

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ДЛЯ СУПРЕССИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Кривошапов Л.Г.

Московская Медицинская Академия им И.М. Сеченова

Резюме. Привлекательность применения генно-инженерных иммуномодуляторов основана на концепции разработки нетоксичной, специфичной терапии с минимальными побочными эффектами.

Цитокины, рецепторы и антитела, обладающие способностью блокировать развитие иммунного ответа, могут быть изменены для обладания определенной биологической активностью. Отдельно можно выделить такие методы, как ДНК-вакцинацию и селективную элиминацию определенных клеточных популяций.

Дальнейшие исследования различных генно-инженерных иммуномодуляторов могут способствовать внедрению новых обоснованных подходов к терапии аутоиммунных заболеваний. В предлагаемом обзоре рассматривается ряд подходов к воздействию на регуляторные механизмы иммунного ответа.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, иммуносупрессия, генно-инженерные препараты.

Krivoschapov L.G.

MEDICAL USE OF RECOMBINANT IMMUNOMODULATORS FOR THE IMMUNE SUPPRESSION IN AUTOIMMUNE DISEASES

Abstract. The attraction of usage of recombinant immunomodulators is based on the concept of developing nontoxic, specific therapies with minimal side effects.

Cytokines, receptors, antibodies that are capable to block immune response can be modified and engineered to contain predicted biological activity. Additional genetic strategies include DNA vaccination and the ablation of selected cell populations.

The further investigation of the different recombinant immunomodulators may help to invent new rational therapeutic approaches for autoimmune diseases. Herein we review a number of approaches which may be used for targeting regulatory mechanisms of immune response. (*Med.Immunol.*, 2003, vol.5, N1-2, pp 29-38)

Лечение аутоиммунных заболеваний зачастую связано с широким спектром побочных эффектов. Ряд этих побочных эффектов можно связать с генерализованной иммуносупрессией, особенно, если в схему лечения включено использование стероидных гормонов и цитостатиков.

Применение методов генной инженерии позволяет получать белки и нуклеиновые кислоты с прогнозируемой биологической активностью. Большой

интерес в настоящее время вызывает возможность разработки новых лекарственных средств, вызывающих селективную иммуносупрессию. Использование подобных препаратов, созданных на основе рекомбинантных рецепторов, цитокинов, гормонов и других биологически активных веществ, позволяет существенно снизить побочные эффекты, воздействуя на регуляторные механизмы иммунного ответа.

Частота и распространенность аутоиммунных заболеваний человека достаточно высока. Так, распространенность хронического аутоиммунного тиреоидита в США в 1997 году составила 791.6 на 100.000, ревматоидного артрита – 860 на 100.000, тиреотоксикоза и миастении Гравис – 1151.5 на 100.000, первичного гломерулонефрита – 40 на

Адрес для переписки:

Московская Медицинская Академия им И.М. Сеченова, кафедра патологической анатомии
119 881, Москва, Б. Пироговская, 2-6.
Тел: 242-91-52.
E-mail: krivoschapov@mmascience.ru

100.000 [32]. Социальная значимость этих заболеваний обусловлена тем, что они приводят к инвалидизации. Например, при некоторых формах артрита частота инвалидизации составляет до 60% [48], а реабилитация таких больных обходится очень дорого [24].

Для аутоиммунных заболеваний (АЗ) характерно развитие самоподдерживающегося иммунного ответа на нативные молекулы межклеточного вещества или мембран клеток собственного организма.

Существует несколько гипотез, объясняющих механизмы индукции АЗ. Считается, что в основе АЗ лежит возникновение клонов иммунокомпетентных клеток, продуцирующих антитела против нативных молекул организма либо аутореактивных клеток, распознающих антигены собственного организма. Происхождение подобных аутореактивных клонов связывают с нарушением регуляции на этапе отрицательной селекции клонов лимфоцитов, распознающих фрагменты собственных пептидов в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), или на этапах поздней дифференцировки, что приводит к формированию аутореактивных клонов лимфоцитов, вызывающих, чаще всего, хроническое поражение клеток и тканей собственного организма. Недостаточная элиминация этих клонов может быть связана с нарушениями апоптоза лимфоцитов, дефицитом или функциональной недостаточностью Т-супрессоров.

Гипотеза «забарьерных» антигенов основана на том факте, что иммунный ответ может развиваться против аутоантигенов, в норме находящихся за гистогематическим барьером. Такие аутоантигены находятся в головном мозге, половых железах, глазах и некоторых других органах.

Гипотеза Фюденберга предполагает наличие генетически обусловленного специфического иммунодефицита к определенному микробиому антигену [59]. Инфекционный процесс, обусловленный микроорганизмом, содержащим подобный антиген, как правило, сопровождается хронизацией инфекции с повышенным разрушением тканей и высвобождением большого количества аутоантигенов, которые, в последующем, вызывают сенсibilизацию и экспансию аутореактивных клеток и продукцию аутоантител [26]. Сходство эпитопов некоторых патогенных микроорганизмов, например β -гемолитического стрептококка группы А, с эпитопами антигенов тканей и органов человека может вызывать формирование перекрестно реагирующих аутоантител и приводить к развитию АЗ. Модификация структуры собственных белков организма при взаимодействии с некоторыми лекарственными веществами, которые могут играть роль гаптенов, приводит к распознаванию эпитопов данных белков рецепторами иммунокомпетентных клеток и, как следствие, развитию аутоиммунного ответа. Мутации генов, регулирую-

щих продукцию медиаторов воспаления, и связанная с этим повышенная продукция провоспалительных цитокинов или необычная экспрессия молекул ГКГС, а также бесконтрольная поликлональная экспансия лимфоцитов также могут приводить к индукции АЗ [1, 2].

Существует ряд классификаций АЗ, основанных на различиях антигенов-мишеней, что позволяет выделять АЗ с более выраженным органоспецифическим или преимущественно системным поражением. АЗ можно также разделить на группы по типу иммунного повреждения тканей в соответствии с эффекторными механизмами иммунных реакций II – IV типа. Иммунные реакции II типа – реакции, опосредованные антителами к клеточным или матричным антигенам (например, при аутоиммунном тиреоидите, первичной микседеме, инсулиннезависимом сахарном диабете (II типа), вульгарной пузырчатке, гранулематозе Вегенера и др.). Иммунные реакции III типа проявляются повреждением тканей иммунными комплексами (в частности, при идиопатической криоглобулинемии, системной красной волчанке). При иммунных реакциях IV типа развиваются клеточно-опосредованные реакции, например, при синдроме Шегрена, инсулинзависимом сахарном диабете (I типа), рассеянном склерозе и др. Некоторые классификации учитывают также генетическую предрасположенность к определенным АЗ (Е.Л. Насонов, В.В. Сура, 1988).

Достаточно детально изучены вопросы клинической диагностики АЗ. Существующие схемы лечения, применяющиеся в клинической практике, как правило, основываются на комбинации заместительной терапии с целью возмещения утраченной функции (B_{12} – при пернициозной анемии, тироксин – при микседеме), применении неспецифических противовоспалительных средств (производных салициловой кислоты, кортикостероидов) и иммуносупрессивной терапии (циклоспорином, циклофосфаном, меркаптопурином и др.). Использование цитостатических препаратов приводит к элиминации сенсibilизированных клонов лимфоцитов. Применяются также различные методы цитофереза и гемосорбции с целью элиминации аутореактивных клеток и удаления антител, циркулирующих иммунных комплексов, а также иммунотерапия, направленная на десенсibilизацию к аутоантигенам.

Серьезные пробелы существующих схем лечения связаны с тяжелыми побочными эффектами и осложнениями, развивающимися на фоне применения неспецифических противовоспалительных средств, кортикостероидов и цитостатиков [49]. С этим связана необходимость проведения коротких курсов терапии. Отдельно можно выделить большую группу побочных эффектов, непосредственно связанных с генерализованной иммуносупрессией. Предложена также методика, заимствованная из онкологичес-