

Врожденный иммунитет: на стыке наук

С.А. НЕДОСПАСОВ

Институт Молекулярной Биологии им.
В.А. Энгельгардта РАН

Институт Физико-химической биологии им.
А.Н. Белозерского МГУ





Мечников Илья Ильич
(родился в 1845 г. под Харьковом, умер в 1916 г. в Париже)
***Нобелевская премия по физиологии и
медицине 1908 г.***



**Скопление фагоцитов в личинке
морской звезды вокруг занозы**

Важные факты про врожденный иммунитет

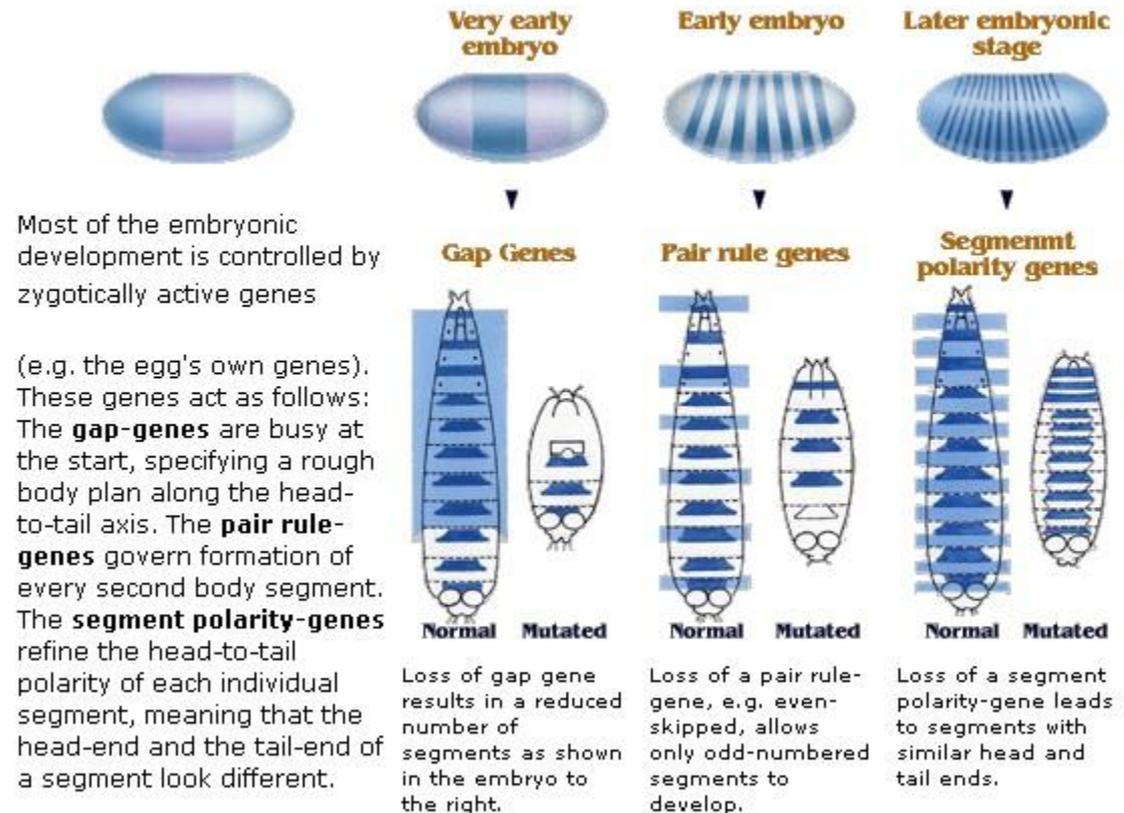
1. Защищает все виды живых существ, в то время как адаптивный иммунитет есть только у высших позвоночных.
2. Является и главной системой (сенсором) распознавания «чужого» (например, заражения патогенами), и первой линией защиты.
3. Кодировается относительно небольшим числом генов, которые не могут увеличивать разнообразия рецепторов с помощью соматических перестроек (как это происходит в адаптивном иммунитете).
4. Из-за ограниченности числа генов рецепторы (сенсоры) распознают не индивидуальный патоген, а целые классы патогенов.



Christiane Nusslein-Volhard

*Нобелевская премия
по физиологии и медицине
1995 г.*

Nüsslein-Volhard's and Wieschaus' Discoveries

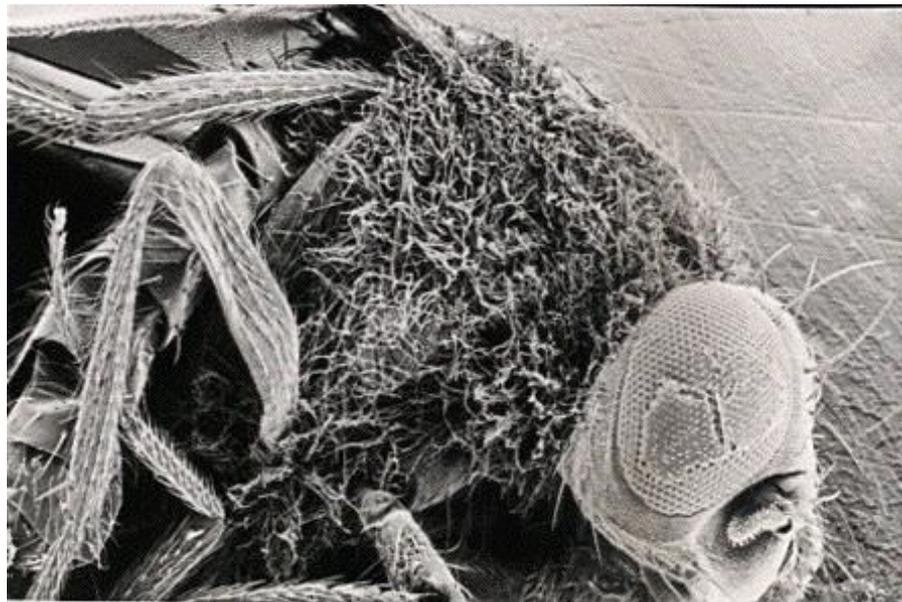




Jules Hoffmann

**Président de l'Académie des Sciences
Иностранный член РАН**

Муши без гена Toll зарастают грибками и погибают

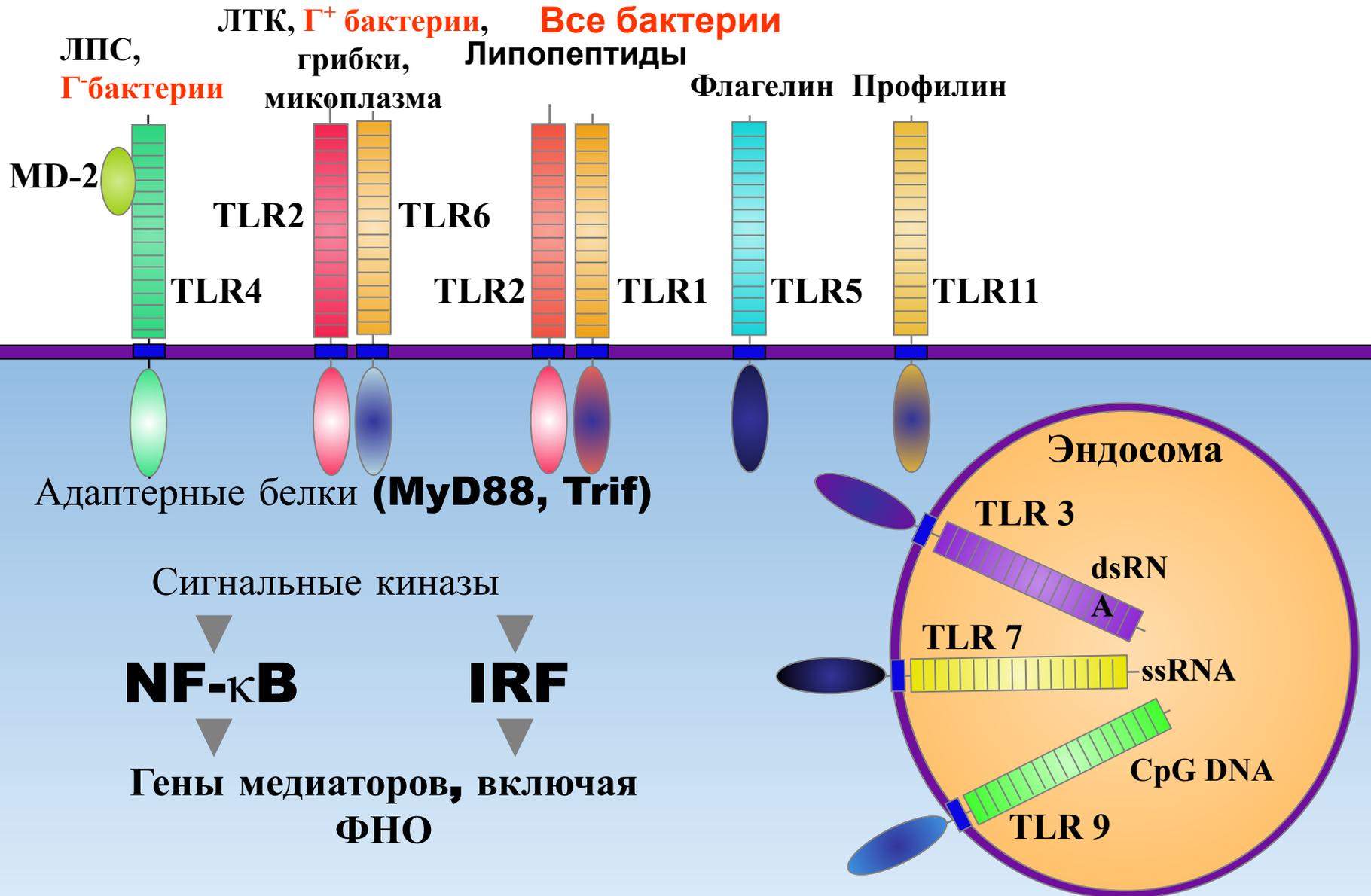


*Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA.
Cell, 1996, 20:973-83*



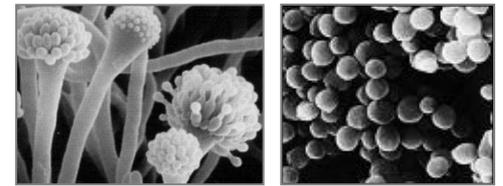
Чарльз Дженоуэй (1943-2003) и Руслан Меджитов

TLR семейство и его лиганды у человека и мыши



Парадокс эволюции TLR семейства

Грибки



Сенсоры микробов

Г⁺ бактерии

Spaetzle



Toll

MyD88

Tube

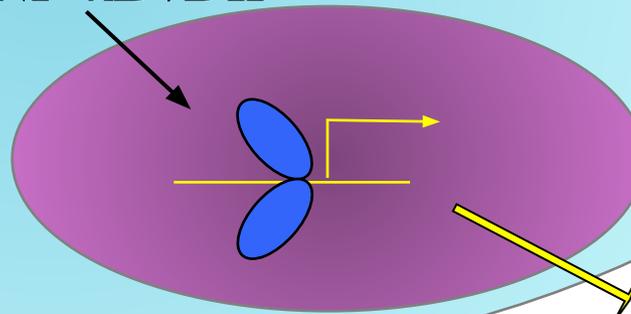
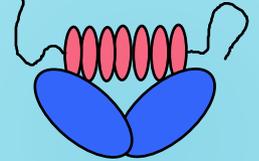


Pelle

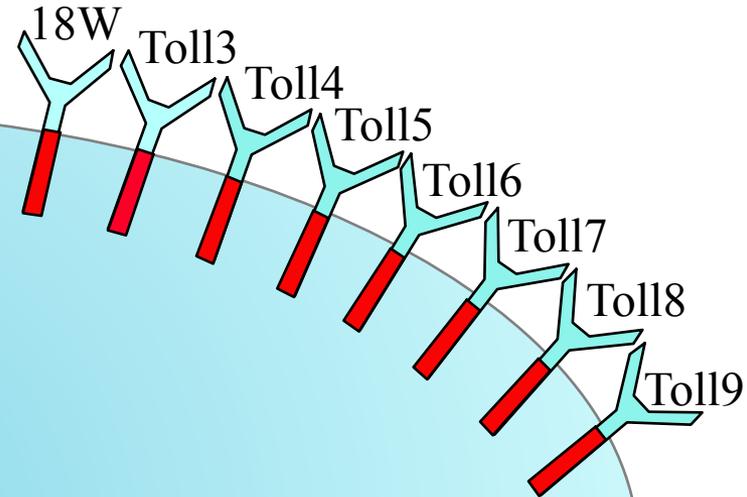


I-κB/
CACTUS

NF-κB /DIF



Защитные пептиды



Дополнительные факты про врожденный иммунитет

1. Принципиально разные стратегии распознавания:

во врожденном - рецептор узнает инвариантные химические структуры целого класса патогенов

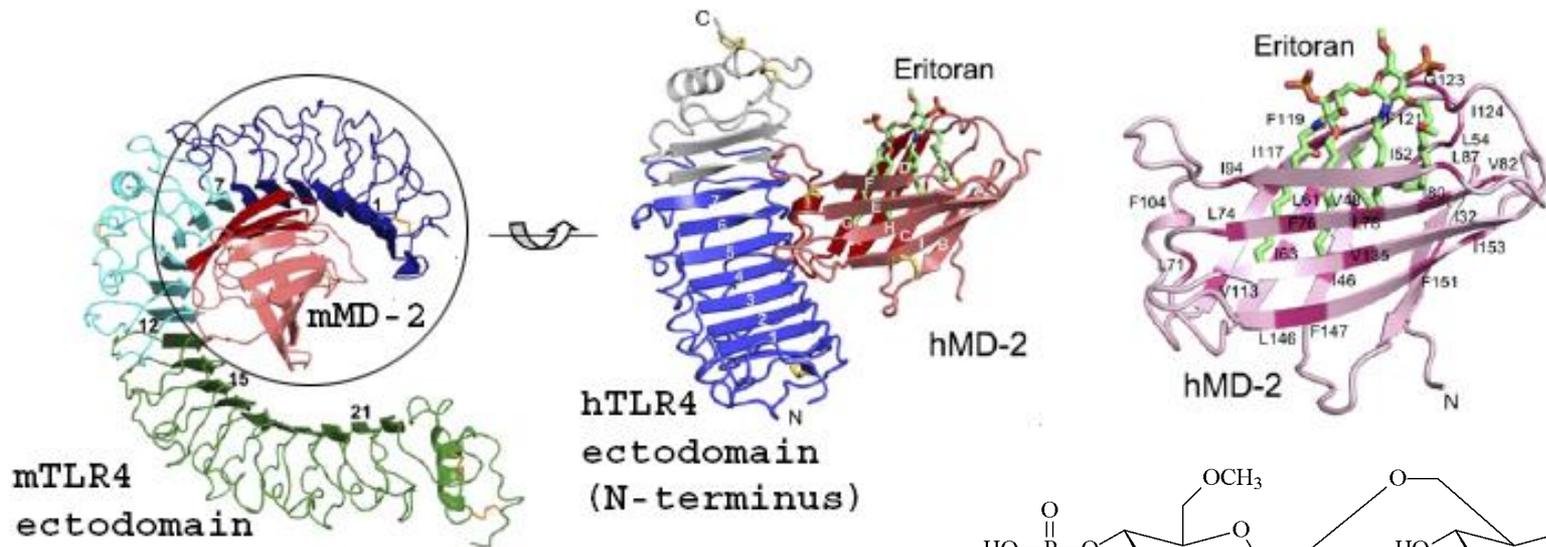
в адаптивном – генерируется набор рецепторов со случайной специфичностью, которые потом отбираются.

2. За каждую из двух ветвей иммунитета, в первом приближении, отвечают разные виды клеток иммунной системы (иммуноцитов).

Клетки адаптивного иммунитета - Т и В лимфоциты (а также НКТ клетки).

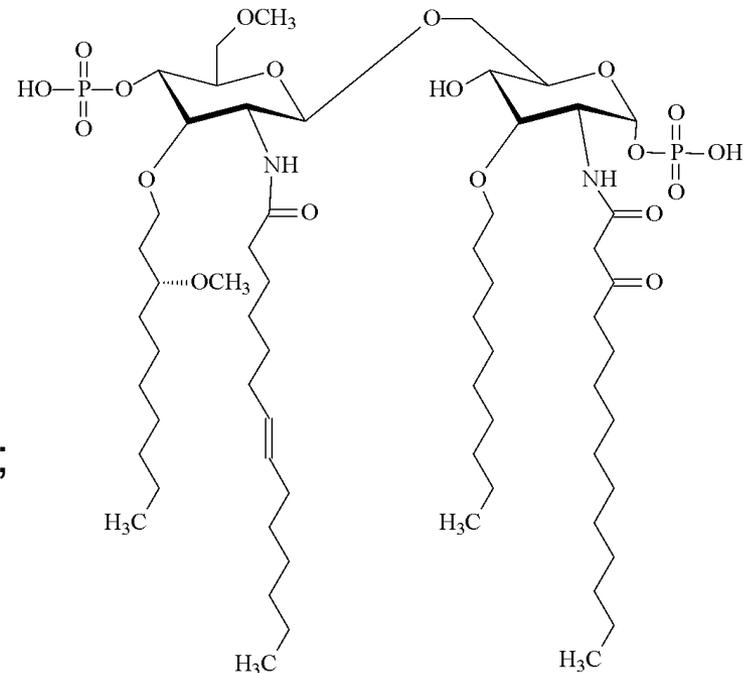
Клетки врожденного иммунитета – макрофаги (наши главные фагоциты!), нейтрофилы, дендритные клетки, НК-клетки.

Структура комплекса LPS-MD-2-TLR4

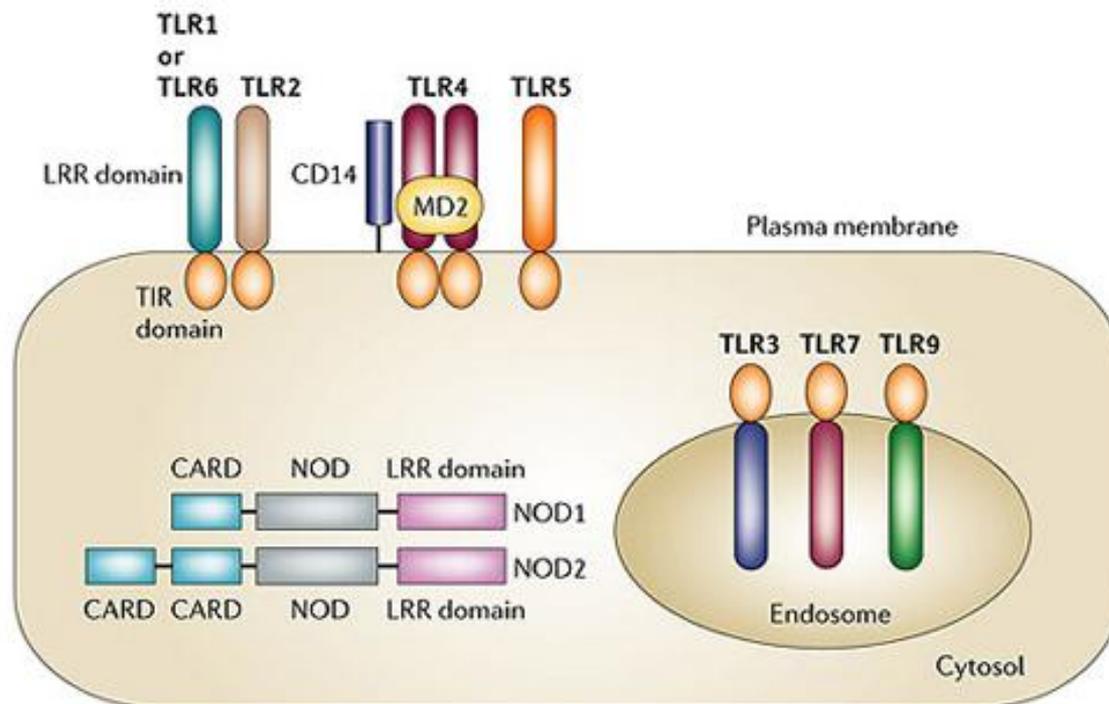


Kim et al, Cell 130, 906–917, 2007

ERITORAN – синтетический аналог непатогенного липида A LPS *R. sphaeroides*. Является мощным антагонистом TLR4-MD-2; находится в III фазе клинических испытаний при тяжелом сепсисе



Локализация главных сенсоров и рецепторов врожденного иммунитета: **TLRs** и **NLRs**



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

Один из результатов активации NLR рецепторов – продукция ИЛ-1, который сам запускает каскад, подобный TLR

Механизм, позволяющий избежать узнавания своей ДНК и РНК, - компартиментализация

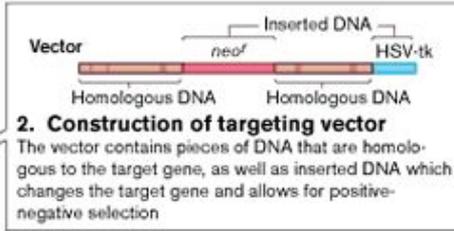
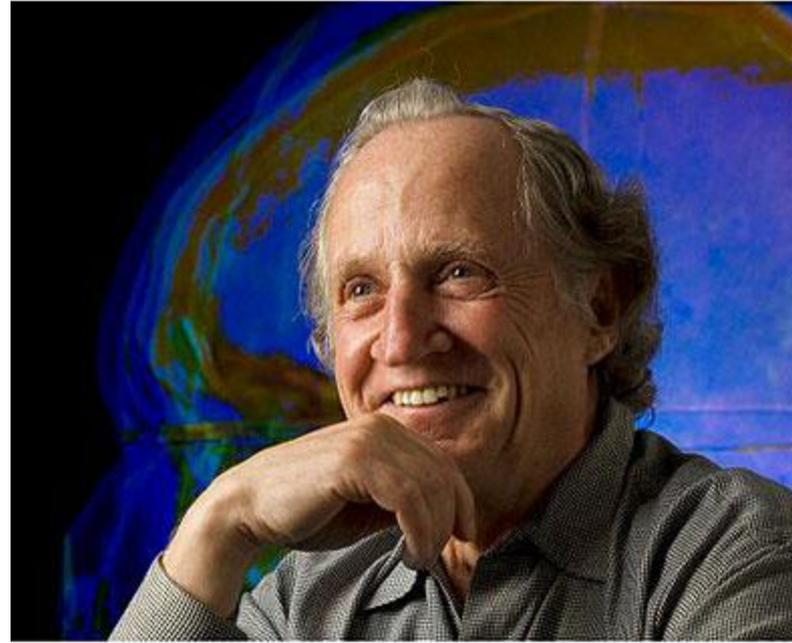
Дополнительные соображения про врожденный иммунитет

1. **Неприродные химические соединения могут распознаваться рецепторами врожденного иммунитета, являясь их активаторами (агонистами) или блокаторами (антагонистами).**
2. **Осмысленные манипуляции с системой врожденного иммунитета будут иметь возрастающее практическое значение для медицины.**
3. **Значительная часть рекламируемых иммуностимуляторов относятся к природным или неприродным лигандам рецепторов врожденного иммунитета. Применять их надо с большой осторожностью и умом (главное, чтобы не вредили).**

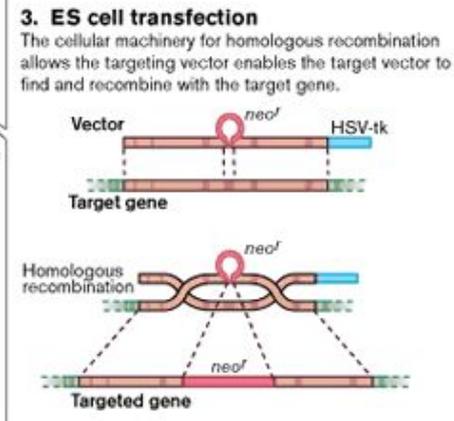
General strategy for gene targeting in mice

Step 1 Gene targeting in ES cells

1. ES cell culture
Embryonic stem (ES)



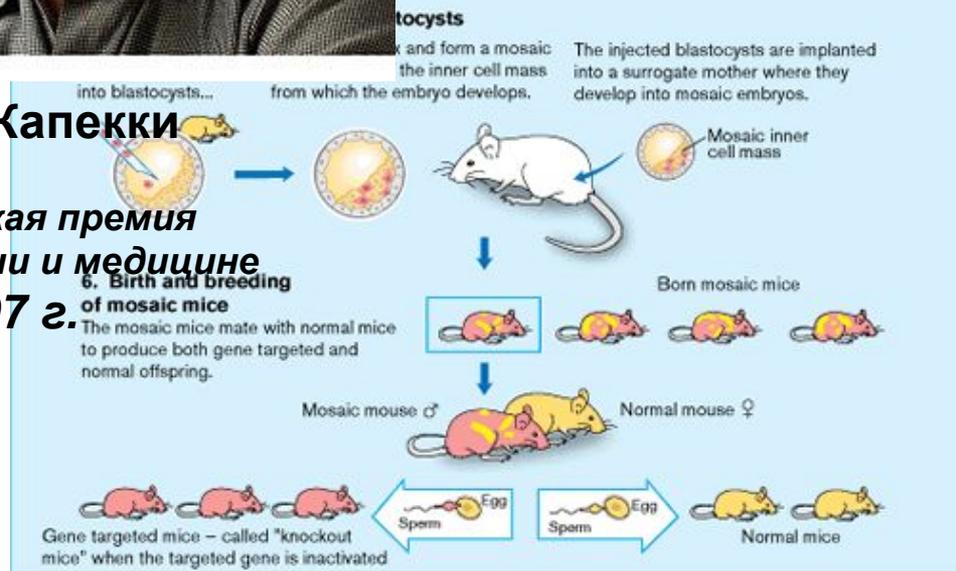
2. **Construction of targeting vector**
The vector contains pieces of DNA that are homologous to the target gene, as well as inserted DNA which changes the target gene and allows for positive-negative selection



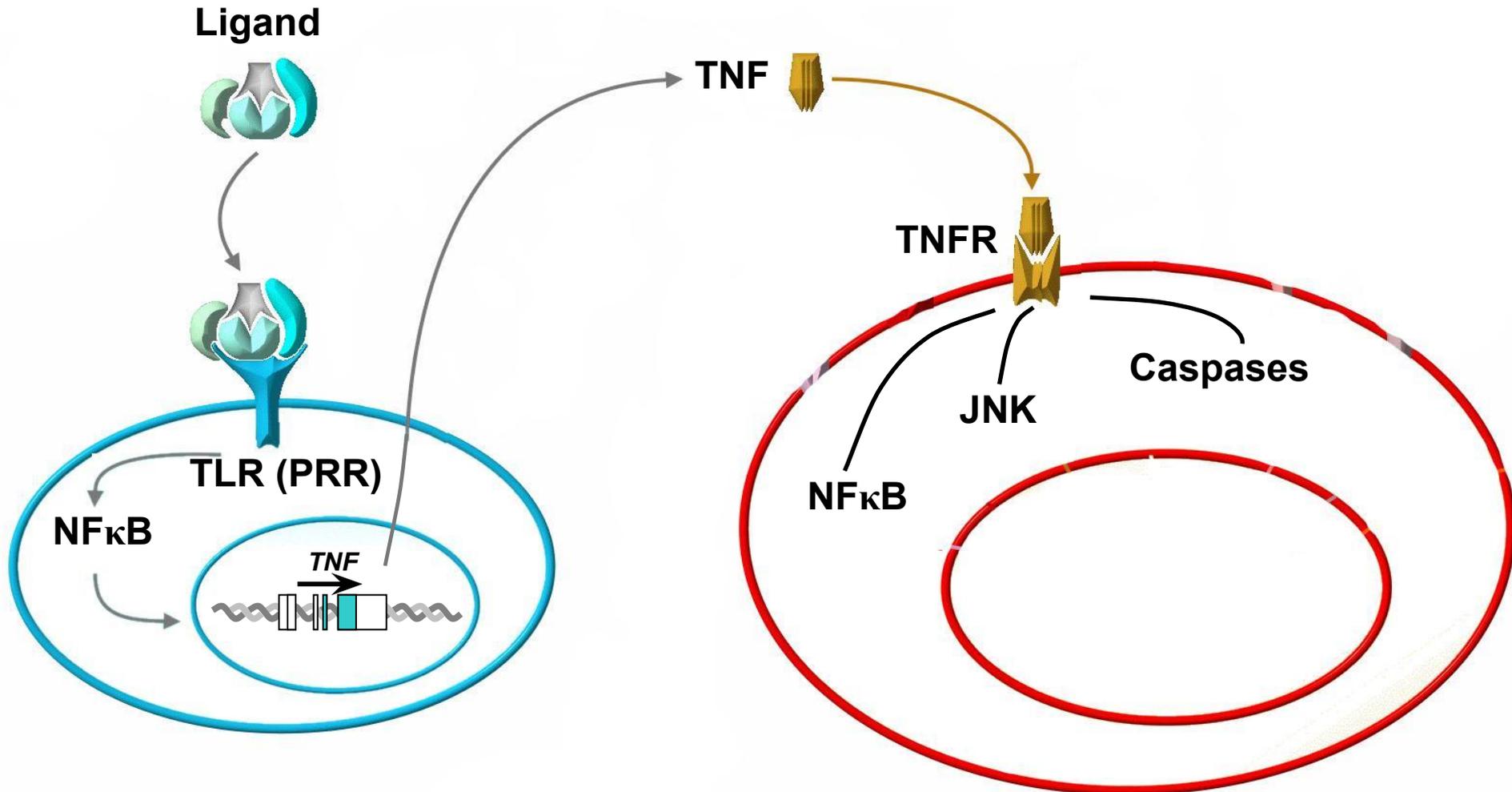
3. **ES cell transfection**
The cellular machinery for homologous recombination allows the targeting vector enables the target vector to find and recombine with the target gene.

ES cells to gene targeted mice

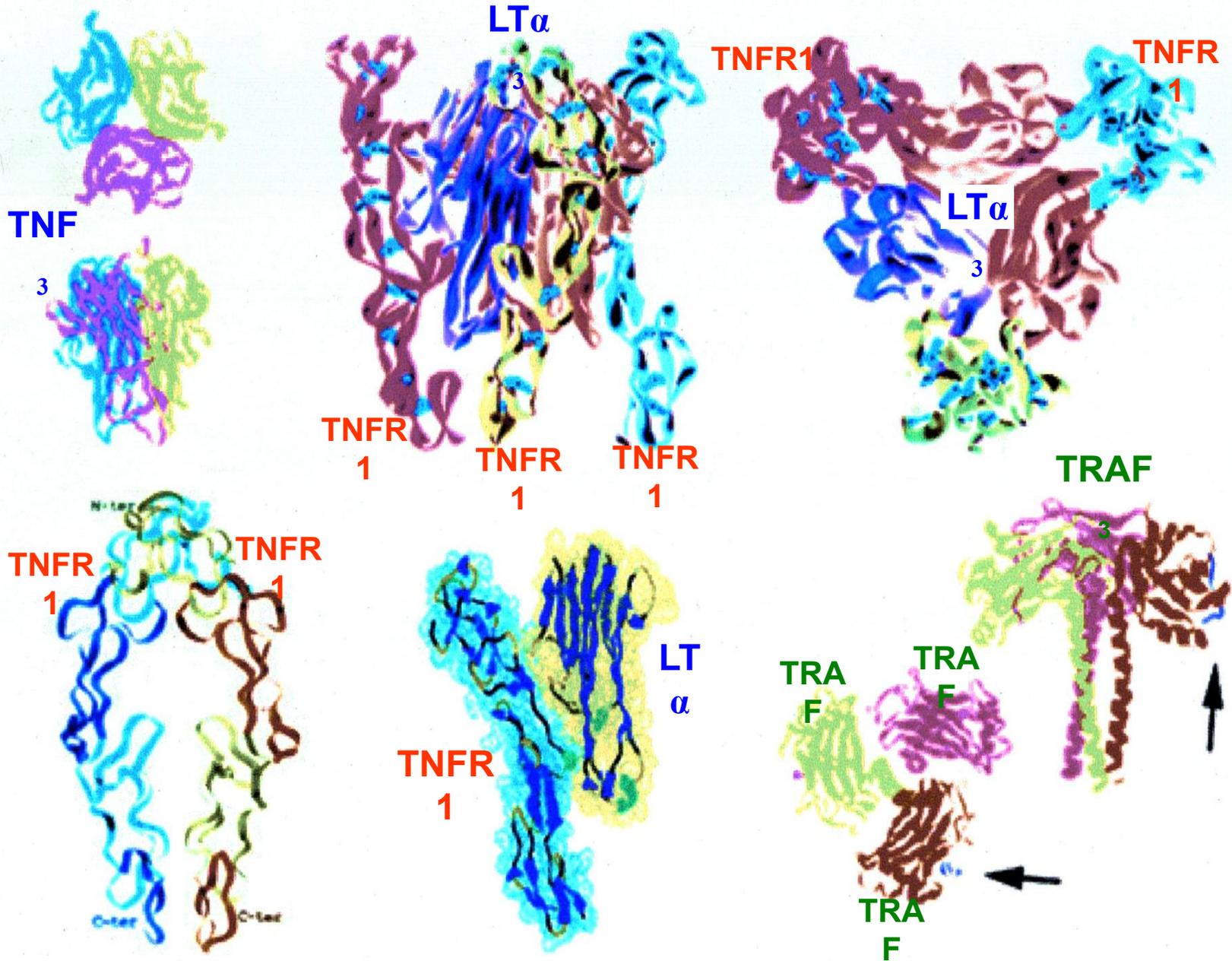
Марио Капекки
Нобелевская премия
по физиологии и медицине
2007 г.



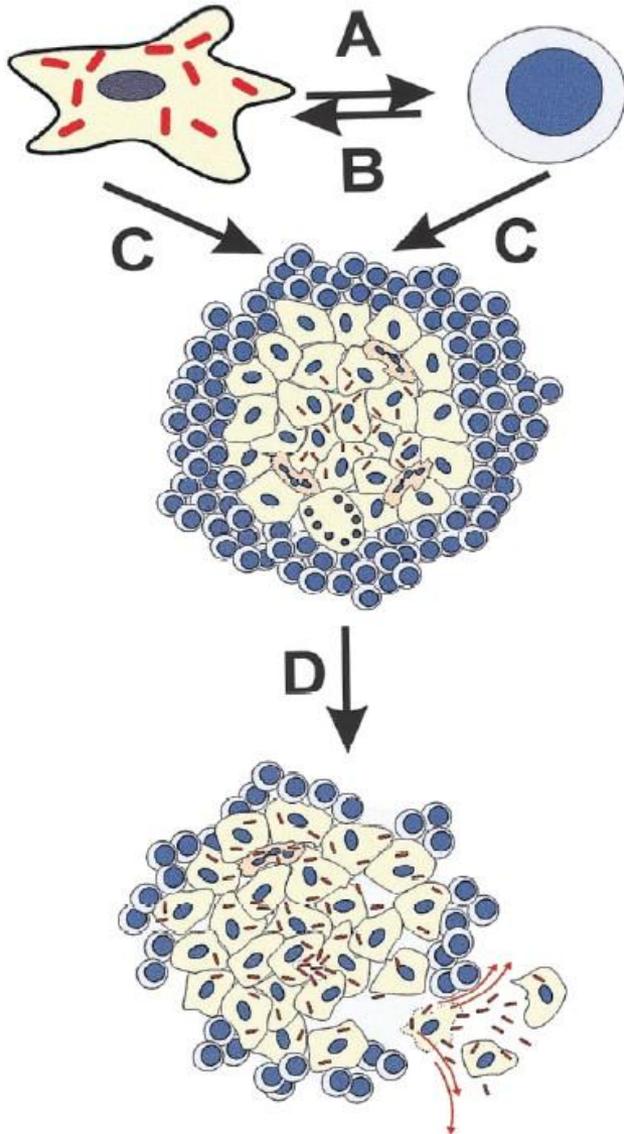
Рецепторы врожденного иммунитета активируют Фактор Некроза Опухолей (один из иммуномодуляторных цитокинов)



Лиганды, рецепторы и адапторы ФНО - тримеры

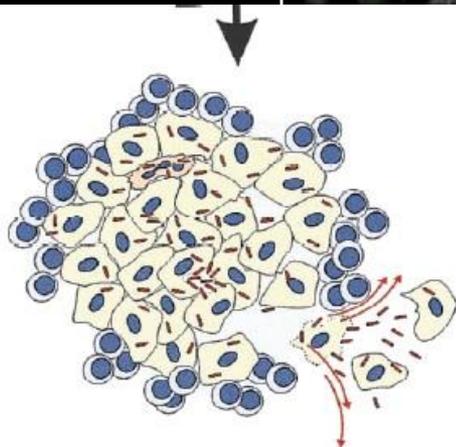
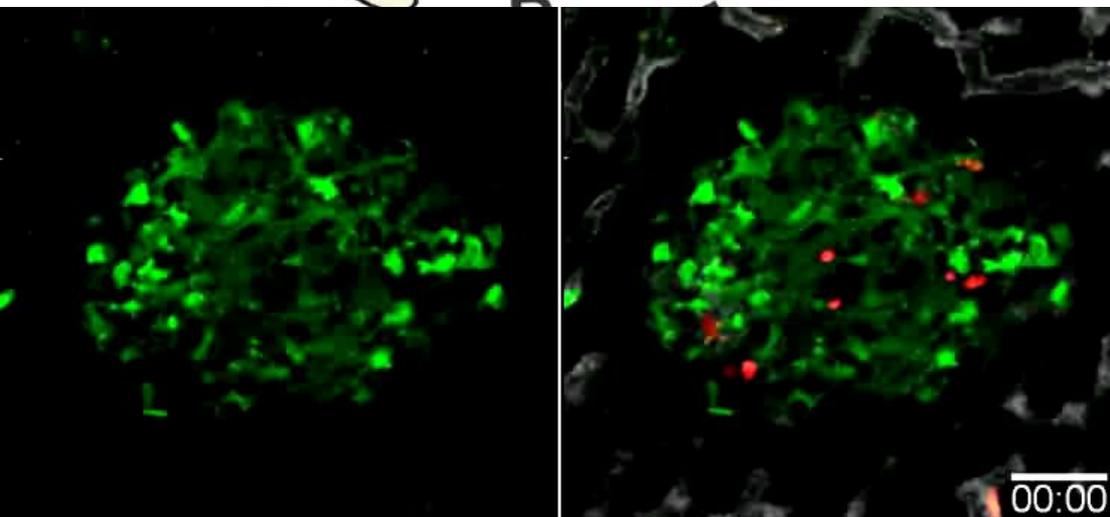


Одна из физиологических функций ФНО – защита от бактерий (в т.ч. от *M. tuberculosis*) через образование гранул

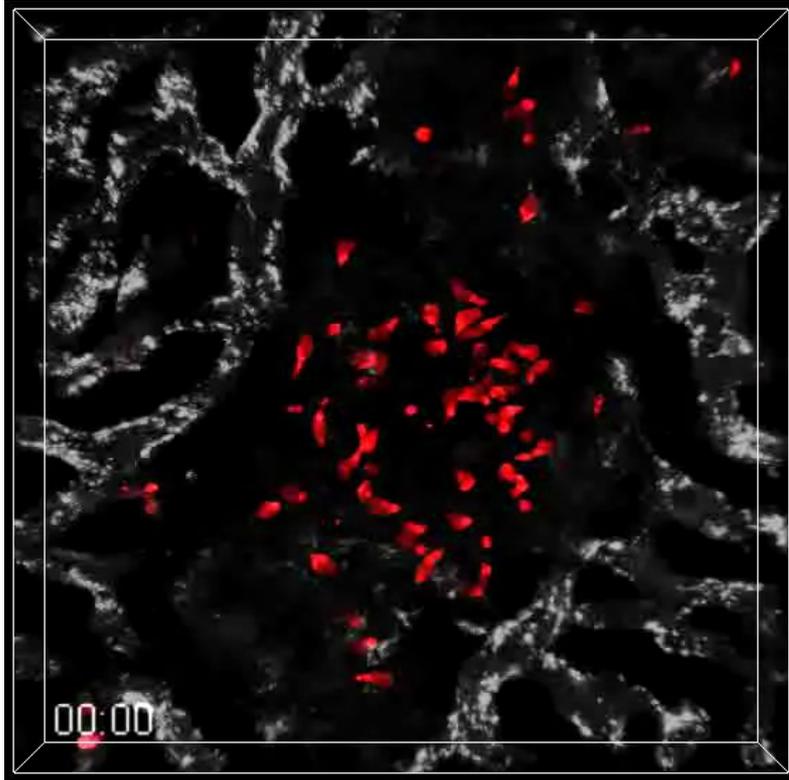


- A. Гранулемы образуются вокруг клеток, зараженных бактериями, инкапсулируя их в составе стабильной структуры. В состав гранулем входят макрофаги, Т клетки и клетки стромы.
- B. Вокруг «ядра» гранулемы, образованного зараженными макрофагами, находится слой незараженных макрофагов и Т клеток.
- C. ФНО, продуцируемый Т клетками, необходим для активации макрофагов, а также – неизвестным образом – для поддержания целостности гранулем.
- D. Блокировка ФНО в ходе терапии может разрушить гранулемы, позволяя микобактериям выйти из зараженных клеток и начать размножаться.

Одна из физиологических функций ФНО – защита от бактерий
(в т.ч. от *M. tuberculosis*) через образование гранул



Egen et al
Immunity 2008



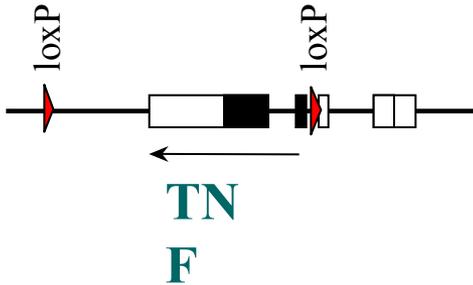
**Удивительно высокая
подвижность Т клеток во
внешних слоях гранулем**

Панель мышей с *кондиционной* инактивацией гена ФНО

Трансгенные мыши,
обеспечивающие контролируемую
делецию гена ФНО

Мыши к *кондиционным*
нокаутом

Мышь с
модифицированным
геном ФНО

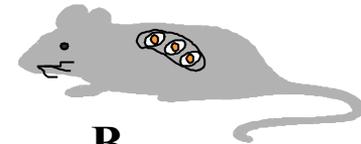


X



CD19-Cr

=



В
лимфоциты

X



CD4-Cr

=



Т лимфоциты

X



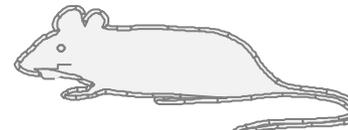
Mlys-Cr

=



Макрофаги и нейтрофилы

X



Mx-Cr

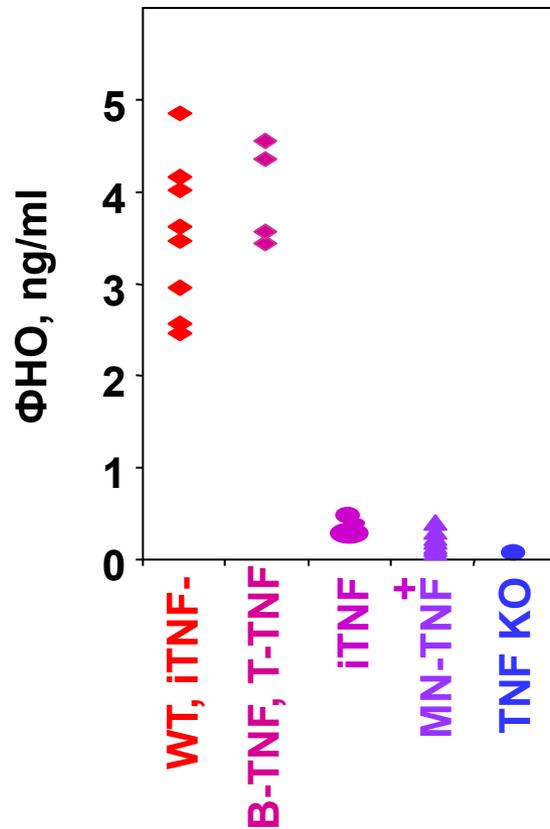
=



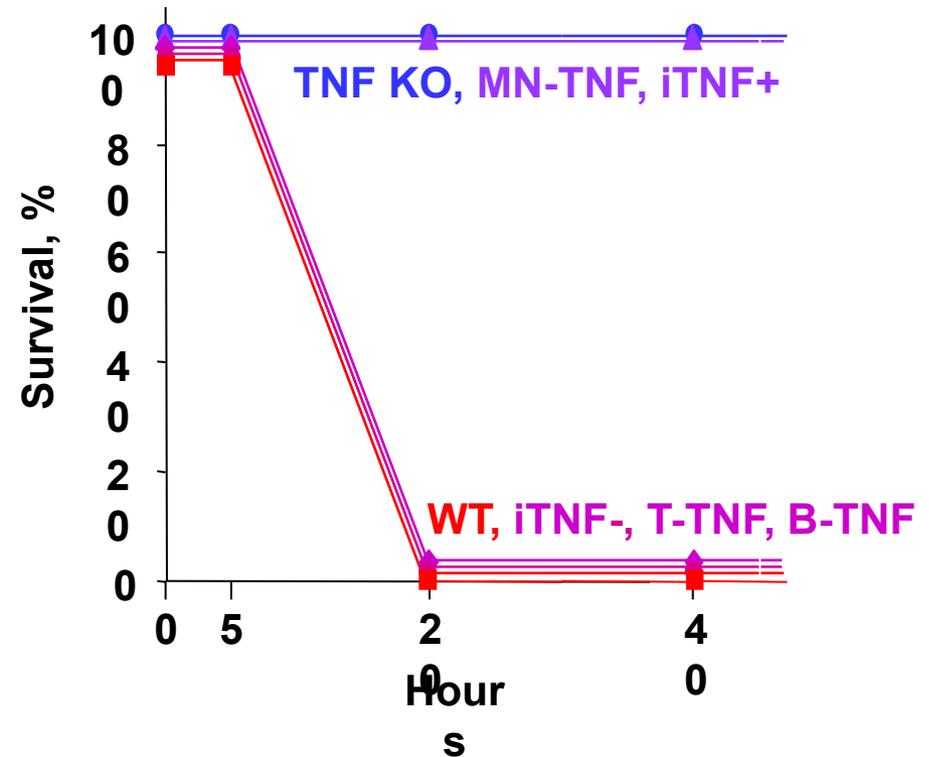
Индукцибельная
делеция

e

Макрофаги и нейтрофилы – главные источники системного ФНО

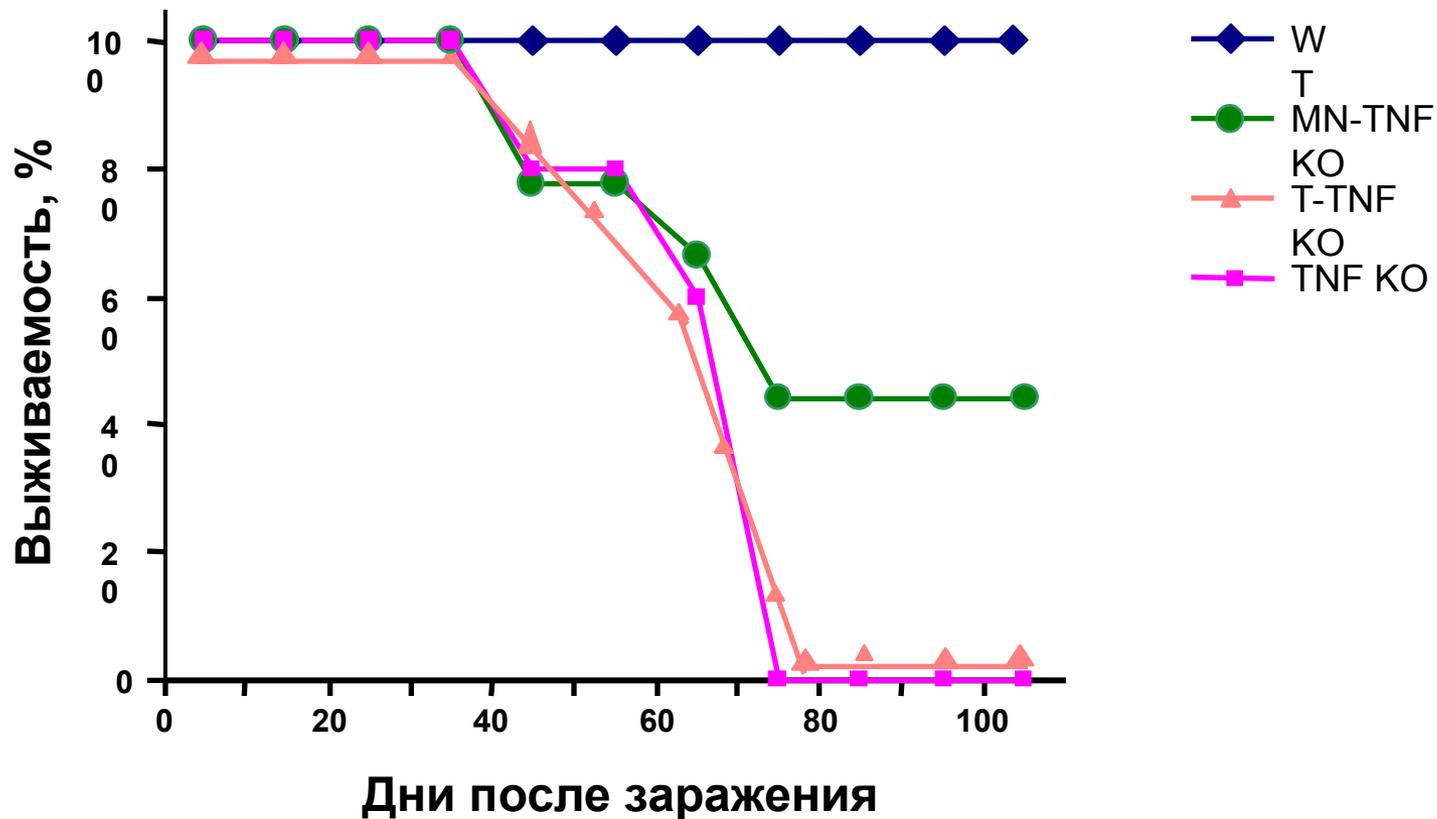


Концентрация ФНО в крови после инъекции ЛПС



Токсичность к ЛПС/D-gal (модель острого септического шока)

ФНО критическим образом нужен для защиты от туберкулеза, причем его источники – как макрофаги, так и Т лимфоциты.

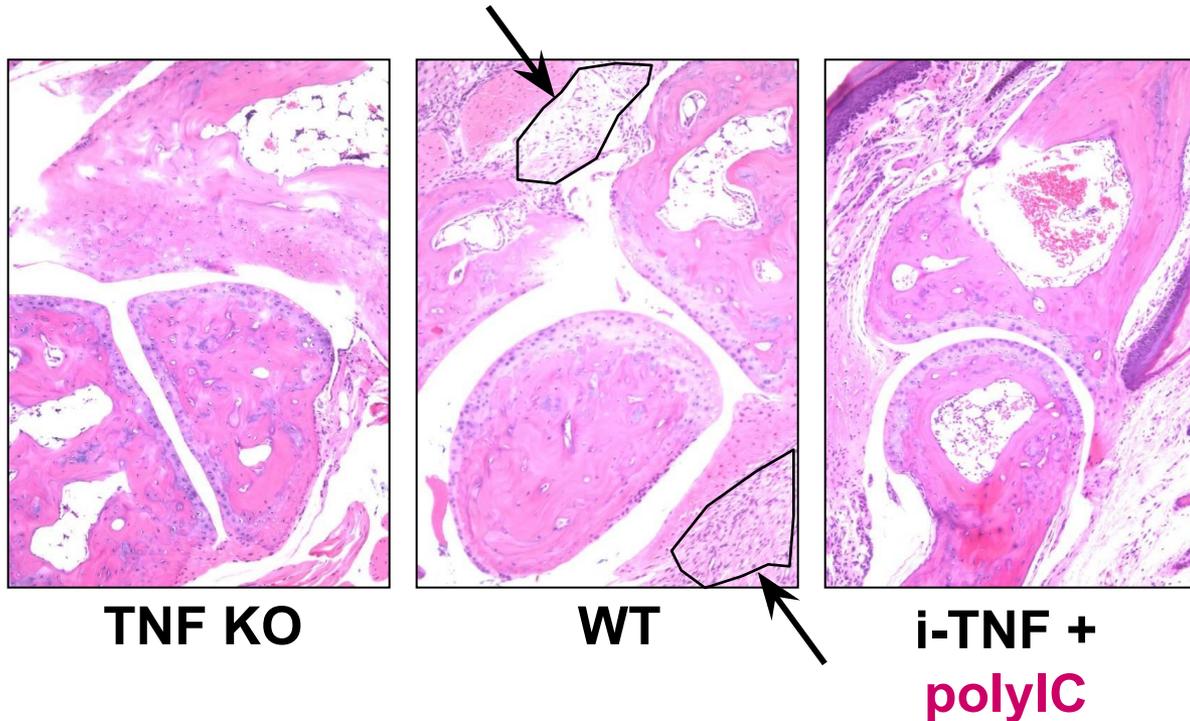
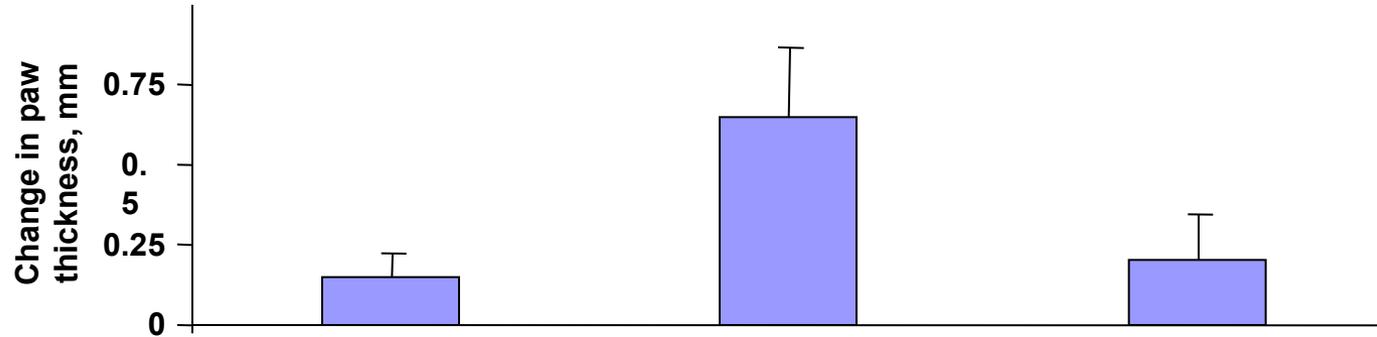


Блокировка ФНО: лекарства*

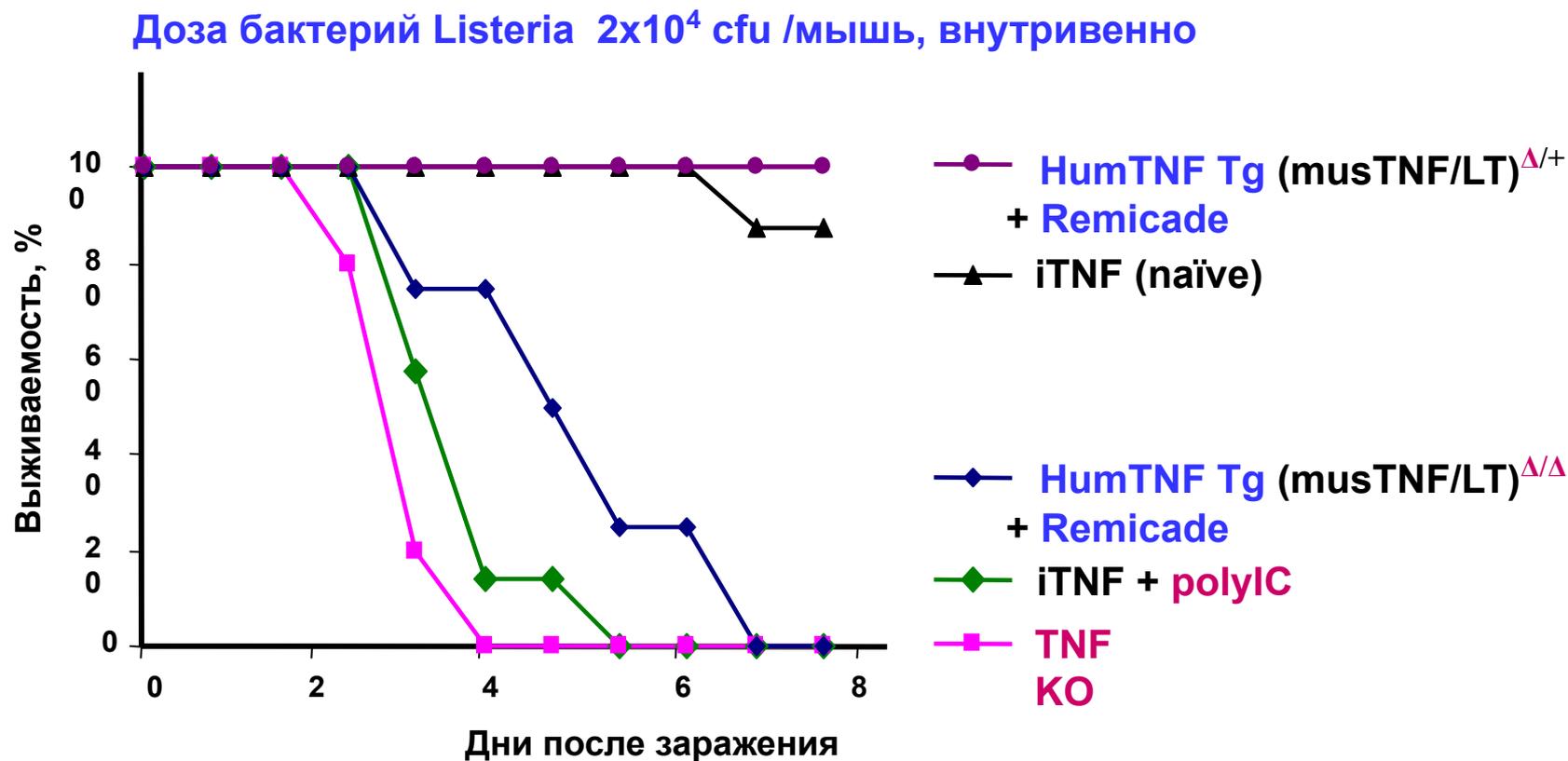
| Лекарство | Структура | Болезни |
|-------------------------|---|--|
| Ремикейд/ infliximab | Химерные моноклональные антитела против ФНО человека | Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, болезнь Крона, псориаз |
| Энбрел/ etanercept | Димер растворимого рецептора р75 ФНО, «сфьюженного» с IgG человека | Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева |
| Хумира/ adalimumab | Полностью гуманизованные моноклональные антитела против ФНО | Ревматоидный артрит болезнь Бехтерева, болезнь Крона |

*Примерная стоимость курса лечения в Европе – **15** тыс Евро в год

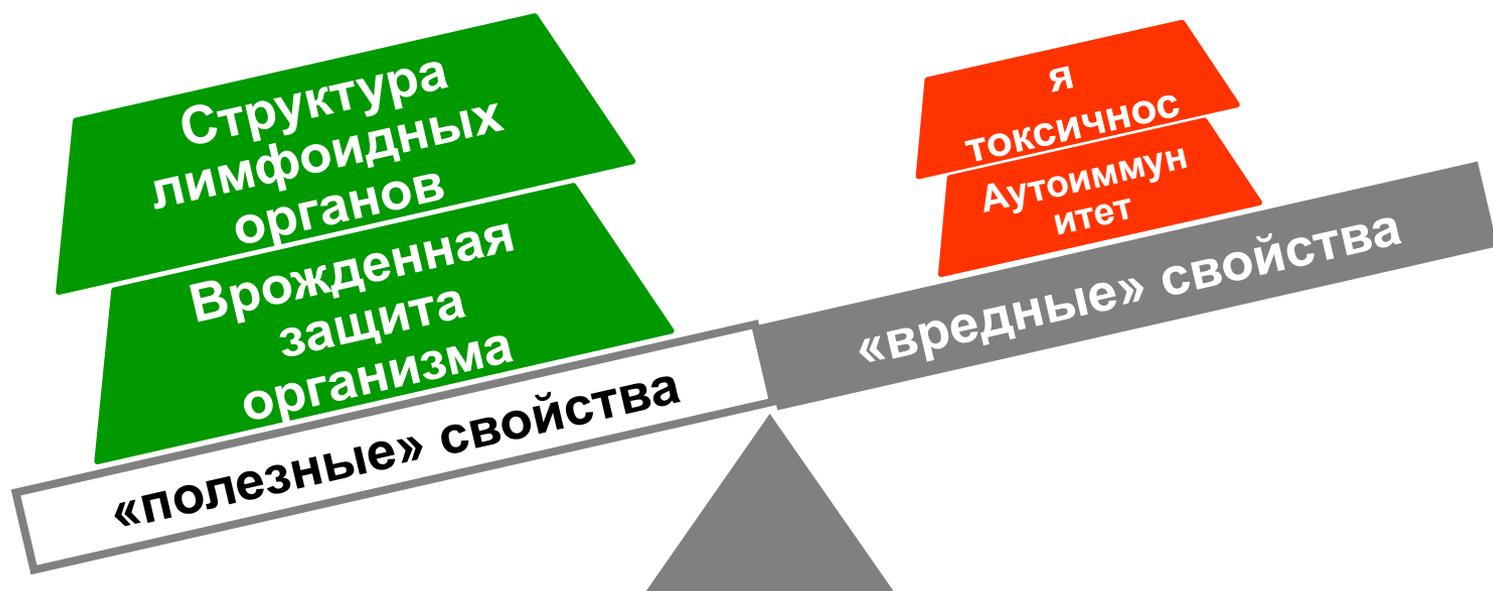
Блокировка ФНО (индуцибельная делеция гена) замедляет развитие экспериментального артрита



Блокировка ФНО с помощью индуцибельной делеции гена или с помощью блокаторов в «гуманизованных» мышах разрушает врожденную защиту против бактерий



Баланс «полезных» и «вредных» свойств ФНО



Что произойдет при системном блокировании ФНО у больных (препараты Infliximab, Etanercept)?

- Инфекции (ТБ), лимфомы

Благодарности

**Р. Меджитов
Ж. Хоффманн**

Д.В. Купраш

С. Гривенников

**А. Кучмий
П. Белоусов
Т. Ачельдиева**

www.oncoimmunology.ru

sergei.nedospasov@gmail.com