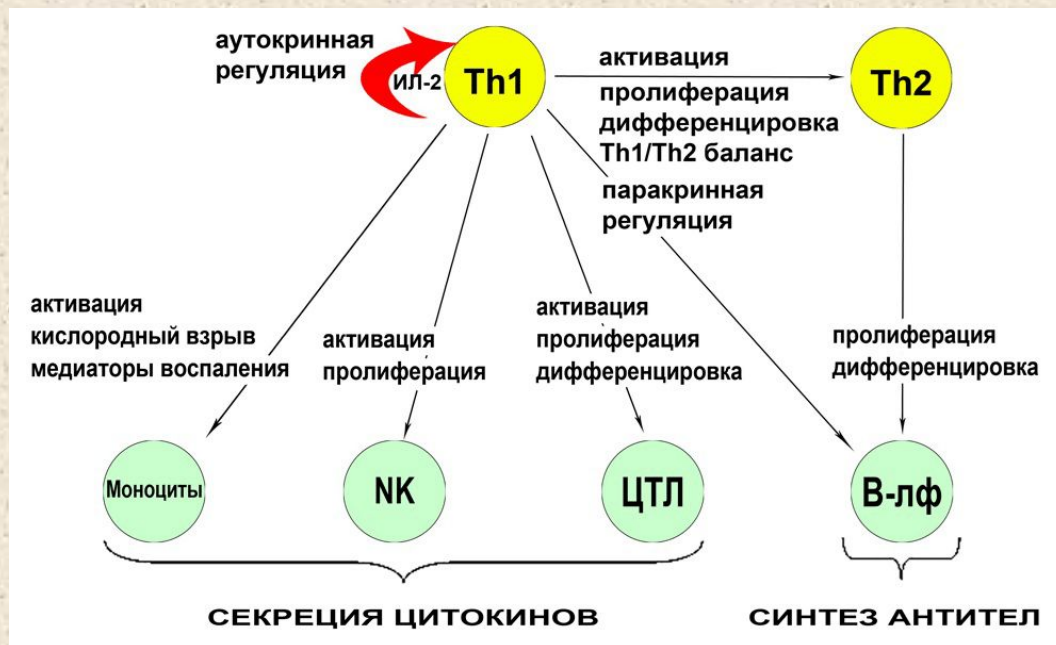
На сегодняшний день известно, что большинство распространенных заболеваний и функциональных расстройств сопровождается иммунодефицитами. Иммуносупрессия сопутствует не только СПИДу, но и многим инфекционным и онкологическим заболеваниям, травмам, ожогам, ранениям. Ее наблюдают при септических состояниях различной этиологии, старении, родах, недоношенности новорожденных, при хирургических вмешательствах.

Перечисленные иммунодефициты сопряжены с недостатком ИЛ-2 в периферической крови и могут быть компенсированы путем введения экзогенного ИЛ-2. В настоящее время в работах зарубежных и отечественных исследователей показано, что такого рода иммунотерапия является эффективным средством борьбы с иммунодефицитами.

Лекарственное средство Ронколейкин[®] представляет собой инъекционную форму рекомбинантного интерлейкина-2 (рИЛ-2) человека. Препарат получают методами современной белковой химии из клеток продуцента, которым является штамм непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроен ген ИЛ-2 человека.

Иммункорригирующее действие Ронколейкина® реализуется благодаря связыванию ИЛ-2 со специфическими рецепторами на поверхности Т-хелперных лимфоцитов I типа, что приводит их к функциональной активации и размножению. Активация собственной иммунной системы пациента приводит к развертыванию описанной выше сети иммунной защиты.

Рис. Клетки-мишени иммунной системы для ИЛ-2 (по J. Theze, 1999 с изменениями А.М. Попович, 2004).



Клиническое применение

Ронколейкин® зарегистрирован в РФ и разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ N°249 от 31.08.1995 г.



0 Ронколейкин® обладает выраженной иммуностимулирующей активностью, направленной на усиление противобактериального, противовирусного, противогрибкового, противоопухолевого иммунитета и находит широкое применение в иммунотерапии септических, инфекционных и онкологических заболеваний, связанных с иммунодефицитами.

0 Препарат используется в комплексной терапии септических состояний различной этиологии, сопровождающихся иммуносупрессией: посттравматического, хирургического, акушерско-гинекологического, ожогового, раневого и др. сепсиса .

0 В частности, при исследовании эффективности Ронколейкина® в лечении сепсиса двойным слепым методом было установлено, что применение препарата снижает летальность в 3 раза. Полученный клинический результат был связан с активацией иммунной системы, выражающейся повышением: абсолютного количества лимфоцитов, соотношения CD_4 / CD_8 , фагоцитарной активности нейтрофилов, продукции иммуноглобулинов А, М и G.

- В настоящее время Ронколейкин® применяют у взрослых при лечении гнойно-воспалительных заболеваний, таких как: перитониты различной этиологии, эндометриты, абсцессы разной локализации, менингиты, медиастениты, остеомиелиты, панкреатиты, паранефриты, пиелонефриты, пневмонии, плевриты, сальпингиты, флегмоны мягких тканей.
- Рандомизированное исследование двойным слепым методом у больных с острым деструктивным панкреатитом показало, что введение Ронколейкина® в комплексную терапию приводит к достоверному увеличению благоприятных исходов перипанкреатических инфильтратов (рассасывание) и к резкому снижению частоты гнойных осложнений (Толстой А. Д. И соавт., 1999,).
- Ронколейкин® успешно используют в лечении хронических вирусных и бактериальных инфекций: туберкулеза, хронического гепатита, хронического герпеса, а также микозов и хламидиоза.

0 После 2-месячного курса лечения Ронколейкином® у 7 из 10 больных с хроническим вирусным гепатитом С имела место негитивация ПЦР-ВГС (Журкин А.Т. и соавт., 1999,). Использование Ронколейкина® у 60 больных хронической хламидийной урогенитальной инфекцией позволило в 100% случаев добиться эрадикации возбудителя после одного курса лечения (без Ронколейкина® — лишь в 93%) (Ремезов А.П. и соавт., 1999,). В качестве профилактического средства Ронколейкин® используется для подготовки больных к обширным хирургическим операциям. Так, обнадеживающие результаты получены при лечении больных с прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом (Басек Т.С. и соавт., 1999,), при предоперационной подготовке больных к аортокоронарному шунтированию (Серебряная Н.В. и соавт., 1999,), а также при гастродуоденальных кровотечениях и язвенной болезни (Назаров В.Е., 1999,)

0 В процессе клинических испытаний препарат показал высокую эффективность в лечении рака почки и мочевого пузыря, колоректального рака III-IV стадий, опухолей головного мозга, злокачественной диссеминированной меланомы, злокачественных новообразований молочных желез, рака предстательной железы, яичников.

0 В частности, после терапии 35 больных раком почки препаратом Ронколейкин® у 63 % пациентов отмечена стабилизация процесса, у 20% — регрессия легочных метастазов (Карелин М.И., Воробьев А.А., 1999,).

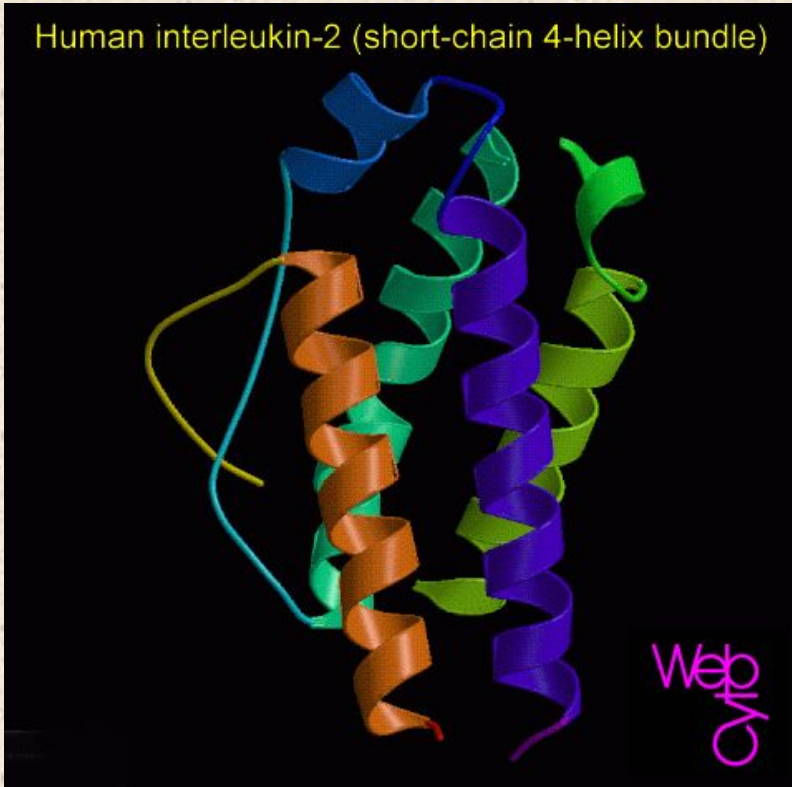
- 0 Решением Бюро Фармакологического государственного комитета Министерства здравоохранения РФ от 16 июля 1998 г. Ронколейкин® разрешен для медицинского применения у взрослых в качестве противоопухолевого средства при лечении рака почки и рекомендовано продлить II фазу клинических испытаний в качестве противоопухолевого средства у больных меланомой, раком мочевого пузыря и толстой кишки.
- 0 Обнадеживающими являются опубликованные данные о клиническом применении рИЛ-2 при СПИДе, цитомегаловирусной инфекции. В настоящее время имеются сведения об использовании ИЛ-2 в качестве адьюванта вакцин.

Ронколейкин® практически не обладает побочными эффектами, что выгодно отличает его от зарубежных аналогов. Его применение совместимо с традиционной антибактериальной терапией, а также хирургическим лечением и химиотерапией онкологических заболеваний. Этой статьей мы открываем серию публикаций по проблеме цитокиновой иммунотерапии и приглашаем к обсуждению специалистов.



Спасибо за внимание!

Human interleukin-2 (short-chain 4-helix bundle)



Кристаллографическая структура
молекулы Интерлейкина-2