

Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии

Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Eugeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 28.10.18

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета разделяются на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» и иммунорегуляторного цитокина – интерлейкина 1 (ИЛ1) – во многом определяет «перекрест» между механизмами, лежащими в основе аутоиммунитета и аутовоспаления, при многих ИВЗ. В обзоре рассматриваются роль ИЛ1 в патогенезе ИВЗ, в первую очередь связанных с активацией NLRP3-инфламмосомы, и терапевтические перспективы ингибции ИЛ1β с использованием моноклональных антител к ИЛ1β – канакинумаба. Изучение роли ИЛ1 в регуляции взаимодействия между врожденным (активация TLR, инфламмосомы) и приобретенным (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитетом и эффективности ингибиторов ИЛ1 может иметь важное значение в плане расшифровки патогенетических механизмов ИВЗ и разработки новых подходов к персонализированной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания; интерлейкин 1; инфламмосома; канакинумаб.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):19–27.

THE ROLE OF INTERLEUKIN 1 IN THE DEVELOPMENT OF HUMAN DISEASES

Nasonov E.L.^{1,2}

Human immuno-inflammatory diseases (IID), depending on the predominant mechanisms of immune activation, are divided into two main categories: autoimmune and autoinflammatory. It is assumed that hyperproduction of "proinflammatory" and immunoregulatory cytokine-interleukin 1 (IL 1) largely determines the "intersection" between the mechanisms underlying autoimmunity and autoinflammation in many IID. This review discusses the role of IL1 in the pathogenesis of IID, primarily those associated with the activation of NLRP3-inflammasome, and therapeutic perspectives of IL1β inhibition with monoclonal antibodies to IL1β – canakinumab. The study of the IL1 role in the regulation of interactions between innate (TLR activation, inflammasome) and adaptive (Th1 – and Th17-types of immune response) immunity and the efficacy of IL1 inhibitors may be important in terms of decoding the pathogenetic mechanisms of IID and the development of new approaches to personalized therapy.

Keywords: immunoinflammatory diseases; interleukin 1; inflammasome; canakinumab.

For reference: Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 4):19–27 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета разделяются на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные [1] (табл. 1). В то же время между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых, эпигенетических и генетических факторов, медиаторов воспаления, тканевого повреждения и подходов к фармакотерапии [2]. Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» и иммунорегуляторного цитокина – интерлейкина 1 (ИЛ1) – во многом определяет «перекрест» между механизмами, лежащими в основе иммунопатогенеза аутоиммунитета и аутовоспаления, при многих ИВЗ [3–5].

ИЛ1 – основной представитель этого семейства цитокинов, включающего 11 молекул: ИЛ1α, ИЛ1β, рецепторный антагонист ИЛ1 (ИЛ1Ра), ИЛ18, ИЛ33, четыре изоформы ИЛ36 (ИЛ36α, ИЛ36β, ИЛ36γ, ИЛ36Ра), ИЛ37 и ИЛ38, которые обладают как «провоспалительными», так и «антивос-

палительными» эффектами и играют важную роль в дифференцировке, поляризации и функции клеток, регулирующих реакции врожденного и приобретенного иммунитета [6–11] (табл. 2). ИЛ1α и ИЛ1β имеют слабую аминокислотную гомологию, но сходную вторичную структуру и биологические функции. Гены *ИЛ1α* и *ИЛ1β* локализируются напротив друг друга на 2-й хромосоме. Важнейшей общей чертой ИЛ1α и ИЛ1β является то, что они вначале транслируются как неактивные (или слабо активные) «пробелки», для достижения оптимальной биологической активности которых необходимо ферментное расщепление. Сигнализация ИЛ1-цитокинов опосредуется семейством ИЛ1-рецепторов, которые образуют по крайней мере 4 гетеродимерных сигнальных комплекса, связывающихся соответственно с ИЛ1, ИЛ18, ИЛ33 и ИЛ36. В то же время семейство рецепторов ИЛ1 включает различные молекулы, которые «интерferируют» с ИЛ1-зависимой сигнализацией на различных уровнях, что в целом обеспечивает очень строгий и тонкий контроль ИЛ1-индуцированного воспалительного ответа. К этим ингибиторным молекулам относятся ИЛ1Ра,

Таблица 1 Общая характеристика аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний

Показатель	Аутовоспалительные заболевания	Аутоиммунные заболевания
Иммунные нарушения	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет > врожденный иммунитет
Основные клетки	Нейтрофилы, макрофаги	T- и B-клетки>макрофаги
Роль аутоантител	Нет	Да
Клинические признаки	Рецидивирующие приступы лихорадки и «стерильного» самолимитирующего воспаления	Хроническое прогрессирующее (не разрешающееся) воспаление
Патогенез	Активация TLR, инфламмосомы; ИЛ1>ИЛ6>ФНО α	Нарушение T- и B-клеточной толерантности ФНО α =ИЛ6>ИЛ1, а также ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и др.
Генетические факторы	Гены инфламмосомы и цитокинов	Главный комплекс совместимости класса, гены цитокинов
Терапевтические мишени	ИЛ1>ИЛ6>ФНО α	T- и B-клетки, ФНО α , ИЛ6, ИЛ1, ИЛ12/23p40, ИЛ17, JAK-киназы

ИЛ36Ra и ИЛ38, рецепторные цепи, содержащие модифицированный сигнальный домен, интерферирующий с сигнальным адаптером, действующие как негативные регуляторы – TIR8 (Toll/ИЛ1P8), ИЛ1PacPb (ИЛ1P accessory protein b) и два «ложных» (decoy) рецептора – ИЛ1PPI и ИЛ18BP (IL18 binding protein).

Связывание ИЛ1 β и ИЛ1P типа I приводит к изменению его конформации, что, в свою очередь, вызывает рекрутирование второй рецепторной цепи ИЛ1PacP (IL1 receptor accessory protein I), необходимой для формирования функционально активного сигнального комплекса ИЛ1P. В дальнейшем тримерный ИЛ1P-комплекс посредством C-терминального Toll и ИЛ1-подобного (TIR) доменов рекрутирует Myd88 (myeloid differentiation primary response gene 88), который также подвергается олигомеризации, способствующей взаимодействию с IRAK4 (IL1 receptor-associated kinase-4) и образованию так называемого MyDosome (Myd88-IRAK4-IRAK2 DD) комплекса, выполняющего роль «платформы» для фосфорилирования IRAK4, IRAK2 и IRAK1. В свою очередь, фосфорилирование IRAK приводит к рекрутированию и олигомеризации TRAF6 (TNF receptor associated factor 6), ведущей к активации широкого спектра сигнальных молекул: NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), p (protein) 38, JNK (c-Jun N-терминальной киназы), ERK (extracellular signal-regulated kinase) и MAPK (mitogen-activated protein kinase), регулирующих синтез многих воспалительных и метаболических медиаторов. Еще одним лигандом ИЛ1P является уникальный компонент регуляции синтеза ИЛ1 – ИЛ1Pa, который предотвращает неконтролируемую ИЛ1-зависимую сигнализацию. Наряду с ИЛ1Pa, ИЛ1-зависимая активация клеток регулируется ИЛ1P типа II (вторая цепь ИЛ1P), который, в отличие от ИЛ1P1, обладает преимущественно «супрессорной» активностью, так как имеет короткий внутрицитоплазматический участок, не обладающий способностью индуцировать внутриклеточную сигнализацию. Этот рецептор выполняет роль молекулярной «ловушки» (trap), поскольку мембраносвязанная форма ИЛ1PPI конкурирует с ИЛ1P1 за связывание с ИЛ1 β , а растворимая форма ИЛ1PPI усиливает ингибиторный эффект ИЛ1Pa. Экспрессия ИЛ1PPI преимущественно наблюдается на M2-макрофагах («антивоспалительный» субтип макрофагов) и T-регуляторных клетках (T_{reg}). Примечательно, что глюкокортикоиды (ГК) и цитокины Th2-типа (ИЛ4 и ИЛ13) усиливают экспрессию ИЛ1PPI, что в определенной степени объясняет их «антивоспалительную» активность. Кроме того, экспрессия, синтез и сигнализация ИЛ1 регулируются на трансляционном и посттрансляци-

онном уровнях и рассматриваются как наиболее специфичная и сложная система регуляции «контрольных точек» (checkpoints) системы цитокинов.

Среди членов семейства ИЛ1 лучше всего изучены эффекты ИЛ1 β , который индуцирует синтез других «провоспалительных» цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и ИЛ6 и др., хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландин – ПГ), экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (ЭК), стимулирует гранулопоэз. Наряду с собственно «провоспалительными» эффектами ИЛ1 β участвует в регуляции приобретенного иммунного ответа, опосредованного Th1- и Th17-клетками, которым придают ключевое значение в развитии классических ИВЗ [12, 13]: стимулирует «антиген-презентирующую» функцию макрофагов и дендритных клеток (ДК); наряду с ИЛ23 активирует специфические субпопуляции иммунных клеток: ILC3 (innate lymphoid cells – ILC), γ д T-клетки, естественные киллерные клетки (ЕК-клетки), которые синтезируют ИЛ17 и ИЛ22 [14], а также тучные клетки; регулируют активацию субпопуляции Th1-клеток, экспрессирующих CD161 (killer cell lectin-like receptor subfamily B member 1) и функционально связанных с Th17-клетками. Охарактеризованы многочисленные деструктивные и катаболические эффекты ИЛ1 β : активация внеклеточных матриксных ферментов (агреканаза, коллагеназа и др.) хондроцитами, вызывающими деструкцию хряща суставов; подавление синтеза протеогликана и образование коллагена; стимуляция дифференцировки остеокластов (ОК) из мононуклеарных клеток-предшественников, вызывающих костную резорбцию, опосредуемую TNFSF11 (TNF ligand superfamily member 11), который более известен как RANKL (receptor-activator of NF- κ B ligand). Наконец, гиперпродукция ИЛ1 ассоциируется с развитием разнообразных «общих» «конституциональных» симптомов, которые определяются как восприятие болезни (sickness behavior). Стимулируя синтез ПГ в гипоталамусе, ИЛ1 β индуцирует лихорадку, участвует в развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, медленноволновой (slow-wave) сон, снижает расходование энергии и др. [15, 16].

Как и другие «провоспалительные» медиаторы, наряду с участием в развитии воспаления ИЛ1 выполняет важнейшую физиологическую функцию, связанную с формированием противоифекционного иммунитета, в первую очередь к кандидозной инфекции и некоторым внутриклеточным бактериям (*Salmonella*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*) [9].

Таблица 2 Номенклатура и функциональная активность членов семейства ИЛ1

Название	Субсемейство	Рецептор	Ко-рецептор	Антагонист/ ингибиторный рецептор	Функция	Секреторный сигнальный пептид	Протеолитическая активация/ инактивация	Ферменты	Высвобождение при гибели клеток	Экспрессия
ИЛ1 α	ИЛ1	ИЛ1RI	ИЛ1PacP	ИЛ1Pa, ИЛ1P2	Провоспалительная Алармин Th17-тип иммунного ответа	Нет	Активная мембрано- связанная форма и растворимый предшественник, активирующийся протеазами	Кальпаин Химаза Нейтрофильная эластаза Гранзим В	Да	Кератиноцит Тимус Гепатитцит Клетка эндотелия Фибробласт Эпителиальная клетка Моноцит Макрофаг ДК В-клетка
ИЛ1 β	ИЛ1	ИЛ1RI	ИЛ1PacP	ИЛ1Pa ИЛ1P2	Провоспалительная Антимикробная резистентность Th17-тип иммунного ответа	«	Образуется как неактивный про-ИЛ1, активирующийся протеазами	Каспаза 1 (активация инфламмосомы) Каспаза 8 (неканоническая активация) Нейтрофильная эластаза Протеиназа 3 Химаза Катепсин G	«	Моноциты Макрофаги ДК В меньшей степени В-клетки, ЕК-клетки
ИЛ18	ИЛ18	ИЛ18R α	ИЛ18R β	ИЛ18BP	Провоспалительная Th1-тип иммунного ответа	«	Образуется как неактивный про-ИЛ18, активирующийся протеазами	Каспаза 1 (активация инфламмосомы) Гранзим В Химаза	«	Конституци- ональная экспрессия Моноциты Интерстициальные Эпителиальные клетки
ИЛ33	ИЛ1	ST2L (ИЛ1PL1)	ИЛ1PacP	Растворимый ST2	Провоспалительная Th1-тип иммунного ответа	«	Может активироваться или инактиви- роваться при расщеплении	Активация: катепсин G, химаза, нейтрофильная эластаза Инактивация: каспаса 3 и 7	«	Эпителиальные клетки кожи, легких, кишечника, адипоциты, эндотелий, раковые клетки
ИЛ36 α	ИЛ36	ИЛ36R (ИЛ1Prp2)	ИЛ1PacP	ИЛ36Pa	Провоспалительная (кожа, легкие)	«	Расщепление для оптимальной активности	Не известно	Не известно	Моноциты, Т- и В-клетки, селезенка, костный мозг, миндалины, лимфатические узлы, кожа
ИЛ36 β	ИЛ36	ИЛ36R (ИЛ1Prp2)	ИЛ1PacP	ИЛ36Pa	Провоспалительная	«	То же	« «	« «	Моноциты, Т- и В-клетки, селезенка, сердце, легкие, яички, толстый кишечник, нейроны, глиальные клетки
ИЛ36 γ	ИЛ36	ИЛ36R (ИЛ1Prp2)	ИЛ1PacP	ИЛ36Pa	«	«	« «	« «	Кератиноциты, подвергнутые апоптозу	Эпителиальные клетки, моноциты, макрофаги, Т-клетки. Синтез ИЛ36 индуцируется в кератиноцитах после активации ФНО α
ИЛ1RA	Не определено	ИЛ1RI	–	Не определено	Антивоспалительная	Да	Нет	Не определено	Да	Обычно синтезируется клетками, экспрессирующими ИЛ1 (моноциты, макрофаги, ДК, нейтрофилы, ЭК
ИЛ36RA	ИЛ36	ИЛ36R (ИЛ1Prp2)	Блокирование рекрути- рования ИЛ36RAcP	Не определено	«	Нет	Да	Нейтрофильная эластаза	Не известно	Конститутивная экспрессия на кератиноцитах, присутствует в моноцитах, В-клетках, ДК, коже, клетках мозга, почек, сердца

Название	Субсемейство	Рецептор	Ко-рецептор	Антагонист/ ингибиторный рецептор	Функция	Секреторный сигнальный пептид	Протеолитическая активация/ инактивация	Ферменты	Высвобождение при гибели клеток	Экспрессия
ИЛ37	ИЛ18	ИЛ18P α SIGIRR (TIR8, ИЛP8)	Не известно	«	«		Активный предшественник и расщепленные формы Расщепление каспазой 1 может способствовать антивоспалительной активности	Каспаза 1	Нет	Плазматические клетки кишечника, миндалины, стромальные клетки, кожа, ДК, мононуклеарные клетки, моноциты
ИЛ38	ИЛ36	ИЛ36P (ИЛ1Prp2)	Блокирует рекрути- рование ИЛ1PacP	Не известно	«	Нет	Не известно	Не известно	Да (при апоптозе)	иРНК экспрессируется в сердце, плаценте, фетальной печени, коже, серезенке, тимусе и миндалинах. Белок обнаружен в коже и проли- ферирующих В-клетках миндалин

Синтез ИЛ1 β осуществляется многими клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, ДК и нейтрофилы) и индуцируется разнообразными «патогенными» стимулами, определяемые как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns), активирующими мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR) [17] и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor – NLR) – так называемые паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors – PRR). Биологически активная форма ИЛ1 β , представляющая собой белок с молекулярной массой 17 кДа, образуется из крупного (31 кДа) неактивного предшественника – про-ИЛ1 β – и строго контролируется на нескольких

уровнях. Для полноценной транскрипции про-ИЛ1 β требуется активационный сигнал, предоставляемый NF- κ B, активация которого опосредуется различными «провоспалительными» стимулами, активирующими TLRs, а также за счет аутокринного действия ИЛ1 α и ИЛ1 β , обусловленного их связыванием с ИЛ1R. Синтез ИЛ1 β опосредуется двумя частично перекрещивающимися механизмами [18]. Первый из них реализуется главным образом в моноцитах и макрофагах и определяется как зависимый от инфламмосомы [19] (табл. 3). Термин «инфламмосома» обозначает широкий спектр макромолекулярных белковых цитоплазматических комплексов, которые подвергаются «сборке» в ответ на различные «провоспалительные» стимулы – PAMPs и DAMPs. Инфламмосома состоит из трех

Таблица 3 Общая характеристика инфламмосом

Инфламмосома	Синоним	Компоненты	Цитокины	Клеточные эффекты	Активаторы
NLRP1	NALP1	ASC, CARD8, каспаза 1, каспаза 5	ИЛ1 β	Пироптоз	Мурамил дипептид, токсин сибирской язвы
NLRP3	NALP3, криопирин	ASC, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз, апоптоз	Микрокристаллы (моноурат натрия, пирофосфат кальция, холестерин и др.) Наночастицы Аденозинтрифосфат В-амилоид и амилоидные пептиды Свободные жирные кислоты Окисленный липопротеин низкой плотности Окисленная ДНК Двуспиральная ДНК РНК Липофусцин Бактериальные токсины Сальмонелла
AIM2	–	ASC, каспаза 1, каспаза 3, каспаза 8	ИЛ1 β	Апоптоз	Двуспиральная ДНК Микобактерия туберкулеза
NLR4	IPAF	NAIP2, NAIP5, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз	Синегнойная палочка Сальмонелла Легионелла Йерсиния

Примечание. AIM2 – absent in melanoma; CARD8 – caspase-recruitment domain-containing protein 8; NAIP – neuronal apoptosis inhibitory protein; NLR4 – NOD-, LRR- and CARD containing 4; NLRP – NOD-, LRR- and pyrin domain containing.

компонентов: цитоплазматического «сенсора», адаптора ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing CARD) и фермента прокаспазы 1. Свойства инфламмосом зависят от их «сенсорных» белков, включающих NLRP1 (NLR family, pyrin domain containing a CARD), NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing 3) и NLRC4 (NOD-LRR and CARD [caspase recruitment domain]-containing protein 4), AIM2 (absent in melanoma 2), принадлежащих к семейству NOD-подобных рецепторов. Разнообразие и специфичность этих «сенсоров» позволяют клеткам иммунной системы эффективно реагировать на разнообразные внешние (микробы) и внутренние (сигналы опасности) потенциально патогенные воздействия. Основное внимание уделяют NLRP3-инфламмосоме, активация которой индуцируется чрезвычайно широким спектром DAMPs и PAMPs и является центральным механизмом развития заболеваний, ассоциирующихся с гиперпродукцией ИЛ1β [20]. NLRP3 – белок (1015 аминокислот), транскрипция которого осуществляется геном *Cias1*, локализованным на хромосоме 1q44 и содержащим 9 кодирующих экзонов. Экспрессия NLRP3-инфламмосомы обнаружена в различных иммунных и неиммунных клетках, включая моноциты/макрофаги, остеокласты, Т- и В-клетки, эпителиальные клетки, миофибробласты/фибробласты, кератиноциты и клетки печени. Центральная роль NLRP3-инфламмосомы в развитии воспаления заключается в активации фермента каспазы 1, который трансформирует ИЛ1β и ИЛ18 из предшественников в биологически активные формы (рис. 1 и 2). «Каноническая» активация NLRP3 в макрофагах регулируется на нескольких уровнях и зависит по крайней мере от двух независимых сигналов. Необходимость «первого сигнала» («примирование») свя-

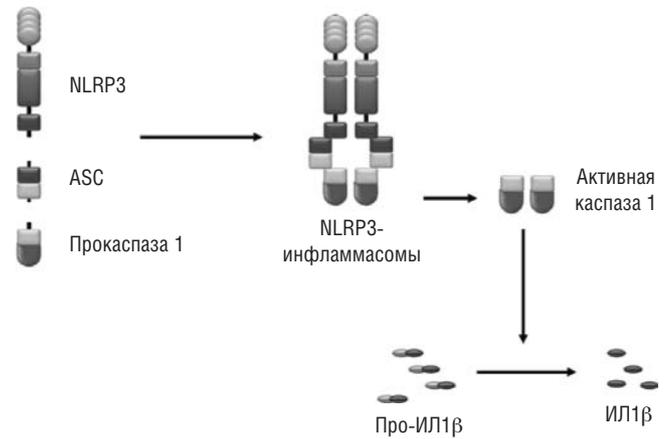


Рис. 1. Процесс сборки и активность NLRP3-инфламмосомы

зана с тем, что базальная экспрессия генов *про-ИЛ1β* и *NLRP3* слабая и для индукции их транскрипции требуется предварительная активация. Под влиянием PAMPs и DAMPs TLR (при участии MyD88) подвергаются фосфорилированию и активируют сигнальный путь NF-κB. В ядре NF-κB способствует транскрипции генов *NLRP3*, *про-ИЛ1β* и *про-ИЛ18*, которые после трансляции остаются в цитоплазме в неактивной форме. «Второй сигнал», необходимый для сборки NLRP3, связан с мультимеризацией неактивной NLRP3, ASC и прокаспазы 1. При активации инфламмосома подвергается конформационным изменениям, приводящим к ее олигомеризации или сборке нескольких рецепторов в общий олигомерный лиганд. В обоих случаях олигомеризация рецептора приводит к рекрутированию общего адапторного белка ASC, кото-

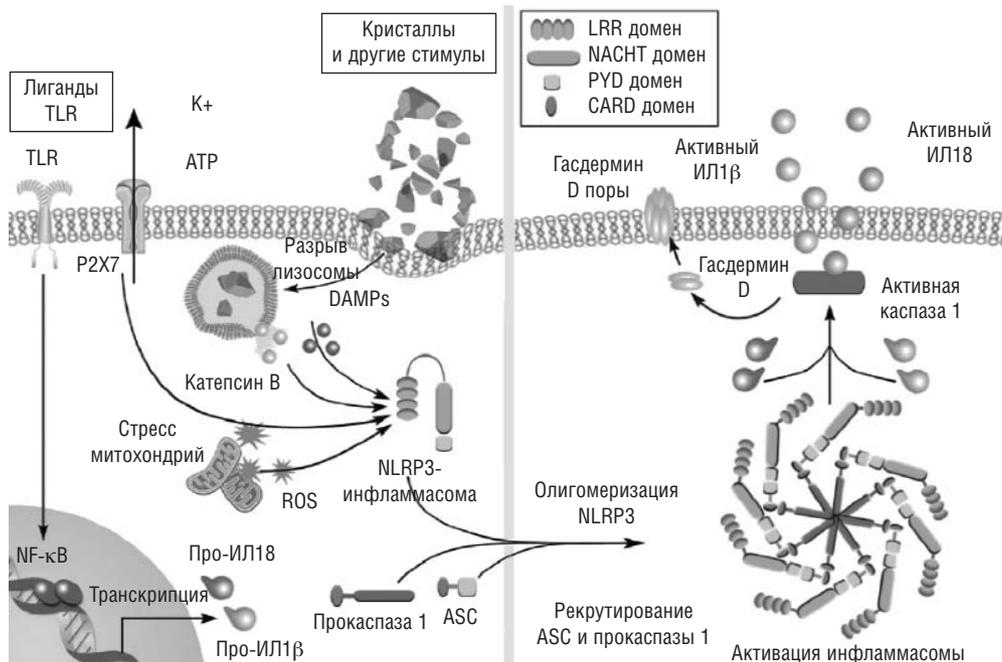


Рис. 2. Механизмы активации NLRP3-инфламмосомы. TLR – Toll-like receptor; P2X7 – P2X purinocceptor 7; ATP – Adenosine triphosphate; DAMPs – Damage-associated molecular pattern molecules; ROS – reactive oxygen species; NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; ASC – apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; LRR – leucine-rich repeat PYD – pyrin domain; CARD – Caspase recruitment domains; HSP – Heat shock protein; HMGB1 – high-mobility group protein B1

рый состоит из двух «death» доменов – N-терминального PYD и C-терминального CARD (caspase activation and recruitment domain), которые оба способствуют олигомерным гомотипическим взаимодействиям. ASC вызывает олигомеризацию прокаспазы 1 и ее аутокаталитическое расщепление, приводя к образованию активных форм ИЛ1 β и ИЛ18. Кроме того, каспаза 1 (каспазы 11) индуцирует расщепление белка гасдермина D (Gasdermin D), который, способствуя образованию «цитотоксических пор», приводит к нарушению целостности клеточной мембраны и развитию так называемой «индуцируемой инфламмасомами воспалительной гибели клетки» (пироптоз). В свою очередь пироптоз усиливает воспаление за счет высвобождения цитокинов, в том числе ИЛ1 β . Следует особо подчеркнуть, что активация инфламмасы характеризуется «самоамплификацией», приводит к рекрутированию всех молекул ASC и является необратимым процессом, прогрессирование которого в дальнейшем не зависит от первоначальных патогенных стимулов. Как уже отмечалось, активация инфламмасы (как и активность самого ИЛ1) контролируется на уровне многих «контрольных точек», включая экспрессию соответствующих генов, посттрансляционную модификацию, аутофагию инфламматического комплекса и за счет других позитивных и негативных механизмов обратной связи, а активность самой каспазы 1 ограничена ее коротким периодом полужизни. Кроме того, идентифицировано большое число белков, POP (pupin-only protein), COP (CARD-only protein) и варианты ASCs, действующие как «ложные» (decoy) компоненты инфламматом и подавляющие активацию NF- κ B. Механизмы, обеспечивающие «второй сигнал» активации NLRP3-инфламмасы, до конца не ясны. Поскольку NLRP3-инфламмоса может активироваться чрезвычайно широким спектром PAMPs и DAMPs, представляется маловероятным, что все потенциально патогенные молекулы могут напрямую активировать NLRP3-инфламмосу. Общей характеристикой многих из них является способность индуцировать разрыв фаголизосом, с высвобождением катепсинов, модулировать ионный гомеостаз или вызывать повреждение митохондрий, приводящее к высвобождению кардиолипина, митохондриальной ДНК и реактивных форм кислорода. Особое значение в качестве универсального механизма активации NLRP3-инфламмасы придают клеточному эффлюксу калия (K⁺) и инффлюксу кальция (Ca²⁺⁺). Например, активация NLRP3-инфламмасы зависит от NLRP3-связывающего белка NEK7 (never in mitosis A-related kinase 7), а также гликолитического фермента – гексокиназы, регулирующих эффлюкс K⁺, а также кетонного метаболита β -гидроксибутирила и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые действуют как «негативные регуляторы» активации NLRP3-инфламмасы. К другим факторам, приводящим к активации NLRP3-инфламмасы, опосредованной TLR-сигнализацией, по крайней мере при некоторых заболеваниях (подагрический артрит и др.), относят острофазовые белки, компоненты комплемента (C5a), обладающие опсонизирующей и литической активностями, другие эндогенные лиганды TLR4 (кальций-связывающие белки S100A8, S100A9b и др.), а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

Охарактеризованы механизмы нейтрофил-опосредованной активации ИЛ1 β , которая зависит не от каспазы 1,

а от других ферментов: нейтрофильная сериновая протеаза (протеиназа 3 или миелобластин), эластаза, катепсин G, гранзим A, также обладающих способностью активировать ИЛ1 [21]. Этот механизм может быть особенно важным при так называемых нейтрофил-зависимых заболеваниях, развитие воспаления при которых обусловлено активной миграцией и аккумуляцией нейтрофилов и характеризуется «самолимитирующим» течением, связанным, как полагают, с инактивацией ИЛ1 в подвергнутых NETозу нейтрофилах [22].

Как уже отмечалось, ИЛ1 α связывается с теми же рецепторами, что и ИЛ1 β , но, в отличие от последнего, не секретируется клетками, а существует главным образом в мембраносвязанной форме. Он присутствует на многих клетках, особенно кератиноцитах и эндотелиальных клетках, появляется в циркуляции после некроза клеток и рассматривается как «алармин», участвующий в коммуникации между повреждением тканей и ранней фазой «стерильного» воспаления. ИЛ1 α индуцирует «воспалительный» ответ, который заключается в активации синтеза как ИЛ1 β , так и других «провоспалительных» цитокинов.

Гиперпродукция ИЛ1 β характерна для так называемых наследственных аутовоспалительных заболеваний [23–25], многие из которых связаны с мутациями генов инфламматом, развиваются в раннем детском возрасте и характеризуются рецидивирующими атаками системного воспалительного процесса, проявляющегося поражением суставов, кожи, гиперпродукцией острофазовых белков в сыворотке. Именно эти заболевания являются одними из первых и нередко единственных официальных показаний для применения ГИБП, подавляющих активность ИЛ1. Более подробная характеристика этих заболеваний представлена в статье Е.В. Федорова и соавт., размещенной в этом номере.

В целом заболевания, при которых обсуждается патогенетическое значение ИЛ1 β , характеризуются развитием разнообразных весьма тяжелых клинических и лабораторных проявлений, ассоциирующихся с локальным и системным воспалением. Неудивительно, что подавление биологических эффектов ИЛ1 с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) рассматривается как перспективный подход к лечению широкого спектра ИВЗ [10, 11, 26]. Следует особо подчеркнуть, что именно применение ингибиторов ИЛ1, во многих случаях по не зарегистрированным (off-label) показаниям, явилось наиболее веским доказательством участия ИЛ1 в иммунопатогенезе многих болезней или некоторых их субтипов. Круг болезней, при которых обсуждается роль аутовоспалительного (связанного с активацией инфламматом) процесса, ведущим медиатором которого является ИЛ1, неуклонно расширяется.

Моногенные системные аутовоспалительные заболевания

- Семейная средиземноморская лихорадка.
- Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами ФНО.
- Гипер-IgD-синдром.
- Периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аденит.
- Дефицит антагониста рецептора ИЛ1.

Полигенные аутовоспалительные заболевания

- Системный ювенильный идиопатический артрит.
- Болезнь Бехчета.

- Подагра.
- Хондрокальциноз.
- Болезнь Стилла взрослых.
- Синдром Шницлера.
- Синдром активации макрофагов.
- Синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis).

Полигенные аутоиммунные заболевания

- Синдром Шегрена.
- Ревматоидный артрит.
- Сахарный диабет 1-го типа.

Другие воспалительные заболевания

- Увеит.
- Интерстициальный фиброз легких.
- Атеросклероз.
- Остеоартрит.
- Рецидивирующий мультифокальный остеомиелит.
- Рецидивирующий полихондрит.
- Травма коленного сустава.
- Сахарный диабет 2-го типа.
- Гнойный гидраденит.
- Псориаз.
- Нейтрофильные дерматозы.

В настоящее время официально зарегистрировано три ингибитора ИЛ1, а гевокизумаб проходит II/III стадии клинических исследований (рис. 3).

Компания Novartis Pharm получила лицензию на применение технологии HuMab-Mouse (Medarex – UltiMab technology) в 1990 г. и с того периода начала программу производства полностью человеческих антител к ИЛ1β человека [27]. Напомним, что в геноме мышей HuMab интегрированы репертуар антител человека, в то время как репертуар их эндогенных иммуноглобулинов генетически инактивирован [28]. Эти мыши синтезируют IgG1-антитела человека при иммунизации антигеном, а человеческие моноклональные антитела (мАТ) могут быть получены у них с использованием стандартной технологии гибридом [29]. При иммунизации мышей ИЛ1β было получено несколько типов мАТ, свойства двух из которых стали изучаться в пре-клинических исследованиях, а наиболее «мощные» антитела – ACZ885 (в дальнейшем получившие название «канакинумаб») – прошли полный цикл клинических испытаний. Молекулярная формула канакинумаба основана на аминокислотной последовательности без посттрансляционного гликозилирования, но включает N-терминальный пироглютамат и лизиновые остатки в C-терминальном участке тяжелых цепей. Обе тяжелые цепи канакинумаба содержат олигосахаридные цепи, связанные с аспарагиномом в позиции 298. Равновесная константа связывания канакинумаба с ИЛ1β составляет 40 pM [30]; IC₅₀, необходимая для нейтрализации биологической активности этого цитокина, – 43 pM [31]. Канакинумаб обладает очень высокой специфичностью в отношении ИЛ1β и не взаимодействует

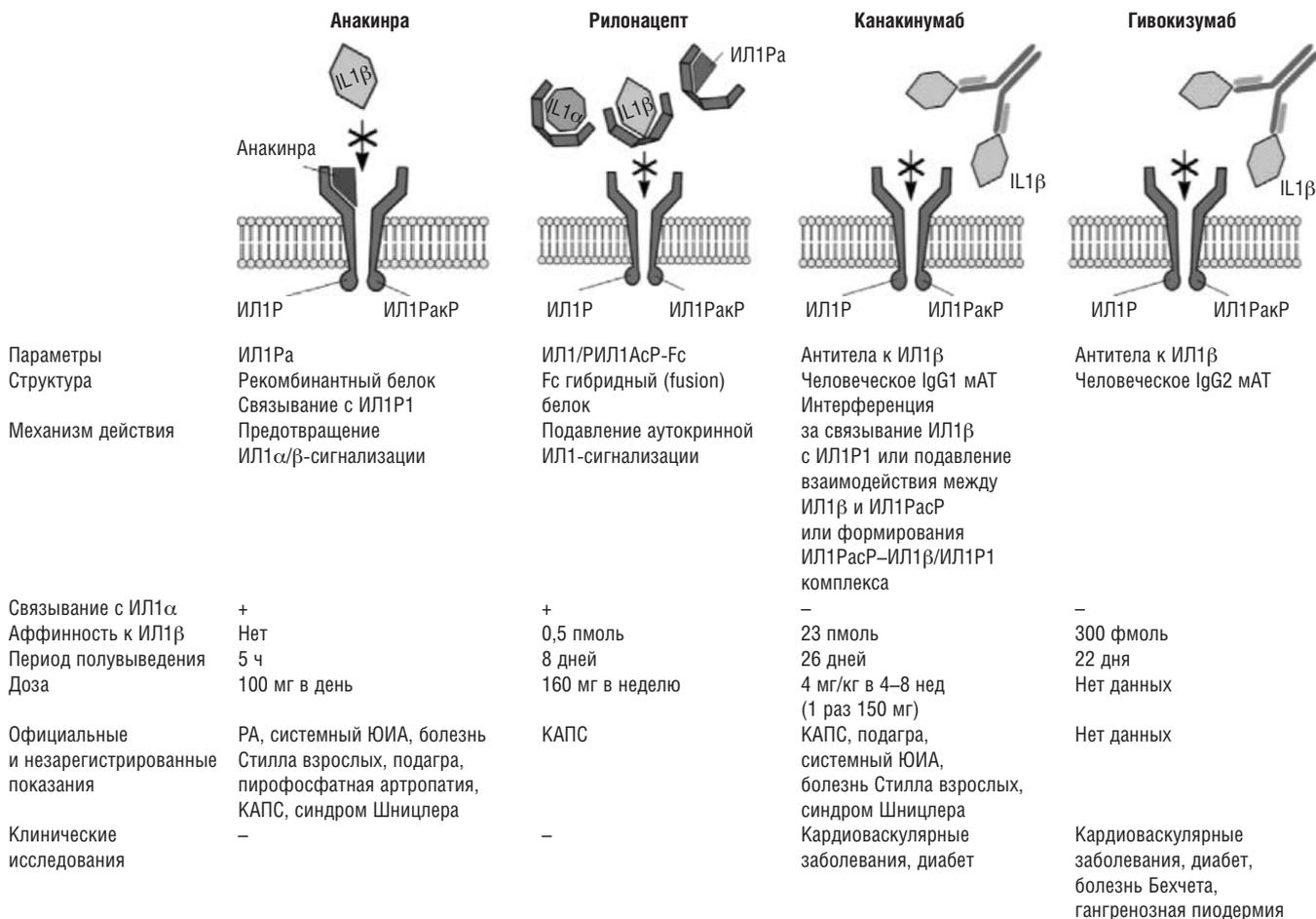


Рис. 3. Характеристика ингибиторов ИЛ1

с другими представителями семейства ИЛ1, включая ИЛ1 α , ИЛ1Ra, которые (как и ИЛ1 β) связываются ИЛ1R. При рентгенологическом структурном исследовании было показано, что комплекс канакинумаб – ИЛ1 β не взаимодействует с ИЛ1R и ИЛ1RacP, что связано со стерической интерференцией между Vh-доменом канакинумаба и D1-доменом ИЛ1RI [32, 33]. Следовательно, канакинумаб блокирует первый этап сборки ИЛ1 β рецепторного комплекса, а именно – связывание ИЛ1 β с ИЛ1RI. Данные структурного анализа были подтверждены при изучении конкурентного взаимодействия ИЛ1 β с канакинумабом и рекомбинантными растворимыми ИЛ1RI и ИЛ1RII. Установлено также, что аминокислотный остаток Glu64 ИЛ1 β имеет критическое значение для связывания канакинумаба с ИЛ1 β [31]. По данным исследований *in vitro*, канакинумаб полностью ингибирует синтез ИЛ6, стимулированный ИЛ1 β в культуре фибробластов кожи человека. На моделях артрита у мышей было показано, что канакинумаб подавляет деструкцию суставов, образование новых эрозий при коллагеновом артрите, а также воспаление и повреждение хряща, индуцируемое при введении мышам ИЛ1 β .

Официальными показаниями для назначения канакинумаба являются следующие заболевания:

- криопирин-ассоциированные периодические синдромы, включая синдром Макл–Уэлса (Muckle–Wells syndrome), семейный холодовой аутовоспалительный синдром / семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome / Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU), хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID);
- периодический лихорадочный синдром, ассоциированный с рецептором (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome – TRAPS);
- гипер-IgD-синдром / дефицит мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome / Mevalonate Kinase Deficiency syndrome);
- семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever – FMF);
- болезнь Стилла, включая болезнь Стилла взрослых и системный ювенильный идиопатический артрит;
- подагрический артрит.

ЛИТЕРАТУРА

1. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
2. Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimm Rev.* 2012;12:22-30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
3. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013;39:1003-18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
4. Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Molecular Med.* 2014;20(Suppl 1):S43-S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
5. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediat Inflamm.* 2015;2015:194864.

В настоящее время запланировано более 20 протоколов клинических испытаний (фаза II/III), направленных на расширение официальных показаний для применения ингибиторов ИЛ1. Хорошие перспективы канакинумаба в клинической практике послужили основанием для разработки новых МАТ или низкомолекулярных ингибиторов активации инфламмасом. Предполагается, что при некоторых заболеваниях МАТ, блокирующие ИЛ1 α , могут обладать более высокой эффективностью, чем МАТ к ИЛ1 β [34], например при псориазе, при котором отмечается гиперэкспрессия ИЛ1 α в кератиноцитах. Перспективное направление фармакологических и клинических исследований связано с созданием пероральных низкомолекулярных ингибиторов активации NLRP3-инфламмасы [35]. Представляют интерес изучение противовоспалительной активности ингибитора α 1-антитрипсина, который обладает способностью подавлять каспазу 1 и синтез ИЛ1 и ФНО α и индуцировать экспрессию ИЛ1Ra и белка, связанного с ангиопоэтином [36]. Недавно было показано, что гибридный белок, представляющий собой молекулу α 1-антитрипсина, соединенную с Fc-фрагментом IgG, подавляет развитие острого подагрического артрита, что ассоциируется с увеличением продукции ИЛ1 β и ИЛ1Ra [37].

В целом изучение роли ИЛ1 в регуляции взаимодействия между врожденным (активация TLR, инфламмасы) и приобретенным (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитетом и эффективности ингибиторов ИЛ1 может иметь важное значение в плане расшифровки патогенетических механизмов ИВЗ и разработки новых подходов к персонализированной терапии.

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения автора, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

6. Gabay G, Lamacchia C, Palme G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;6:232-41. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4
7. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:89-102. doi: 10.1038/nri2691
8. Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors. *Immunol Rev.* 2018;281(1):197-232. doi: 10.1111/imr.12606
9. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621

10. Schett G, Dayer J-M, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
11. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
12. Singh RP, Hasan S, Sharma S, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1174-81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.019
13. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
14. Spits H, Arti D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:145-9. doi: 10.1038/nri3365
15. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation – a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 5;17:254. doi: 10.1186/s13075-015-0784-1
16. Roerink ME, van der Schaaf ME, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: a narrative review. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):16. doi: 10.1186/s12974-017-0796-7
17. Jimenez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of Toll-like receptors – From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2016;15:1-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.009
18. Afonina IS, Müller C, Martin SJ, Beyaert R. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme. *Immunity*. 2015;42:991-1004. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.003
19. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58
20. Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(8):588-606. doi: 10.1038/nrd.2018.97
21. Netea MG, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, et al. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:49-77. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112306
22. Schauer C, Janlo C, Munoz LE, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med*. 2014;20:511-7. doi: 10.1038/nm.3547
23. Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Sep;55(6):432-42. doi: 10.1080/10408363.2018.1488805
24. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(7):40. doi: 10.1007/s11926-018-0750-y
25. Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):505-16. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.002
26. Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2134-44. doi: 10.1093/rheumatology/kev269
27. Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS® (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Opin Chem Biol*. 2016;32:1-9. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.12.003
28. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol*. 2005;23:1117-25. doi: 10.1038/nbt1135
29. Fishwild DM, O'Donnell SL, Bengochea T, et al. High-avidity human IgG kappa monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 1996;14:845-51. doi: 10.1038/nbt0796-845
30. Alten R, Gram H, Joosten LA, et al. The human anti-IL-1 beta monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R67. doi: 10.1186/ar2438
31. Rondeau JM, Ramage P, Zurini M, Gram H. The molecular mode of action and species specificity of canakinumab, a human monoclonal antibody neutralizing IL-1β. *MAbs*. 2015;7:1151-60. doi: 10.1080/19420862.2015.1081323
32. Wang D, Zhang S, Li L, et al. Structural insights into the assembly and activation of IL-1β with its receptors. *Nat Immunol*. 2010;11:905-11. doi: 10.1038/ni.1925
33. Thomas C, Bazan JF, Garcia KC. Structure of the activating IL-1 receptor signaling complex. *Nat Struct Mol Biol*. 2012;19:455-7. doi: 10.1038/nsmb.2260
34. Coleman KM, Gudjonsson JE, Stecher M. Open-Label Trial of MABp1, a True Human Monoclonal Antibody Targeting Interleukin 1β, for the Treatment of Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015;151:555-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5391
35. Shao B-Z, Xu Z-Q, Han B-Z, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*. 2015;6:Article 262. doi: 10.3389/fpharm.2015.00262
36. Frenzel E, Wrenger S, Immenschuh S, et al. Acute-phase protein α1-antitrypsin--a novel regulator of angiotensin-like protein 4 transcription and secretion. *J Immunol*. 2014;192:5354-62. doi: 10.4049/jimmunol.1400378
37. Joosten LA, Crisan TO, Azam T, et al. α-1-Anti-trypsin – Fc fusion protein ameliorates gouty arthritis by reducing release and extracellular processing of IL-1β and by the induction of endogenous IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1219-27. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206966