



# 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

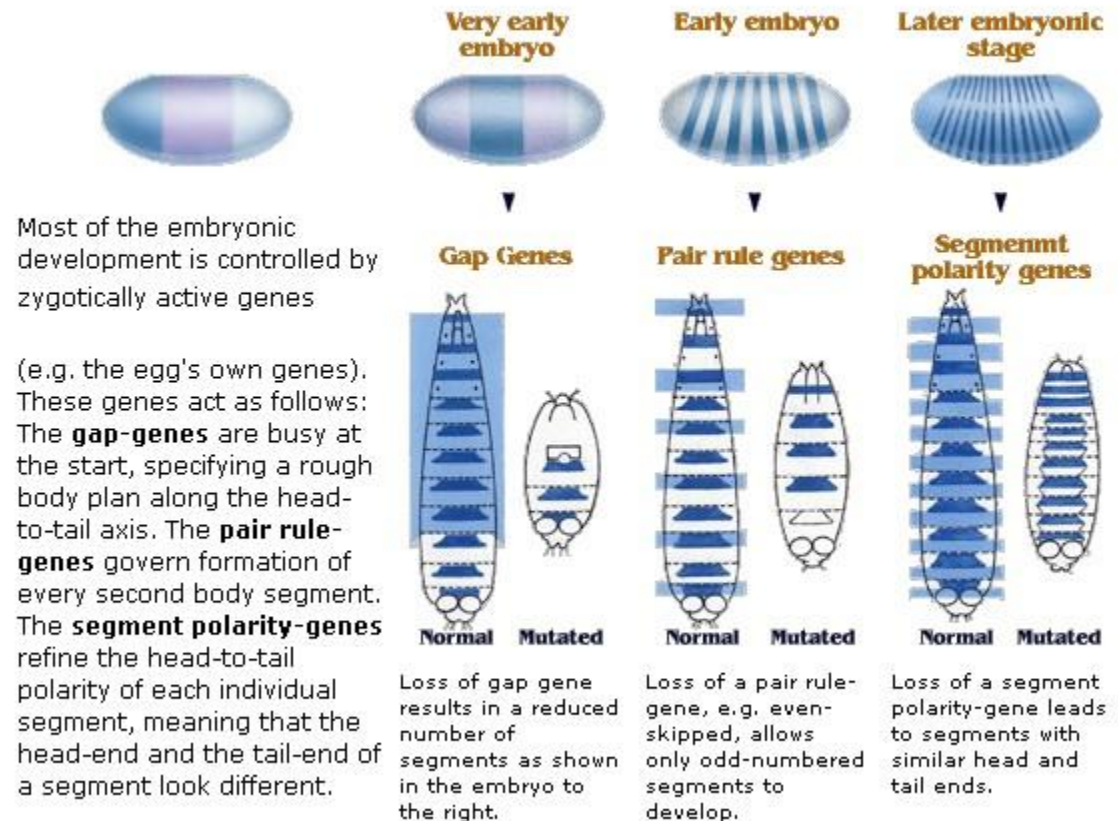
1. Защищает все виды живых существ, в то время как адаптивный иммунитет есть только у высших позвоночных.
2. Является и главной системой (сенсором) распознавания «чужого» (например, заражения патогенами), и первой линией защиты.
3. Кодировается относительно небольшим числом генов, которые не могут увеличивать 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

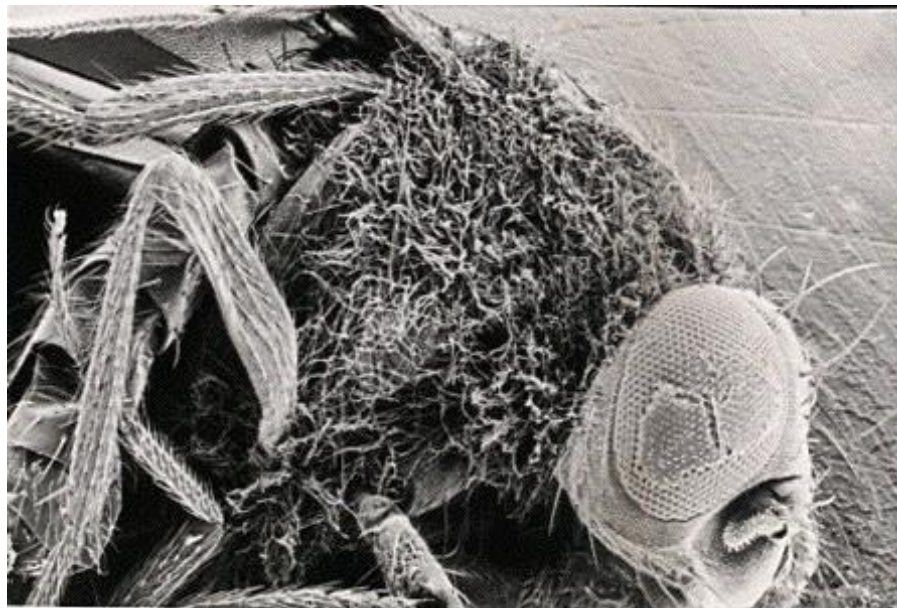




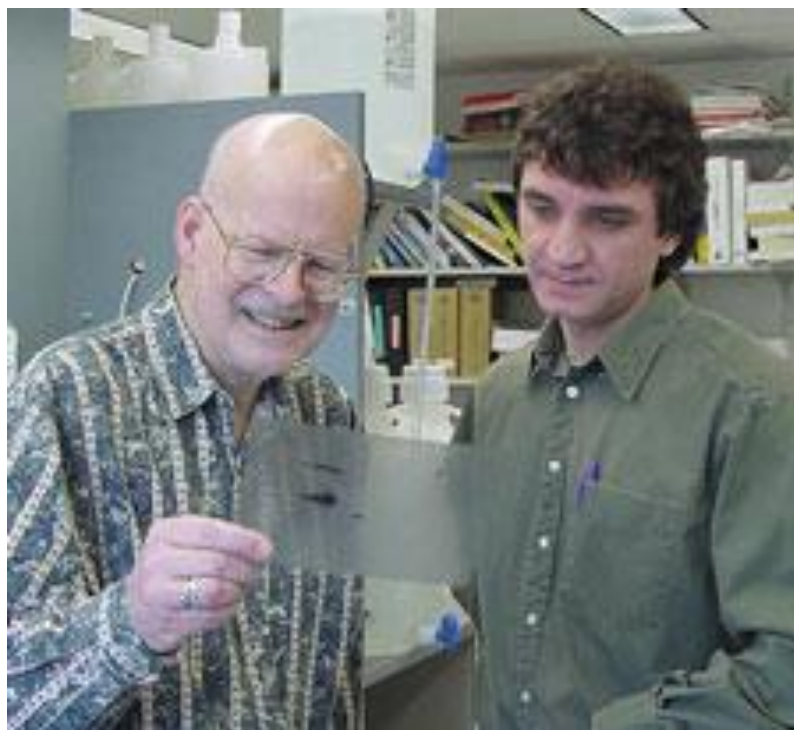
**Jules Hoffmann**

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

## Муши без гена Toll зарастают грибками и погибают

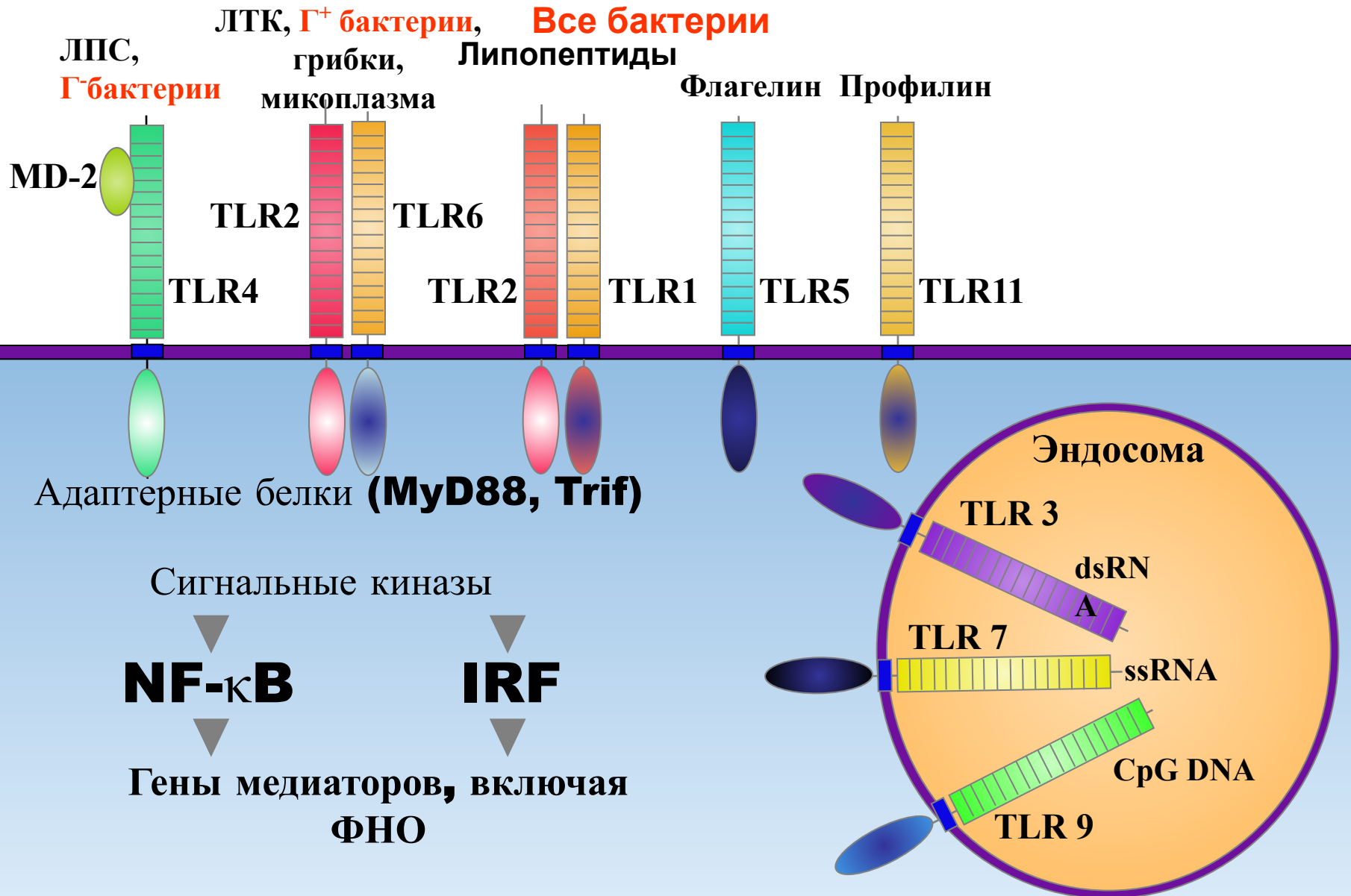


*Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA.  
Cell, 1996, 20:973-83*



**Чарльз Дженоуэй (1943-2003) и Руслан Меджитов**

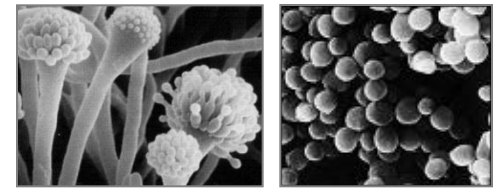
# TLR семейство и его лиганды у человека и мыши





# Парадокс эволюции TLR семейства

Грибки



Сенсоры микробов

Г<sup>+</sup> бактерии

Spaetzle



Toll

MyD88

Tube

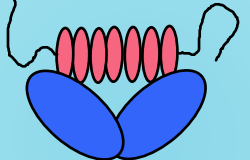


Pelle



I-κB/  
CACTUS

NF-κB /DIF



18W

Toll13

Toll14

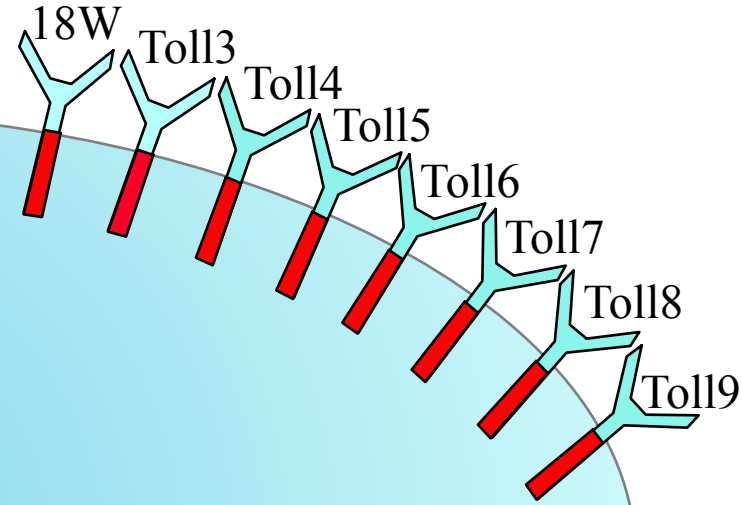
Toll15

Toll16

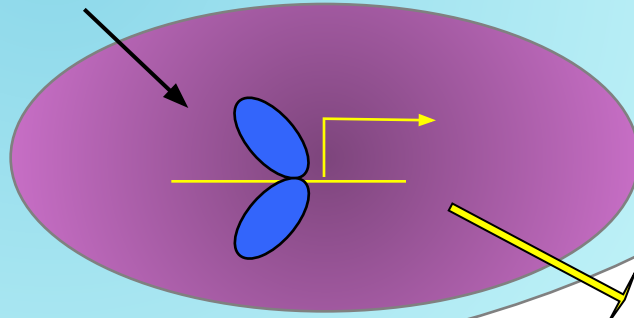
Toll17

Toll18

Toll19



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.

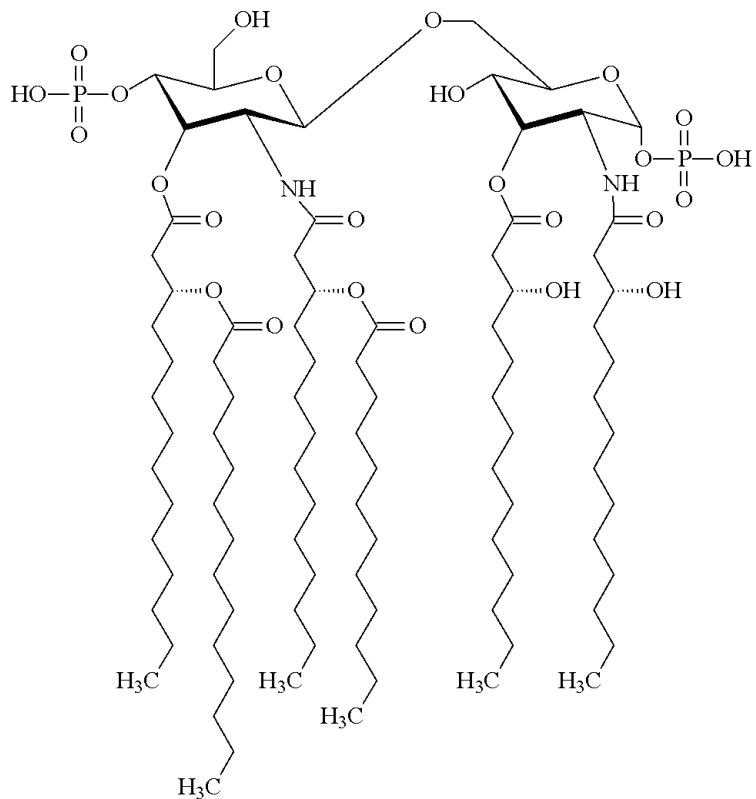
## 2. За каждую из двух ветвей иммунитета, в первом приближении, отвечают разные виды клеток иммунной системы (иммуноцитов).

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

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

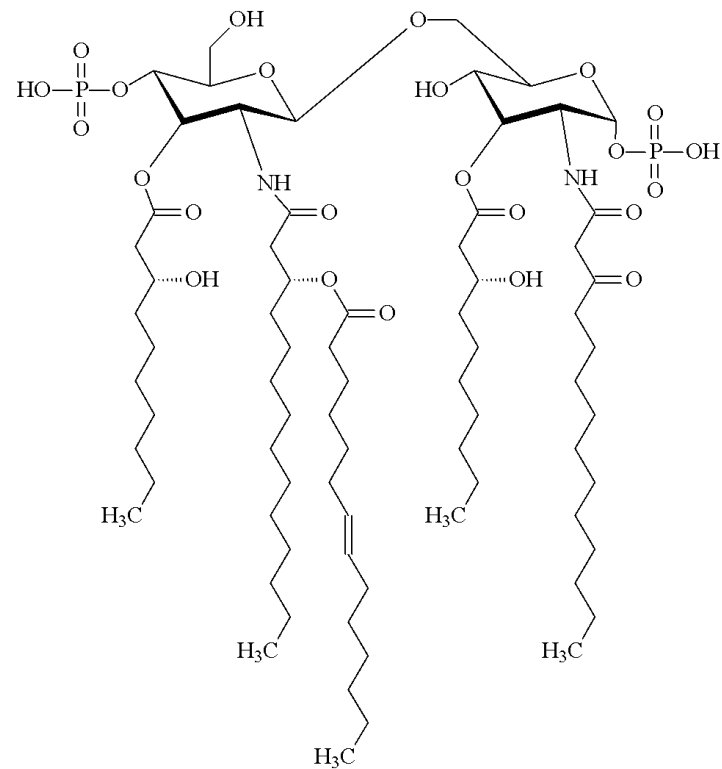
# Структура **TLR4**-связывающих фрагментов ЛПС («липиды А») различных Г<sup>-</sup> бактерий

Липид А E.coli



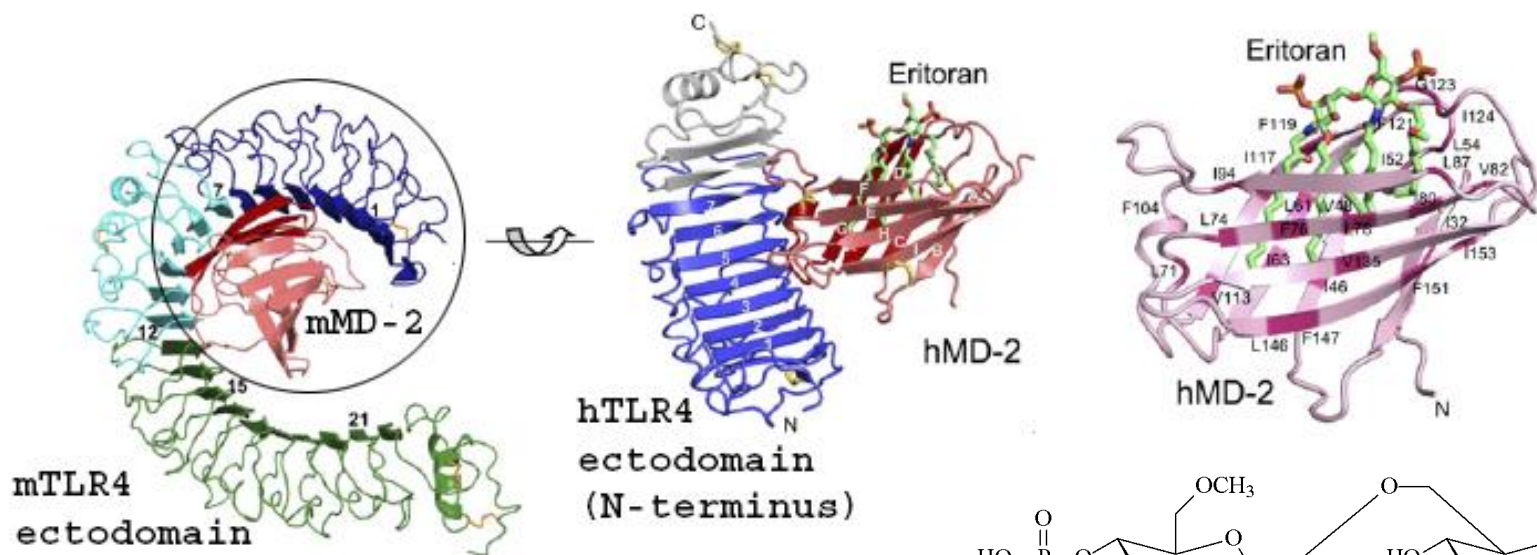
Патогенный

Липид А Rhodobacter Sphaeroides



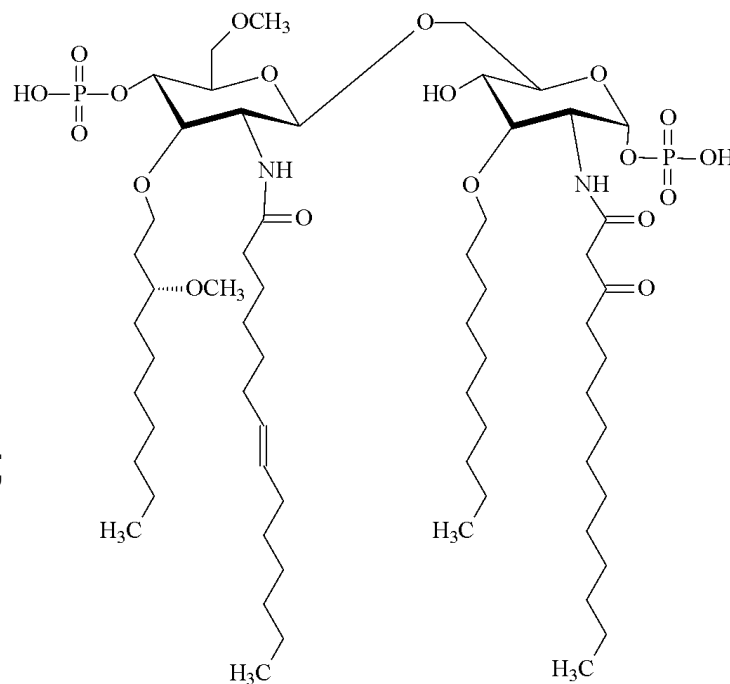
Непатогенный

# Структура комплекса LPS-MD-2-TLR4



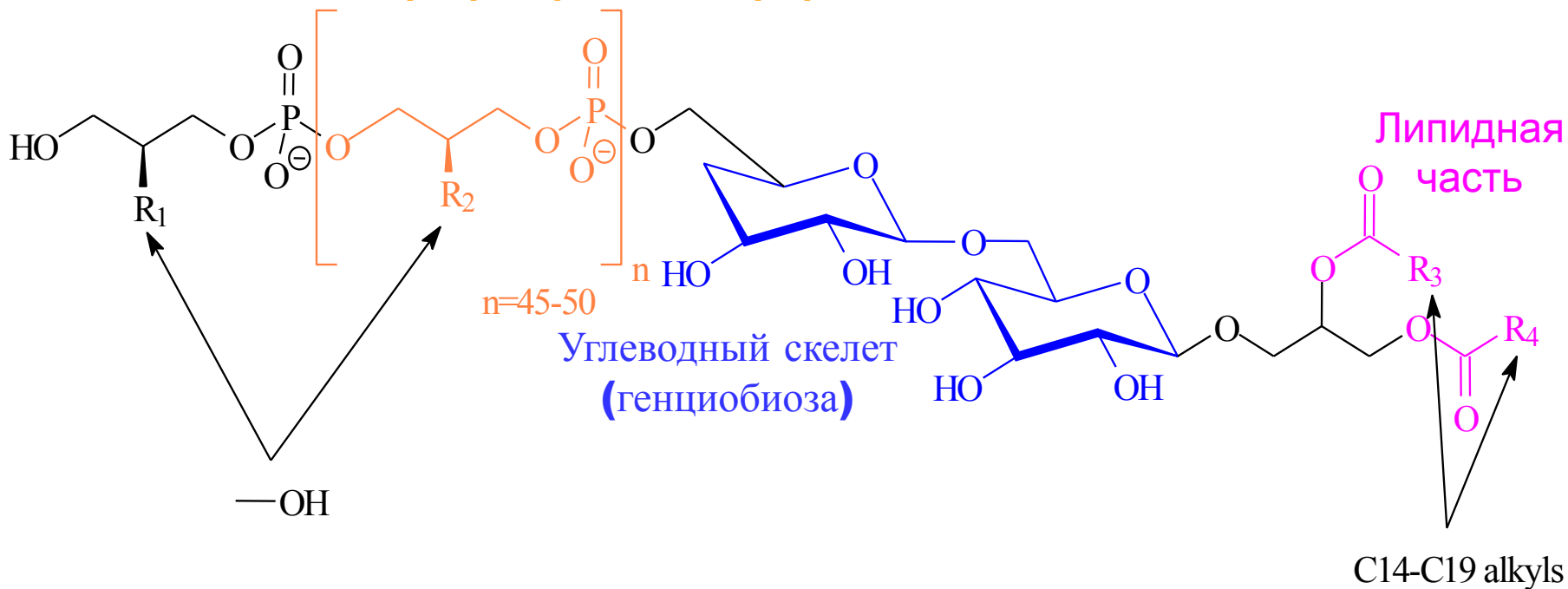
Kim et al, Cell 130, 906–917, 2007

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

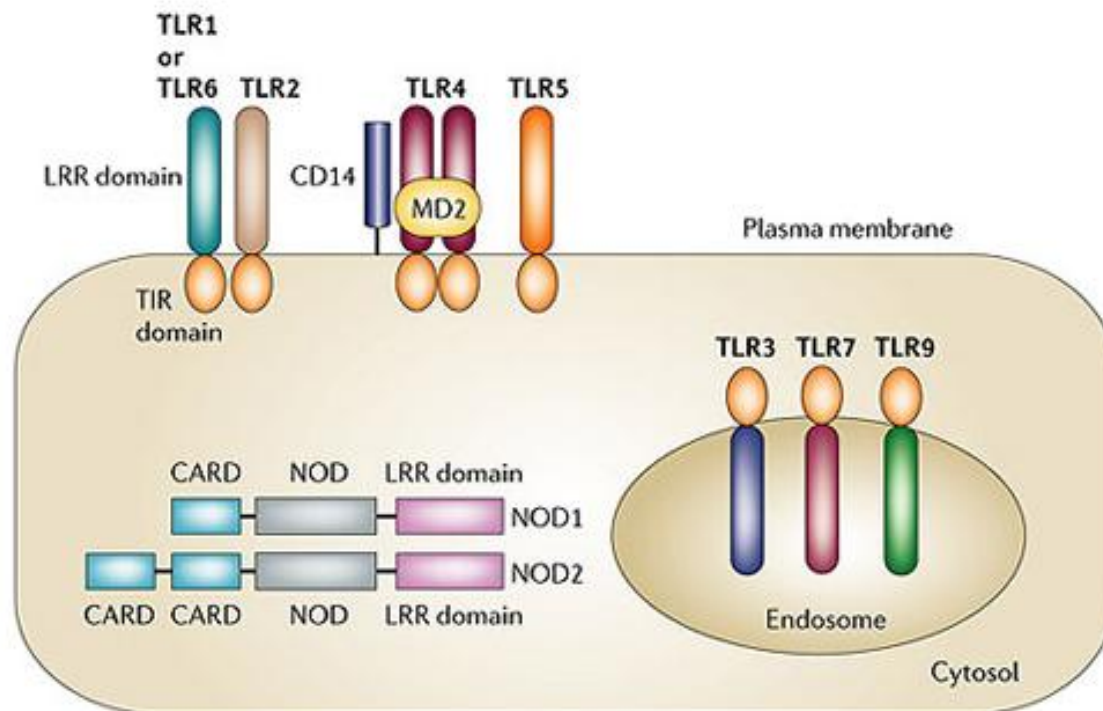


# Структура липотейхоевых кислот из клеточных стенок $\Gamma^+$ бактерий – лигандов **TLR1/2**

## Полиглицерофосфатный эфир



# 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, - компарментализация

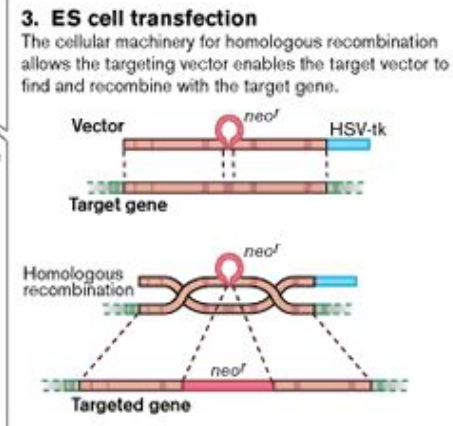
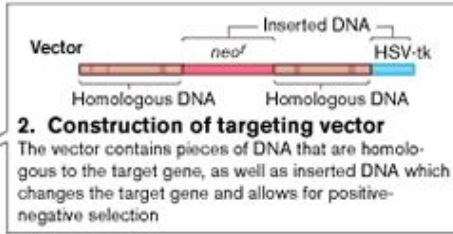
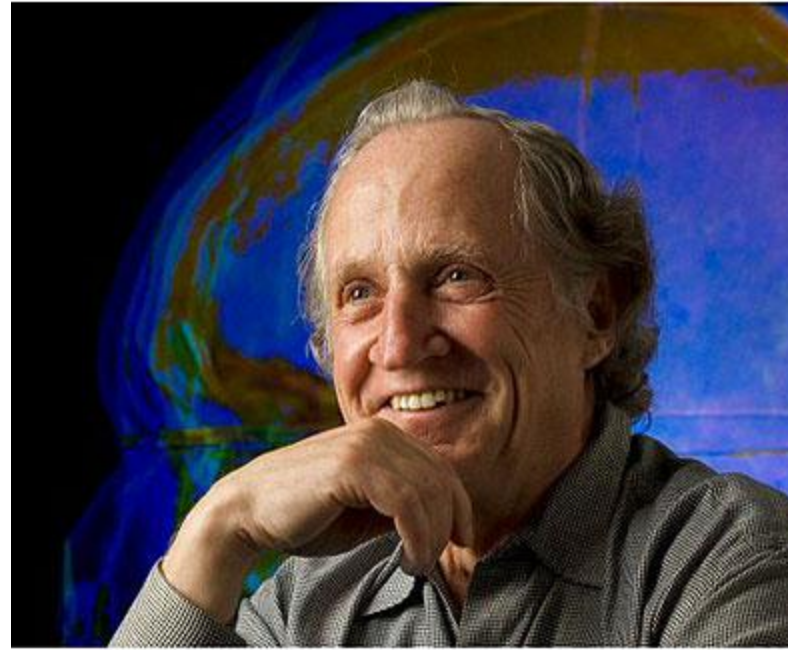
# Дополнительные соображения про врожденный иммунитет

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)

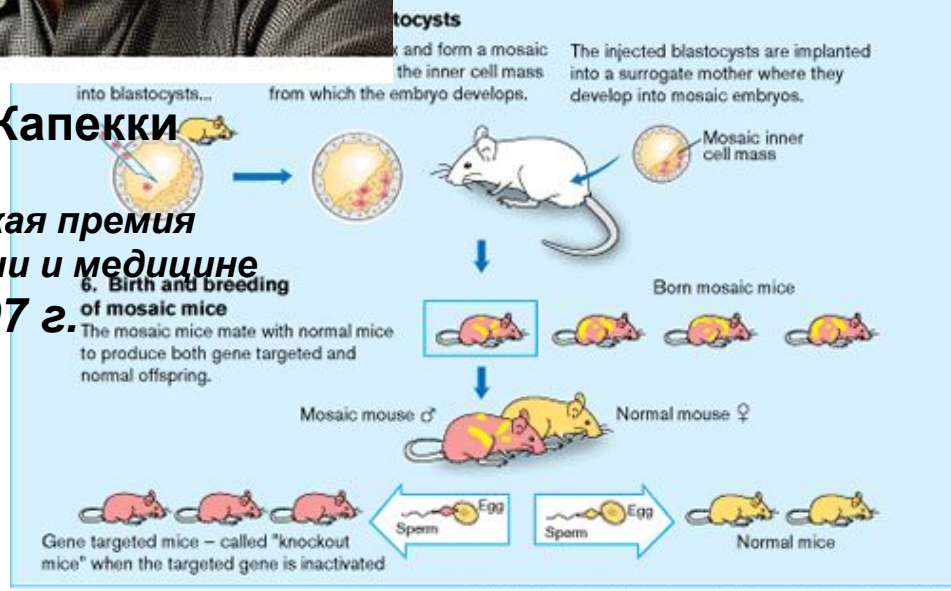


2. Construction of targeting vector  
The vector contains pieces of DNA that are homologous to the target gene, as well as inserted DNA which changes the target gene and allows for positive-negative selection

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.

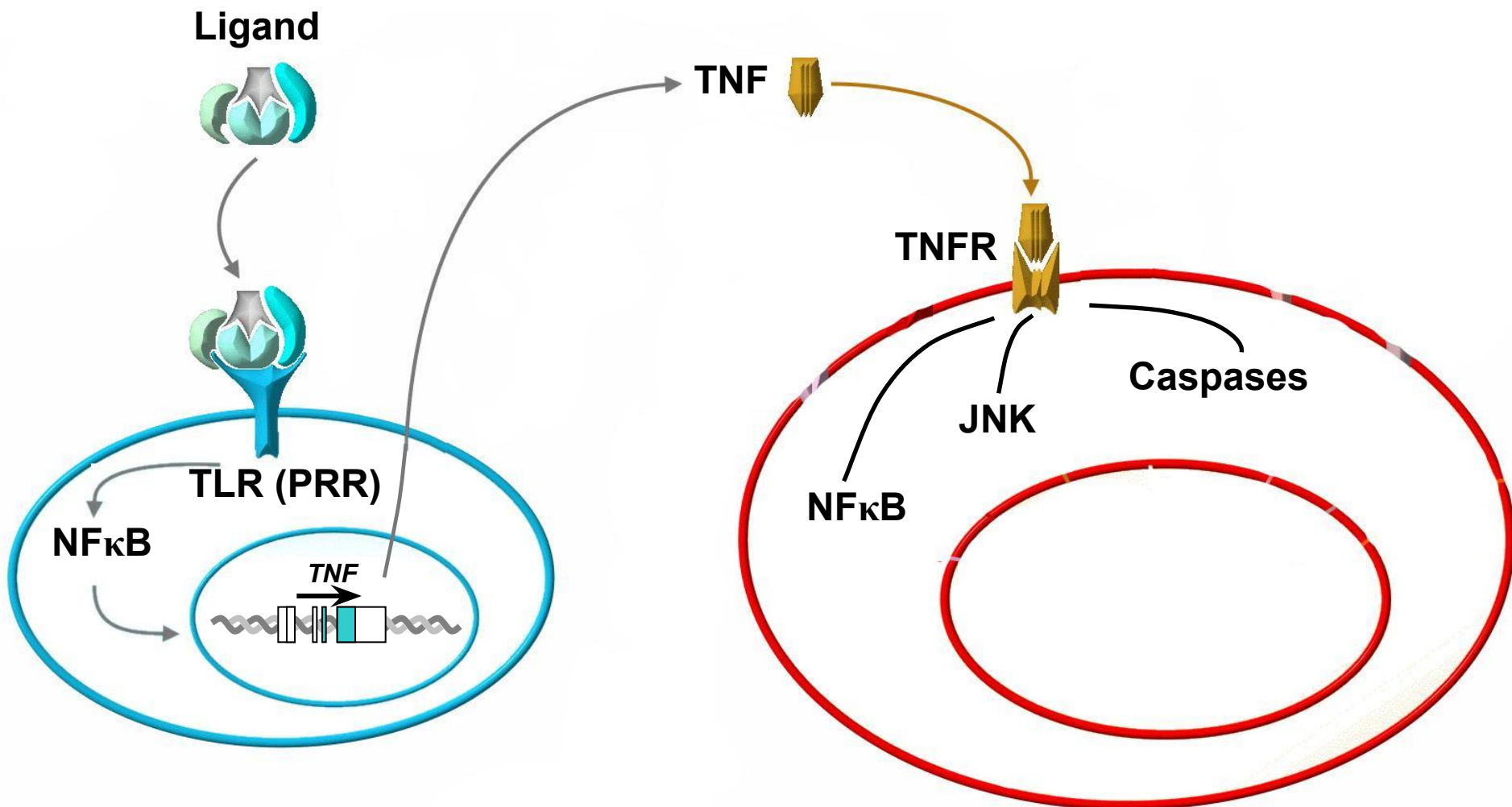
## ES cells to gene targeted mice

**Марио Капекки**  
Нобелевская премия  
по физиологии и медицине  
2007 г.





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



# PERIODIC TABLE OF HUMAN CYTOKINES & CHEMOKINES



## SELECTED CYTOKINES AND CHEMOKINES

The human cytokines and chemokines listed in this table are listed by category, known and unknown, and listed by family. The cytokines and chemokines listed in this table are color coded according to family membership. In this color-coding key are notes for additional information. A reference list is available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16688888>. See key for family membership.

## XVI

XI	XII	XII/XIII	XIII	XIV/XV
7 40-46 <sup>a</sup> 165 <b>VEGF-A</b> Vascular Endothelial Growth Factor A CD31 (VEGFR-1) CD32 (VEGFR-2) CD33 (VEGFR-3)	8 6 53 <b>EGF</b> Epidermal Growth Factor EGF (ErbB1) EGF (ErbB2)	9 19-23 86 <b>HB-EGF</b> Heparin-Binding EGF CD31 (VEGFR-1) CD32 (VEGFR-2) CD33 (VEGFR-3)	10 26 184 <b>IL-6</b> Interleukin-6 CD126 (IL6Rα) CD130 (IL6ST)	11 25-44 see note <b>SCF</b> Stem Cell Factor CD117 (KIT)
16 46-60 <sup>a</sup> 167, 186 <b>VEGF-B</b> Vascular Endothelial Growth Factor B CD31 (VEGFR-1) CD32 (VEGFR-2) CD33 (VEGFR-3)	17 6 50 <b>TGF-α</b> Transforming Growth Factor α EGF (ErbB1) EGF (ErbB2)	18 25-45 296 <b>SMDF</b> Stromal Cell-Derived Factor CD117 (KIT)	19 38-67 180 <b>LIF</b> Leukemia Inhibitory Factor LIF (LIFRα) LIF (LIFRβ)	20 30, 36 245, 235 <b>Fit-3L</b> Fibroblast Growth Factor 3-Related Protein 3 CD113 (FGFR3)
34 42 <sup>a</sup> 125, 116 <b>VEGF-C</b> Vascular Endothelial Growth Factor C CD31 (VEGFR-1) CD32 (VEGFR-2) CD33 (VEGFR-3)	35 11 98 <b>AR</b> Artemin CD132 (ARL)	36 23 178 <b>IL-11</b> Interleukin-11 CD113 (FGFR3)	37 21 205 <b>CT-1</b> Cytokine-1 CD113 (FGFR3)	38 45-200 554 <sup>a</sup> <b>M-CSF</b> Macrophage Colony-Stimulating Factor CD115 (M-CSFR)
52 114 <b>VEGF-D</b> Vascular Endothelial Growth Factor D CD31 (VEGFR-1) CD32 (VEGFR-2) CD33 (VEGFR-3)	53 32 178 <b>BTC</b> Bovine Tumor Necrosis Factor-Related Cytokine CD113 (FGFR3)	54 174, 177 <b>G-CSF</b> Granulocyte Colony-Stimulating Factor CD116 (G-CSFR)	55 22 200 <b>CNTF</b> Ciliary Neurotrophic Factor CD113 (FGFR3) CD130 (CNTFRα)	56 13 121 <b>MK</b> Methionine Kinase CD113 (FGFR3)
68 13.6 119 <b>NTs</b> Neurotrophins CD117 (KIT) CD119 (NG2) CD121 (p75 <sup>NTR</sup> ) CD147 (p75 <sup>NTR</sup> )	69 25 <sup>a</sup> 109 <b>PDGF-BB</b> Platelet-Derived Growth Factor BB CD113 (FGFR3) CD117 (KIT)	70 46-50 <sup>a</sup> see note <b>PIGF</b> Placental Growth Factor CD113 (FGFR3) CD117 (KIT)	71 -45 <sup>a</sup> -230 <sup>a</sup> -31 <b>HRGs</b> Hepatocyte Growth Factor-Related Ligands CD113 (FGFR3)	72 16 146 <b>OB</b> Osteonectin CD113 (FGFR3)
76 29 240 <b>LIGHT</b> Lymphocyte-Expressed Visceral Adiposity 1 CD162 (LIGHT)	77 32 183 <b>OX40L</b> OX40 Ligand CD137 (OX40)	78 9, 17 112 <b>IL-13</b> Interleukin-13 CD113 (FGFR3)	79 18, 30-35 157, 249 <b>TWEAK</b> Tumor Necrosis Factor-Induced 1 CD137 (OX40)	80 see note 177 <b>GITRL</b> Glucocorticoid-Induced TNFR-Related 1 CD137 (OX40)

1 17.5, 26 157, 233 <b>TNF-α</b> Tumor Necrosis Factor α TNF RI (TNFR1) TNF RII (TNFR2)	2 50 193 <b>CD27L</b> CD27 Ligand CD27
4 171, 194 <b>LT-α</b> Ligand of Tumor Necrosis Factor-1 TNF RI (TNFR1) TNF RII (TNFR2)	5 40 234 <b>CD30L</b> CD30 Ligand CD30
13 33 244 <b>LT-β</b> Ligand of Tumor Necrosis Factor-1 TNF RI (TNFR1) TNF RII (TNFR2)	14 39 261 <b>CD40L</b> CD40 Ligand CD40
22 26, 40 155, 281 <b>FasL</b> Fas Ligand CD95	23 40 250 <b>APRIL</b> Apolipoprotein A-II Receptor Type 1 Ligand CD137 (OX40)
40 32 281 <b>TRAIL</b> TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand TNF RI (TNFR1) TNF RII (TNFR2) TNFRII (TRAILR1) TNFRII (TRAILR2)	41 18, 32 152, 285 <b>TALL-1</b> Tumor Necrosis Factor-Induced 1 TNF RI (TNFR1) TNF RII (TNFR2)
58 177, 317 <b>TRANCE</b> TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand TNF RI (TNFR1) TNF RII (TNFR2) TNFRII (TRAILR1) TNFRII (TRAILR2)	59 254 <b>4-1BBL</b> 4-1BB Ligand CD137 (OX40)
76 29 240 <b>LIGHT</b> Lymphocyte-Expressed Visceral Adiposity 1 CD162 (LIGHT)	77 32 183 <b>OX40L</b> OX40 Ligand CD137 (OX40)
79 18, 30-35 157, 249 <b>TWEAK</b> Tumor Necrosis Factor-Induced 1 CD137 (OX40)	80 see note 177 <b>GITRL</b> Glucocorticoid-Induced TNFR-Related 1 CD137 (OX40)

IV	V
25 14-30 133 <b>IL-3</b> Interleukin-3 CD123 (IL3Rα) CD125 (IL3Rβ)	26 17.5 159 <b>IL-1α</b> Interleukin-1α IL1RI (IL1R1) IL1RII (IL1R2)
27 34-50 <sup>a</sup> 143 <b>IFN-γ</b> Interferon-γ IFNγR1 IFNγR2	28 7.5 70 <b>IGF-I</b> Insulin-Like Growth Factor I IGF1R
29 69 <sup>a</sup> , 34 <sup>a</sup> 460 <sup>a</sup> , 234 <sup>a</sup> <b>HGF</b> Hepatocyte Growth Factor HGFR	30 18 155 <b>FGF-a</b> Fibroblast Growth Factor a FGFR1 FGFR2 FGFR3
31 13.2 120 <b>NGF</b> Nerve Growth Factor NGFR (p75 <sup>NTR</sup> ) TrkA TrkB	32 58-85 332 <b>Tpo</b> Thrombopoietin TpoR
33 29 <sup>a</sup> 125 <b>PDGF-AA</b> Platelet-Derived Growth Factor AA PDGFRα	34 42 <sup>a</sup> 125, 116 <b>VEGF-C</b> Vascular Endothelial Growth Factor C CD31 (VEGFR-1) CD32 (VEGFR-2) CD33 (VEGFR-3)
35 11 98 <b>AR</b> Artemin CD132 (ARL)	36 23 178 <b>IL-11</b> Interleukin-11 CD113 (FGFR3)
37 21 205 <b>CT-1</b> Cytokine-1 CD113 (FGFR3)	38 45-200 554 <sup>a</sup> <b>M-CSF</b> Macrophage Colony-Stimulating Factor CD115 (M-CSFR)
39 24-28 <sup>a</sup> 115 <sup>a</sup> , 116 <sup>a</sup> <b>Act</b> Activin ActRI ActRII ActRIIb	40 32 281 <b>TRAIL</b> TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand TNF RI (TNFR1) TNF RII (TNFR2) TNFRII (TRAILR1) TNFRII (TRAILR2)
41 18, 32 152, 285 <b>TALL-1</b> Tumor Necrosis Factor-Induced 1 TNF RI (TNFR1) TNF RII (TNFR2)	42 14-15 114 <b>IL-15</b> Interleukin-15 CD122 (IL15Rα) CD128 (IL15Rβ)
43 45 <sup>a</sup> 115 <b>IL-5</b> Interleukin-5 CD124 (IL5Rα) CD125 (IL5Rβ)	44 17.3 153 <b>IL-1β</b> Interleukin-1β IL1RI (IL1R1) IL1RII (IL1R2)
45 39 <sup>a</sup> 160 <b>IFN-γ</b> Interferon-γ IFNγR1 IFNγR2	46 7.5 67 <b>IGF-II</b> Insulin-Like Growth Factor II IGF1R
47 56 <sup>a</sup> , 30 <sup>a</sup> 460 <sup>a</sup> , 228 <sup>a</sup> <b>MSP</b> Methionine Sulfoxide Polypeptide MSPR	48 18-24 155-230 <b>FGF-b</b> Fibroblast Growth Factor b FGFR1 FGFR2 FGFR3
49 13.6 119 <b>BDNF</b> Brain-Derived Neurotrophic Factor NGFR (p75 <sup>NTR</sup> ) TrkA TrkB	50 34 166 <b>Epo</b> Erythropoietin EpoR
51 125 <sup>a</sup> , 109 <sup>a</sup> <b>PDGF-AB</b> Platelet-Derived Growth Factor AB PDGFRα PDGFRβ	52 114 <b>VEGF-D</b> Vascular Endothelial Growth Factor D CD31 (VEGFR-1) CD32 (VEGFR-2) CD33 (VEGFR-3)
53 32 178 <b>BTC</b> Bovine Tumor Necrosis Factor-Related Cytokine CD113 (FGFR3)	54 174, 177 <b>G-CSF</b> Granulocyte Colony-Stimulating Factor CD116 (G-CSFR)
55 22 200 <b>CNTF</b> Ciliary Neurotrophic Factor CD113 (FGFR3) CD130 (CNTFRα)	56 13 121 <b>MK</b> Methionine Kinase CD113 (FGFR3)
57 -32, 105 <sup>a</sup> 305 <sup>a</sup> , 116 <sup>a</sup> <b>Act</b> Activin ActRI ActRII ActRIIb	58 177, 317 <b>TRANCE</b> TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand TNF RI (TNFR1) TNF RII (TNFR2) TNFRII (TRAILR1) TNFRII (TRAILR2)
59 254 <b>4-1BBL</b> 4-1BB Ligand CD137 (OX40)	60 15-19 129 <b>IL-4</b> Interleukin-4 CD124 (IL4Rα) CD132 (IL4Rβ)
61 14-35 127 <b>GM-CSF</b> Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor GM-CSFRα GM-CSFRβ	62 18 157 <b>IL-18</b> Interleukin-18 IL18Rα IL18Rβ
63 15, 22 136 <b>IL-17</b> Interleukin-17 IL17RA IL17RB	64 14 see note <b>IL-16</b> Interleukin-16 CD4
65 70 <sup>a</sup> see note <b>IL-12</b> Interleukin-12 IL12RB1 IL12RB2	66 worked <b>FGF-3-19</b> Fibroblast Growth Factor 3-19 FGFR1 FGFR2 FGFR3
67 13.6 119 <b>NTs</b> Neurotrophins CD117 (KIT) CD119 (NG2) CD121 (p75 <sup>NTR</sup> ) CD147 (p75 <sup>NTR</sup> )	68 -75 -500 <b>Ang 1-4</b> Angiotensin 1-4 AngR
69 25 <sup>a</sup> 109 <b>PDGF-BB</b> Platelet-Derived Growth Factor BB CD113 (FGFR3) CD117 (KIT)	70 46-50 <sup>a</sup> see note <b>PIGF</b> Placental Growth Factor CD113 (FGFR3) CD117 (KIT)
71 -45 <sup>a</sup> -230 <sup>a</sup> -31 <b>HRGs</b> Hepatocyte Growth Factor-Related Ligands CD113 (FGFR3)	72 16 146 <b>OB</b> Osteonectin CD113 (FGFR3)
73 28-32 196 <b>OSM</b> Oncostatin M OSMR OSMRβ	74 18 136 <b>PTN</b> Pleciostrin PTN PTNβ
75 140 <sup>a</sup> 535 <b>MIS</b> Müllerian Inhibiting Substance MISRI MISRII	

- ### CYTOKINE FAMILY KEY
- I** TNF - contain highly conserved carboxy terminal domains, can induce receptor internalization influencing signaling pathways.
  - II** γc - receptors contain a common γ chain (γc).
  - III** IL-4 & IL-13 - bind to shared heteromultimeric receptor complexes (i.e. receptors contain a common β chain (βc)).
  - IV** ILc - receptors contain a common β chain (βc).
  - V** IL-1 - synthesized as glycosylated proforms lacking signal peptides.
  - VI** IGF - share sequence homology with the insulin family of proteins.
  - VII** HGF & MSP - contain a 4 kringe domain and a prokallikrein protease domain that lacks enzymatic activity.
  - VIII** FGF - heparin-binding polypeptides.
  - IX** Neurotrophic Factors - induce signal transduction through ligand induced dimerization and activation of tyk receptors.
  - X** Tpo & Epo - share sequence homology with the erythropoietin family of proteins.
  - XI** PDGF, VEGF, PIGF - dimeric angiogenic factors containing an 8-cysteine motif.
  - XII** EGF - contain at least one extracellular EGF structural unit (conserved 6-cysteine motif that forms 3 disulfide bonds).
  - XIII** gp130 - receptors are homologous to or contain the gp130 subunit as the common signaling component.
  - XIV** SCF, Flt-3L, M-CSF - contain a 4 helix bundle structure in the extracellular domain and 4 conserved tyrosine receptors are tyrosine kinases.
  - XV** NK & PTK - products of retroviral, acid-responsive genes, structurally regulated molecules.
  - XVI** gp130 Superfamily - contains a highly conserved 7-pyruvate domain that forms a characteristic cysteine knot.

- ### CHEMOKINE FAMILY KEY
- C** Lymphotactin - target populations include: lymphoid cells (T and NK cells).
  - CX<sub>2</sub>C** Fractalkine - target populations include: lymphoid cells (T and NK cells), monocytes and PMNs.
  - CC** β Subfamily - target populations include: multiple leukocyte subsets (neutrophils, eosinophils, mast cells, dendritic cells, NK cells) generally inactive on PMNs.
  - CXC** α Subfamily - target populations include: PMNs, T and B cells.

C	CX <sub>2</sub> C
81 12-18 93 <b>LTN</b> Lymphotactin CD140	82 8.5, 90 76, 373 <b>Fractalkine</b> CXCL3

## KEY

Note: Number = See Cytokine Name for additional information

**1** 17.5, 26  
157, 233

**TNF-α**  
Tumor Necrosis Factor Alpha

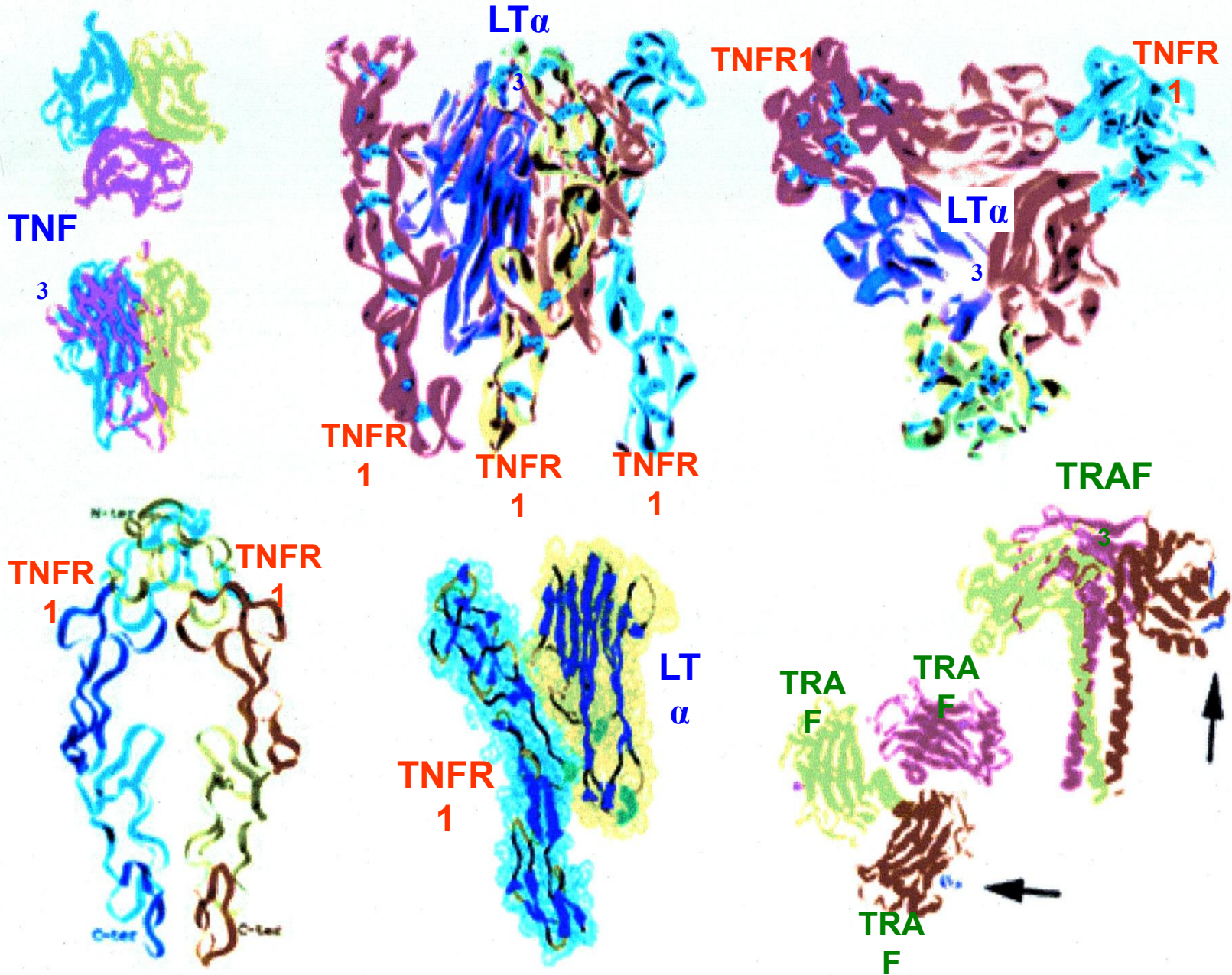
Receptors [R<sub>c</sub>] (M<sub>r</sub>)  
TNF RI (TNFR1) (170 kD)  
TNF RII (TNFR2) (135 kD)

Cytokine Family  
see Family Key; double line denotes family prototype

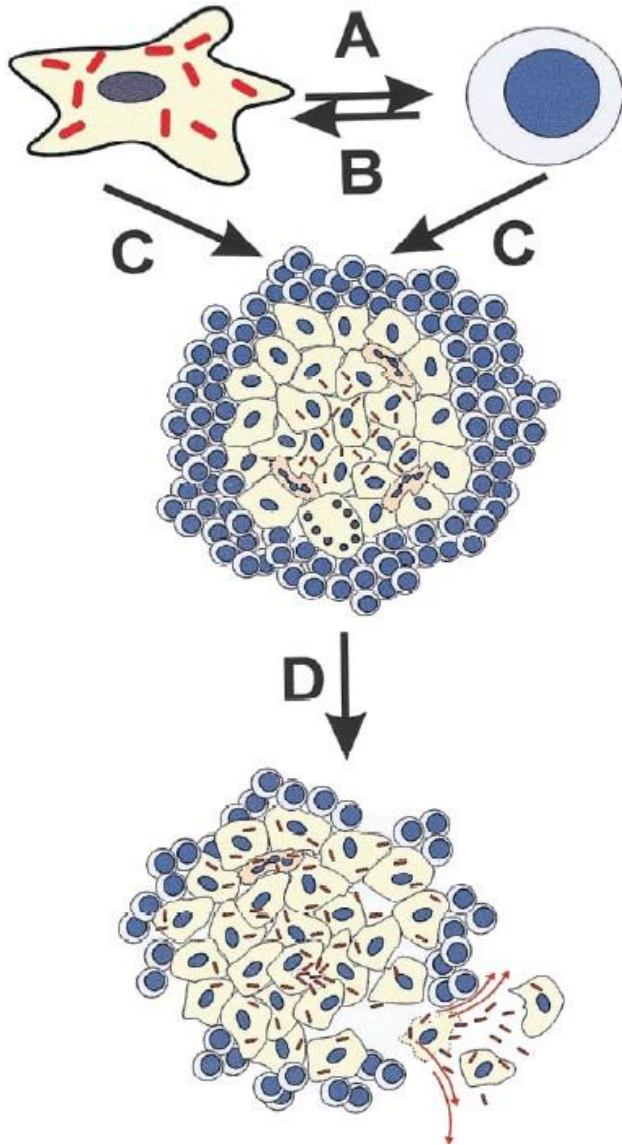
- Molecular Weight (kDa)**  
range from: highest to lowest
- Amino Acids**  
range from: highest to lowest
- Cytokine Abbreviation**  
only in cases of multiple proteins
- Full Name**

CC	CXC
83 7.8 69 <b>PARC</b> Pyrrolidine Nucleoside 1 CD272	84 8.4 74 <b>Eot</b> Eosinophil Chemokine CCR2
94 12 111 <b>6Ckine</b> 6-chemokine CCR1	85 10.6 93 <b>Eot-2</b> Eosinophil Chemokine 2 CCR2
95 7.8 68 <b>RANTES</b> Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted CCR5	86 11.5, 12.5 99, 116 <b>MIP1-1</b> Macrophage Inflammatory Protein 1-1 CCR5
96 8.7 76 <b>MCP-1</b> Macrophage Chemoattractant Protein 1 CCR2	87 8.7 74 <b>HCC-1</b> Human Chemokine 1 CCR1
97 9 76 <b>MCP-2</b> Macrophage Chemoattractant Protein 2 CCR2	88 11 97 <b>HCC-4</b> Human Chemokine 4 CCR1
98 9 76 <b>MCP-3</b> Macrophage Chemoattractant Protein 3 CCR2	89 12 66 <b>SCYA26</b> Stromal Cell-Derived Cytokine 26 CCR5
99 8.6 75 <b>MCP-4</b> Macrophage Chemoattractant Protein 4 CCR2	90 7.5 66 <b>MIP-1α</b> Macrophage Inflammatory Protein 1-α CCR5
100 8 71 <b>TARC</b> Tumor Necrosis Factor-α-Induced Chemokine CCR1	91 7.8 69 <b>MIP-1β</b> Macrophage Inflammatory Protein 1-β CCR5
101 8 70 <b>MIP-3α</b> Macrophage Inflammatory Protein 3-α CCR5	92 10 68 <b>MIP-1δ</b> Macrophage Inflammatory Protein 1-δ CCR5
102 8.8 77 <b>MIP-3β</b> Macrophage Inflammatory Protein 3-β CCR5	93 8.5 73 <b>I-309</b> Interleukin-309 CCR5
103 127 <b>TECK</b> Tumor Necrosis Factor-α-Induced Chemokine CCR1	104 8 69 <b>MDC</b> Macrophage-Derived Chemokine CCR1
105 8, 8.9 72, 77 <b>IL-8</b> Interleukin-8 CCR1	106 8 75 <b>GCP-2</b> Granulocyte Chemoattractant CCR1
107 11.7 103 <b>MIG</b> Macrophage Inflammatory Protein 1-2 CCR1	108 7.8 <sup>a</sup> , 8 <sup>a</sup> 68 <sup>a</sup> , 72 <sup>a</sup> <b>SDF-1</b> Stromal Cell-Derived Factor 1 CXCR4
109 8.3 73 <b>I-TAC</b> Interleukin-1-Induced Tumor Alpha Chemokine CXCR1	110 7.8 70 <b>PF4</b> Platelet Factor 4 CXCR4
111 8.4 78 <b>ENA-78</b> Endothelial Cell-Neutrophil Attracting Protein CXCR1	112 8.6 77 <b>IP-10</b> Interleukin-1-Induced Protein 10 CXCR3
113 7.6 70 <b>NAP-2</b> Neutrophil-Attracting Protein 2 CXCR1	114 -8 <sup>a</sup> , 11 73 <sup>a</sup> , 16 <sup>a</sup> <b>GRO</b> Growth Related Oncogene CXCR1
115 10.3 88 <b>BLC/BCA-1</b> B-lymphocyte Chemoattractant 1 CXCR1	116 8.8 77 <b>BRAK</b> B-lymphocyte Attracting Chemokine CXCR1

# Лиганды, рецепторы и адапторы ФНО - тримеры

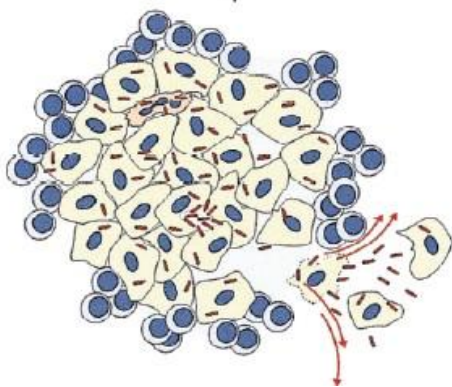
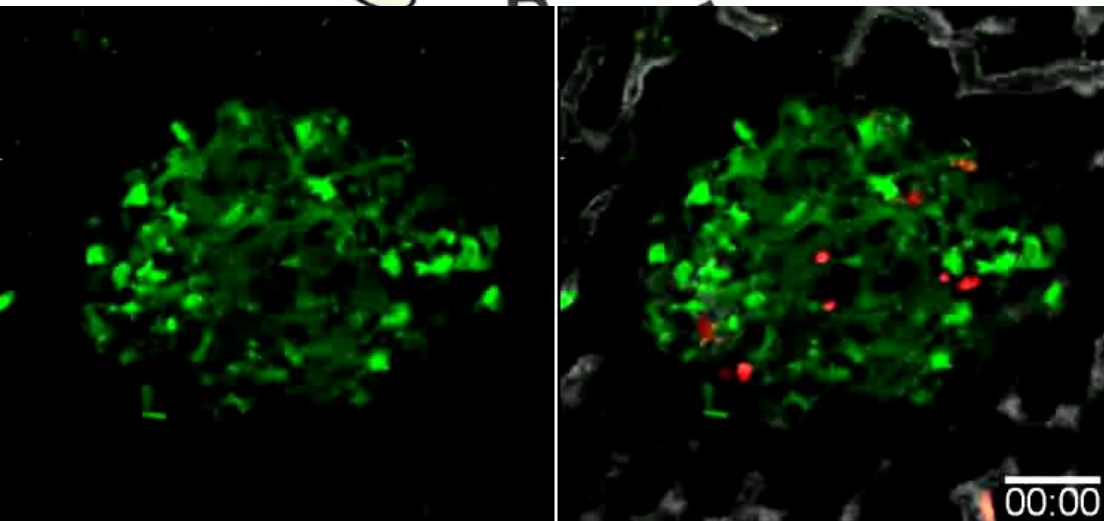
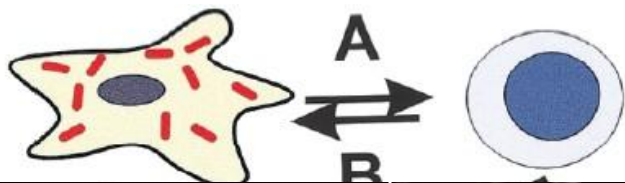


## Одна из физиологических функций ФНО – защита от бактерий (в т.ч. от *M. tuberculosis*) через образование гранул

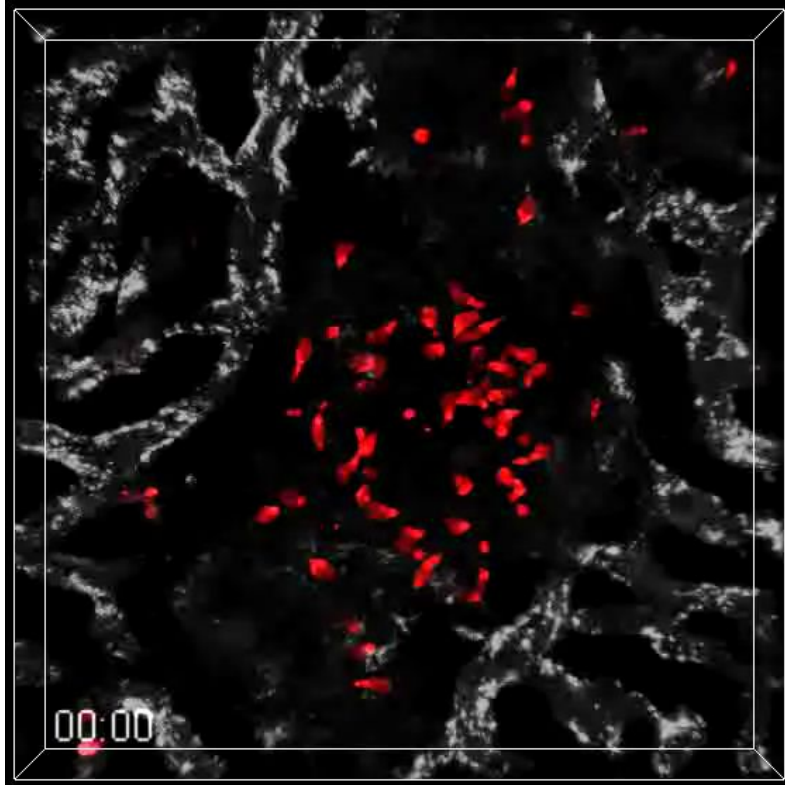


- A. Гранулемы образуются вокруг клеток, зараженных бактериями, инкапсулируя их в составе стабильной структуры. В состав гранулем входят макрофаги, Т клетки и клетки стромы.
- B. Вокруг «ядра» гранулемы, образованного зараженными макрофагами, находится слой незараженных макрофагов и Т клеток.
- C. ФНО, 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



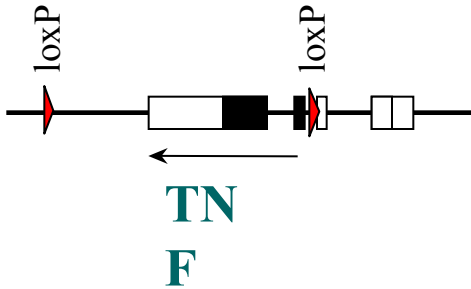
**Удивительно высокая  
подвижность Т клеток во  
внешних слоях гранулем**

# Панель мышей с *кондиционной* инактивацией гена ФНО

Трансгенные мыши,  
обеспечивающие контролируемую  
делецию гена ФНО

Мыши к кондиционным  
нокаутам

Мышь с  
модифицированным  
геном ФНО



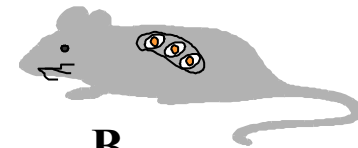
X



CD19-Cr

e

=



В

лимфоциты

X



CD4-Cr

e

=



Т лимфоциты

X



Mlys-Cr

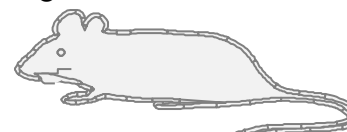
e

=



Макрофаги и нейтрофилы

X



Mx-Cr

e

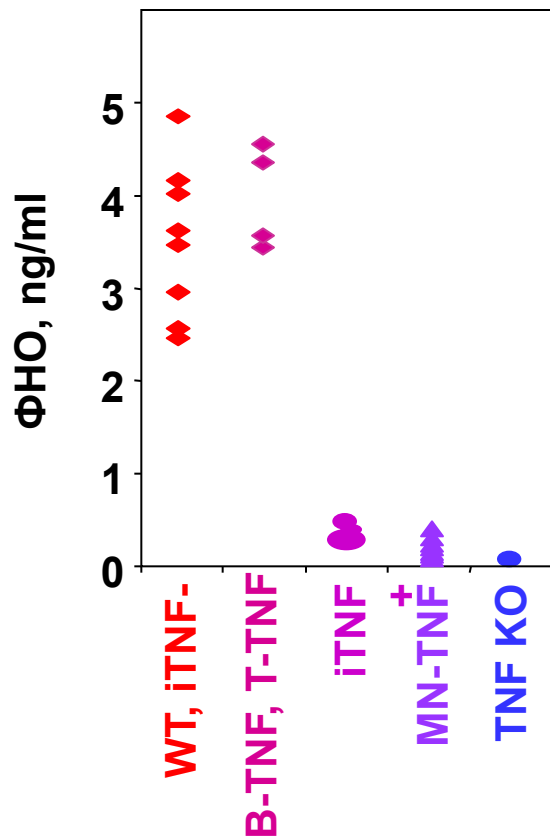
=



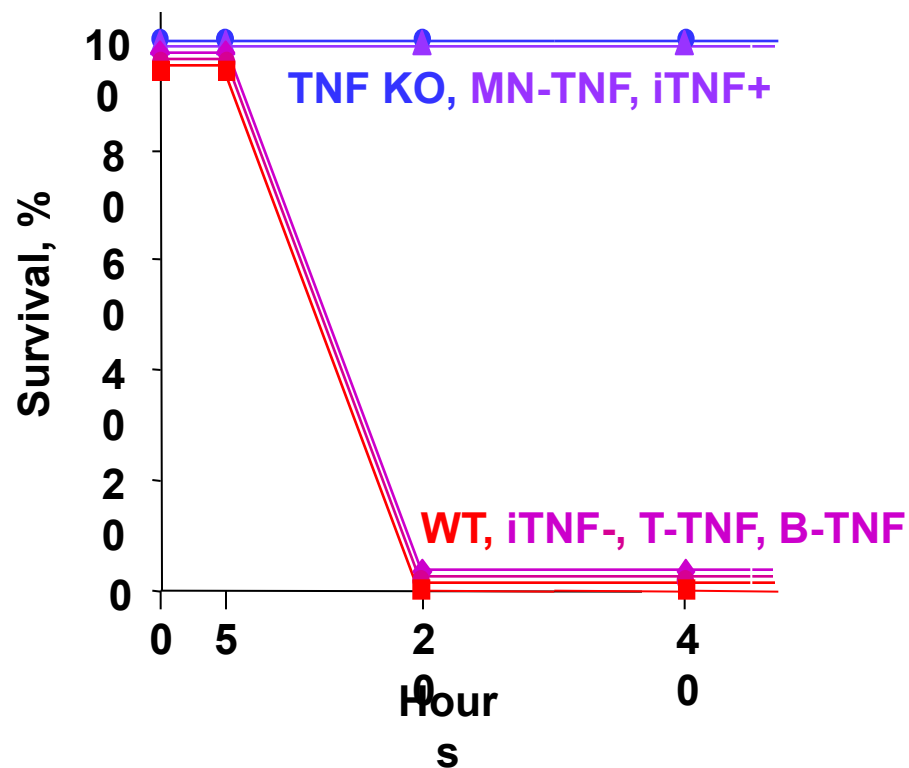
Индукцибельная

делеция

# Макрофаги и нейтрофилы – главные источники системного ФНО



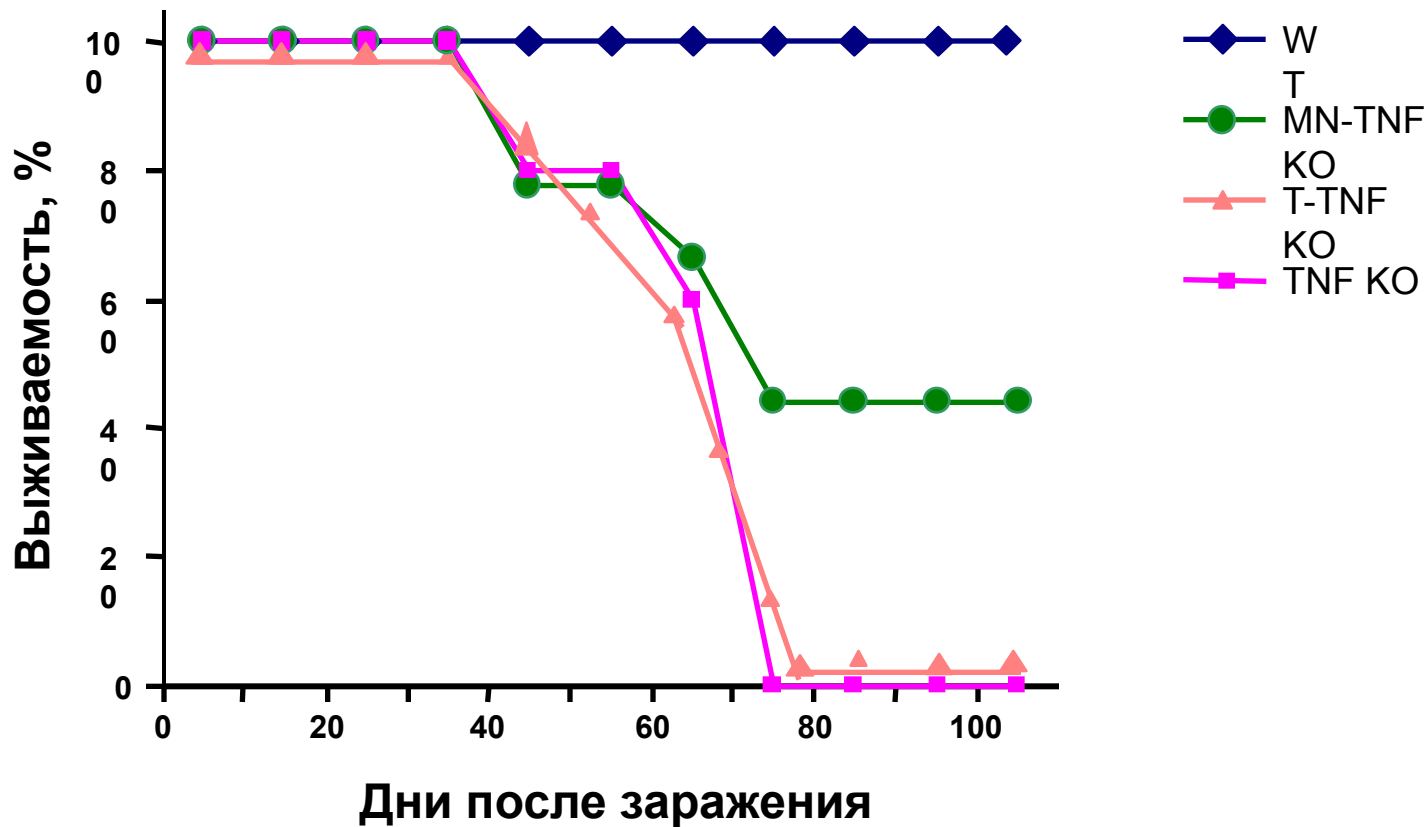
Концентрация ФНО  
в крови после  
инъекции ЛПС



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.**

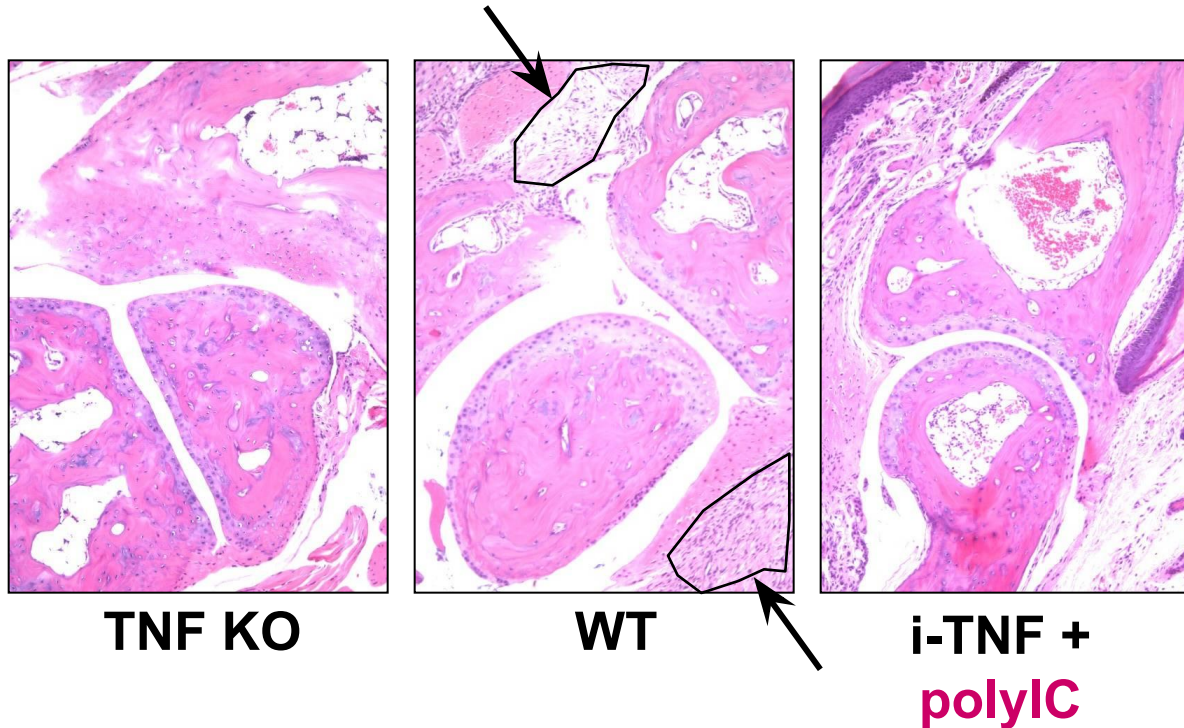
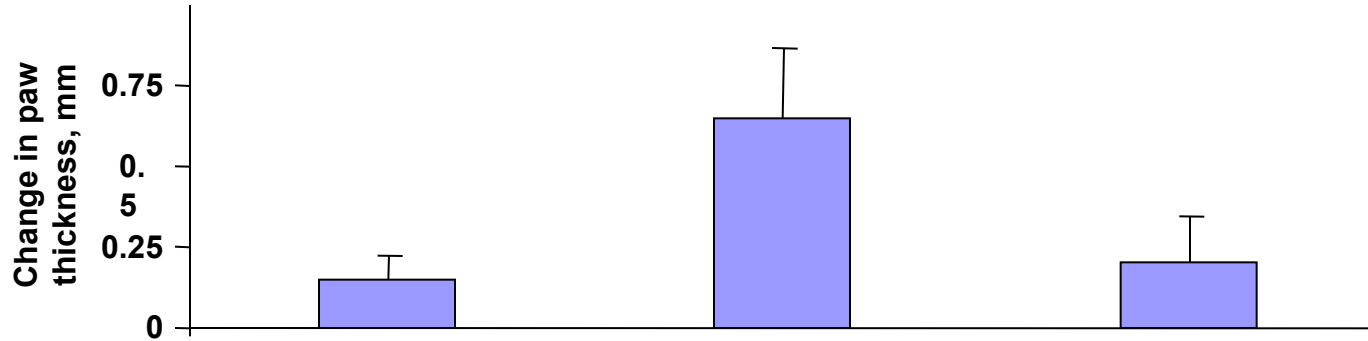


# Блокировка ФНО: лекарства\*

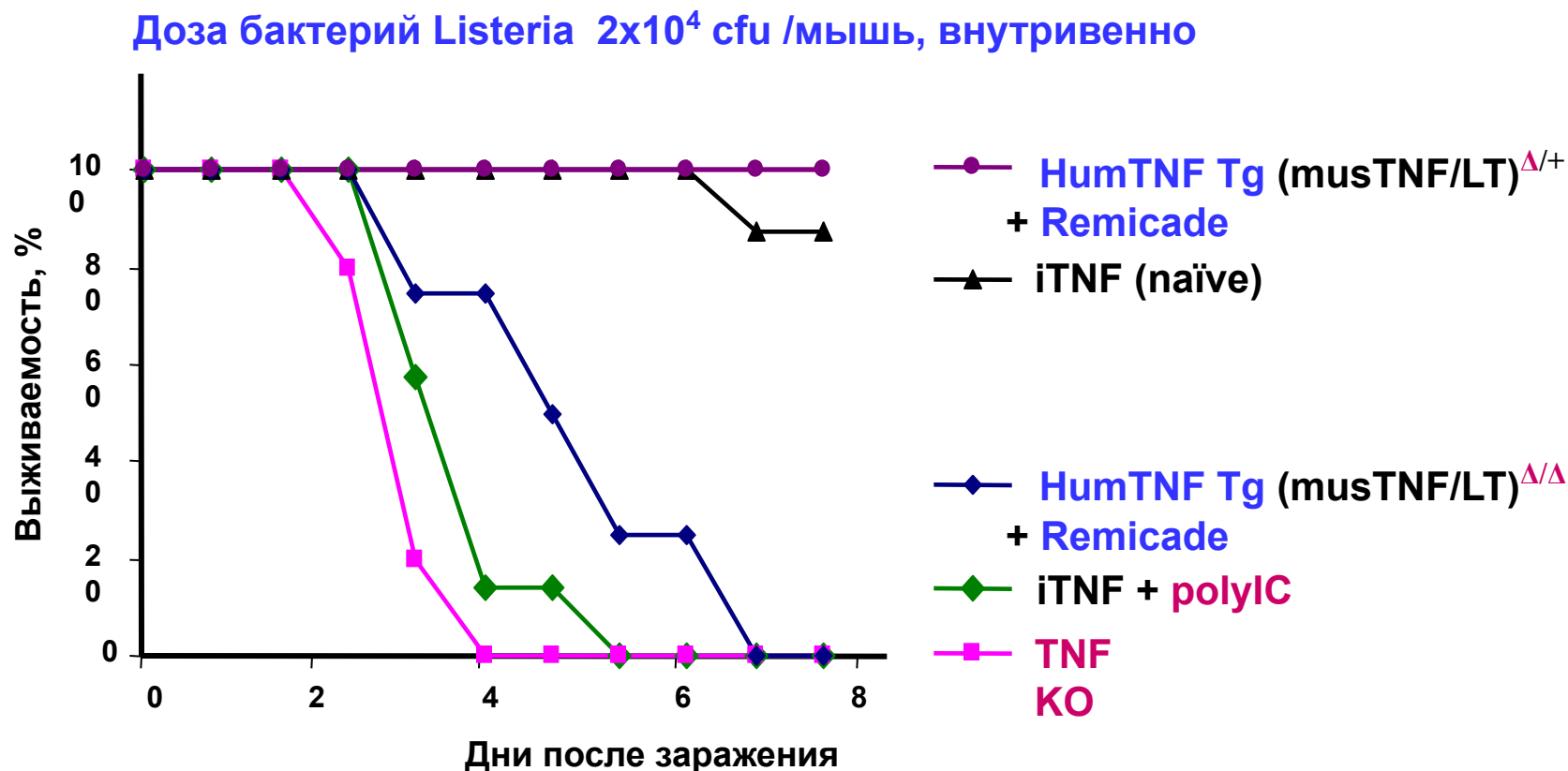
Лекарство	Структура	Болезни
Ремикейд/ infliximab	Химерные моноклональные антитела против ФНО человека	Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, болезнь Крона, псориаз
Энбрел/ etanercept	Димер растворимого рецептора р75 ФНО, «сфьюженного» с IgG человека	Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева
Хумира/ adalimumab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

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

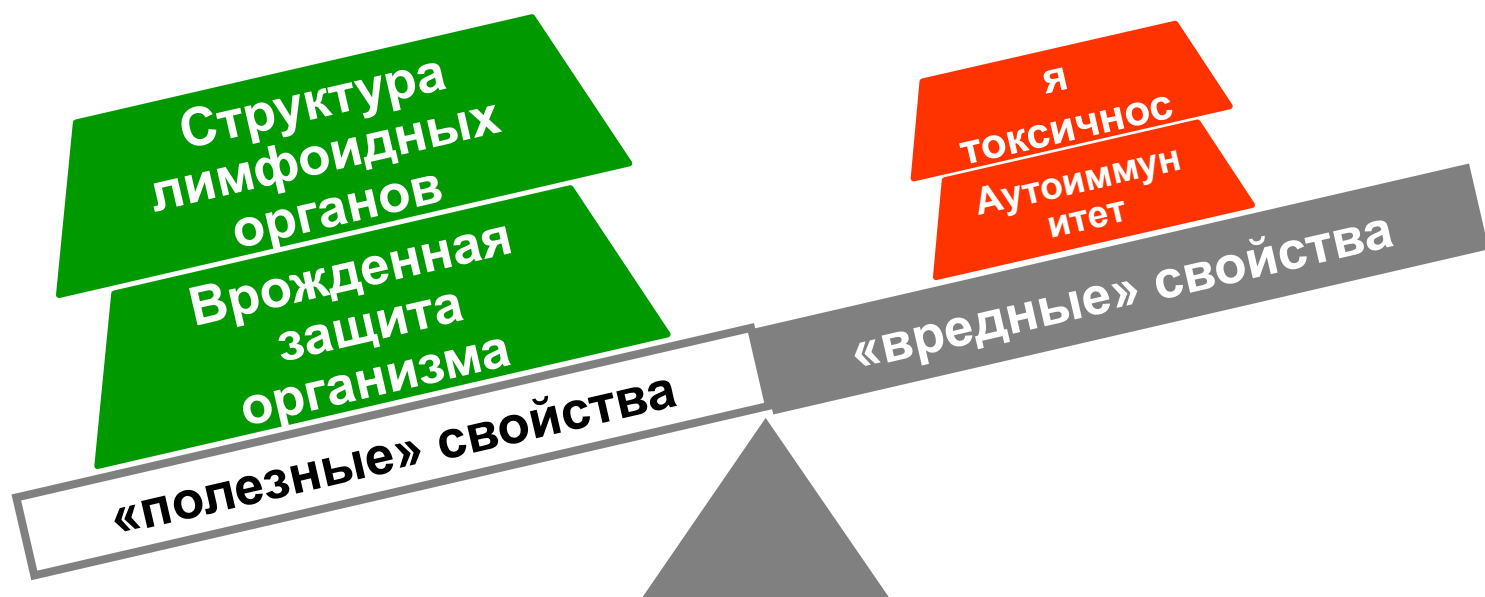
# Блокировка ФНО (индуцибельная делеция гена) замедляет развитие экспериментального артрита



# 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](http://www.oncoimmunology.ru)**

**[sergei.nedospasov@gmail.com](mailto:sergei.nedospasov@gmail.com)**