

# ЦИТОКИНЫ



**Цитокины (cytokines)**, небольшие секретируемые белки с молекулярной массой 15-40 кДа, оказывают в гормональных концентрациях через высокоаффинные рецепторы, которые относятся к разным семействам клеточных адгезивных молекул, воздействие на клетки иммунной системы, а также стенки сосудов, печень, нейроны. Цитокины могут также связываться с аутоантителами, инактивироваться при соединении со свободными рецепторами к ним или носителями (продуцируемыми, в том числе и патогенами).

Существует несколько исторически оформившихся групп цитокинов:

1. Интерлейкины (ILs)
2. Колониестимулирующие факторы (CSFs)
3. Интерфероны (IFNs)
4. Факторы некроза опухолей (TNFs)
5. Хемокины
6. Другие.

Характерные особенности цитокинов:

1. Плейотропность и многофункциональность
2. Аутокринный и паракринный (более часто) или эндокринный (реже) способы действия в общей цитокиновой сети
3. Синергизм или антагонизм (некоторые из них вовлечены в профили Th1 и Th2)
4. Провоспалительный или противовоспалительный эффекты
5. Полиморфизм в связи с наличием а) наследуемых аллельных вариантов, а также б) изоформ, синтезируемых за счёт альтернативного сплайсинга, которые, возможно, имеют патогенетическое значение.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОФИЛИ ЦИТОКИНОВ

Провоспалительный профиль:

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , GM-CSF

Противовоспалительный профиль:

IL-1ra, IL-10, TGF- $\beta$ , IL-27, IL-35, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$

Ростовые факторы:

IL-3, IL-7, GM-CSF, G-CSF, M-CSF (при гемопоэзе);

IL-2 (в ходе клональной экспансии)  
Хемокины (см. дальше)

**Ключевые цитокины** – цитокины, которые выделяются своим уникальным значением в каких-либо процессах.

Такие цитокины как IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  играют самую важную роль в иммунных ответах и активации клеток. Каждая субпопуляция Т-хелперов также характеризуется ключевыми цитокинами (Th1 - IFN- $\gamma$ , Th2 - IL-4 и т.д.). IL-10 является самым сильным иммуносупрессивным цитокином.

**IL-1** является потенциальным провоспалительным цитокином, который может инициировать различными способами локальную воспалительную реакцию и системный синдром, проявляющийся в виде лихорадки, гипотонии и шока. Имеется две формы IL-1: мембранная, IL-1 $\alpha$ , мономер из 159 аминокислот, и свободная, IL-1 $\beta$ , мономер из 153 аминокислот. Обе формы продуцируются макрофагами, дендритными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, В-, Т-лимфоцитами и др. клетками. Продукция IL-1 стимулируется различными специфическими и неспецифическими факторами; сам IL-1 способствует синтезу и секреции многих цитокинов, острофазных белков и медиаторов. В дополнение к этому, IL-1 проявляет синергизм по отношению к IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , которые вместе вызывают "цитокиновый шторм". IL-1ra (IL-1 receptor antagonist protein) ингибирует активность IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ . Имеется два типа рецепторов для IL1: IL-1RI (CD121a) и IL-1RII (CD121b). Первый из них экспрессируется на Т-клетках, фибробластах и эндотелиальных клетках, а второй - на В-клетках, моноцитах и макрофагах. Нокаут гена IL-1 приводит к утрате способности мышей к острофазной реакции.

**IL-2**, открытый в 1976 г., является ключевым фактором, ответственных за активацию, рост и дифференцировку Т-клеток, В-клеток, НК-клеток, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. IL-2, *мономер из 133 аминокислот*, продуцируется Т-лимфоцитами и действует на клетки-мишени через рецептор, состоящий из трёх цепей:  $\alpha$ (CD25) и  $\beta$ (CD122)- $\gamma$ (CD132).  $\alpha$ -цепь связывает IL-2 с низкой аффинностью по сравнению с  $\beta$ - $\gamma$ -цепями, поэтому она является как бы «ловушкой» для него, что может приводить к снижению IL-2-опосредованной активации клеток.

**IL-3** секретируется Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами, является мультиколониестимулирующим фактором, т.к. способен стимулировать гемопоэз на ранних стадиях.

**IL-4**, мономер из 129 аминокислот, относится к профилю Th2 (ключевой цитокин); высвобождаясь из тучных клеток и костномозговых стволовых клеток служит ключевым фактором дифференцировки Th2 из наивных Т-клеток. Нокаут гена IL-4 приводит к отсутствию субпопуляции Th2 и снижению синтеза IgE.

**IL-5** секретируется Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами, также относится к профилю Th2; это ключевой цитокин, ответственный за пролиферацию и созревание эозинофилов.

**IL-6** - многофункциональный цитокин, который продуцируется разнообразными клетками; относится к профилю Th2, но принимает участие в острофазной реакции и синтезе IgA. «Дублёр» IL-1 $\beta$ . Нокаут гена IL-6 приводит к снижению острофазной реакции.

**IL-7** секретируется стволовыми клетками костного мозга, тимуса и селезёнки, является ростовым фактором Т- и В-лимфопоэза. Нокаут гена IL-7 приводит к тяжёлому комбинированному иммунодефициту (severe combined immunodeficiency syndrome - SCID).

**IL-8** - хемокин и ключевой активирующий фактор нейтрофилов, а также потенциальный стимулятор ангиогенеза, который продуцируется многими клетками.

**IL-9** вырабатывается Т-клетками (Th9), стимулирует пролиферацию эритроидных предшественников, Т-лимфоцитов, тучных клеток и клеток мегакариобластного лейкоза; это ключевой цитокин Th9, провоспалительный, участвует в активации тучных клеток, эозинофилов, эпителиоцитов и влияет на активность CD8+Т-клеток.

**IL-10** хотя и относится к профилю Th2, но является *самым сильным протолерогенным* (противовоспалительным) цитокином, который секретируется рTreg, Tr1, Th3 и др. Также IL-10 участвует в синтезе IgA и является инактиватором макрофагов.

**IL-11** секретируется активированными фибробластами и костномозговыми стволовыми клетками, является ростовым фактором для гемопоэтических предшественников и плазматом; противовоспалительный цитокин, препятствующий повреждению слизистых.

**IL-12**, продуцируется В-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, является главным фактором дифференцировки Th1 из наивных Т-клеток, также активирует NK-клетки. Нокаут гена IL-12 приводит к отсутствию субпопуляции Th1.

**IL-13** относится к профилю Th2, является "партнёром" IL-4, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами.

**IL-14** секретируется Т-лимфоцитами, повышает рост активированных В-клеток и ингибирует синтез антител.

**IL-15** продуцируется моноцитами и эпителиоцитами, стимулирует рост Т-лимфоцитов и NK-клеток. «Дублёр» IL-2.

**IL-16** секретируется активированными CD8+ Т-клетками, стимулирует миграцию CD4+Т-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов.

**IL-17A-F** секретируется Th17, стимулирует нейтрофильную реакцию и продукцию IL-6, IL-8, и G-CSF. Многофункциональный провоспалительный цитокин.

**IL-18** является продуктом макрофагов и остеобластов, стимулирует секрецию IFN- $\gamma$  Т-, В-лимфоцитами и NK-клетками, а также IL-2, GM-CSF - Т-лимфоцитами, что приводит к активации этих клеток, ингибирует продукцию IgE. Относится к семейству IL-1.

**IL-21** - ключевой цитокин фолликулярных Т-хелперов (Tfh), ответственный за активацию В-клеток в ходе адаптивного гуморального ответа, соматические гипермутации и переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов.

**IL-22** – продукт Th22, является противовоспалительным цитокином – антагонистом IL-17. Обеспечивает целостность эпителиальных барьеров. Входит в группу IL-10.

**IL-23** - цитокин, обеспечивающий дифференцировку Th17.

**IL-33** относится к семейству IL-1, секретируется Th2 и функционирует в синергизме с цитокинами профиля Th2. Является *алармином*, высвобождаемым эпителиоцитами как "сигнал тревоги." Активирует тучные клетки, эозинофилы и стволовые клетки. Участвует в патогенезе atopических аллергических болезней, включая кожный зуд при atopическом дерматите.

**IL-35** относится к семейству IL-12. Секретируется рTreg и другими иммунорегуляторными Т-клетками как один из ключевых *протолерогенных* (противовоспалительных) цитокинов, снижая активность эффекторных лимфоцитов.

**GM (granulocyte/monocyte) - CSF** и **G (granulocyte) - CSF** секретируются CD4+Т-клетками, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками как факторы, стимулирующие лейкопоз моноцитов-гранулоцитов или гранулоцитов соответственно. GM-CSF имеет также провоспалительную активность.

**M (monocyte) - CSF**, высвобождаемый моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками, является лейкопоэтическим фактором для моноцитов.

Как лейкопоэтины CSFs действуют в синергизме с IL-3, IL-7, IL-11.

**Интерферон типа II** или **IFN- $\gamma$** , *гомодимер из 143 аминокислот*, высвобождается CD4+ Т-клетками (Th1), CD8+Т-клетками и активированными NK-клетками. IFN- $\gamma$  играет роль почти на всех стадиях иммунного ответа и воспаления:

1. Экспрессия HLA I/HLA II
2. Дифференцировка Th1 (ключевой в профиле Th1)
3. Дифференцировка В- клеток (продукция антител)
4. Активация цитотоксических CD8+Т-клеток, NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов
5. Противовирусная, антипролиферативная активность (слабее, чем у IFNs типа I)
6. Провоспалительный эффект.

Имеется две структурно и функционально сходных формы факторов некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF):  $\alpha$  и  $\beta$ . **TNF- $\alpha$  (кахектин)**, *тример из 157 аминокислот*, секретируется моноцитами, макрофагами и другими клетками, а **TNF- $\beta$  (лимфотоксин)**, *тример из 177 аминокислот*, высвобождается Т- и В-лимфоцитами.

Хотя название этих цитокинов происходит из ранней экспериментальной работы по лизису опухолевых клеток, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$  способны регулировать многие иммунные процессы и опосредовать апоптоз.

*Локальное высвобождение TNFs* стимулирует клеточную миграцию, фагоцитоз, продукцию провоспалительных цитокинов, экспрессию HLA I/HLA II, дифференцировку Th1.

*Системное высвобождение TNFs*, аналогично IL-1 $\beta$ , приводит к лихорадке, тяжёлой потере веса, гипотонии, "цитокиновому шторму" и шоку.

**Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP)** продуцируется эпителиоцитами (как *алармин*), ILC 2-й группы, фибробластами и стволовыми клетками. Активирует синтез хемокинов и функциональную активность трёх типов клеток при атопическом аллергическом воспалении: аллерген-представляющих дендритных клеток, Th2 и ILC2.

**Трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ )** является многофункциональным цитокином, который секретируется лимфоцитами, включая иммунорегуляторные Т-клетки, и рядом других клеток и оказывает влияние на клетки иммунной системы как один из ключевых *протолерогенных* (противовоспалительных) факторов. Он подавляет пролиферацию Т- и В-клеток и функционирование моноцитов и гранулоцитов. Иммунорегуляторные Т-клетки, особенно Th3, а также pTreg, nTreg и Tr1 характеризуются высоким уровнем секреции TGF- $\beta$ . Наконец, TGF- $\beta$  представляет большой интерес как потенциальный иммуносупрессивный фактор в терапии.

**Хемокины (chemokines)** играют важную роль в координации движения Т-, В-дендритных и других клеток при их дифференцировке, участии в иммунном ответе и реализации эффекторного потенциала. Существует 4 подсемейства хемокинов (на основе гомологии цепей), которым соответствуют соответствующие рецепторы (вместо L подставляется R; C - цистеин в белковой цепи хемокина, а X - любая другая аминокислота):

1. *XCL*: lymphotactin  $\alpha$  (XCL1);

2. *CCL*:

Macrophage Chemotactic Proteins: MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8); Macrophage Inflammatory Proteins: MIP-1 $\alpha$  (CCL3), MIP-1 $\beta$  (CCL4); RANTES (CCL5), Eotaxin-1 (CCL11), Eotaxin-2 (CCL24), etc;

3. *CXCL*: IL-8 (CXCL8), IP-10 (IFN- $\gamma$  inducible protein)(CXCL10), MIP-2 $\alpha$  (CXCL2), etc;

4. *CX3CL*: fractalkine (CX3CL1).

В настоящее время существует разделение хемокинов на **гомеостатические** и **воспалительные**. В целом, в современной иммунологии исследованиям хемокинов и их рецепторов уделяется большое внимание.

©В.В.Климов