



ИНТЕРФЕРОН-ГАММА: МОЛЕКЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ИНГАРОН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т.В. Сологуб

Москва

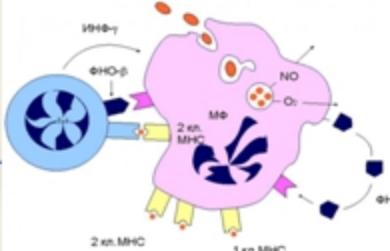
6 апреля,
2015



- × Иммунная система является одной из наиболее интегрированных систем в организме и, наряду с нервной и эндокринной системами, обеспечивает функционирование в организме человека единой нейрогуморальной системы
- × Главной функцией иммунной системы является выявление и обезвреживание «чужого». При этом иммунная система обеспечивает связывание и разрушение как инфекционных, так и неинфекционных антигенов. При этом сигнальные молекулы (цитокины) обеспечивают коммуникацию между клетками и модуляцию иммунокомпетентных клеток

- × Еще в 1949 году доктор Шервуд Лоуренс сделал революционное открытие: обнаружил субстанции, играющие важную роль в иммунитете.
- × Изучая иммунные реакции у больных туберкулёмом, он установил, что иммунитет может передаваться от одного организма другому, при введении ему экстракта лейкоцитов, содержащего особые молекулы на которых и записан иммунный опыт первого. Эти молекулы, имеющие очень малый размер , состоящие из 44 аминокислот, были названы Трансфер Факторами и отнесены к цитокинам.

Цитокины



- × Цитокины (протеины, или пептиды, в т.ч. гликозилированные), молекулы с помощью которых клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий.
- × Открыто около 200 разнообразных цитокинов:
 - Интерфероны, Интерлейкины, Хемокины,
 - + Колониестимулирующие факторы,
 - + Факторы некроза опухоли (TNF, ФНО),
 - + Трансформирующие факторы роста (TGF, ТФР) и т.д.

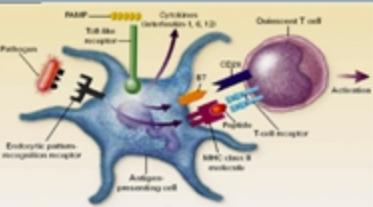
- В организме человека - около 20 видов интерферонов.
- Интерфероны разделены на 3 группы в зависимости от того, на какие рецепторы воздействует и какие механизмы запускает данный интерферон.

Тип	ВИД ИФН	Главный естественный источник синтеза
I	Интерферон Альфа (α)	Лейкоциты
	Интерферон Бета (β)	Фибробласты
	Интерферон Омега (ω)	Лейкоциты
II	Интерферон Гамма (γ)	T-клетки, NK-клетки
III	Интерферон Лямбда (λ)	Лейкоциты

ИНТЕРФЕРОН - ГАММА

- × Впервые гамма-интерферон, в виде рекомбинантного белка, получен в 1984-85гг. В 90-х годах установлена его третичная структура, выявлен специфический клеточный рецептор и система передачи сигнала с рецептора на клеточный геном.
- × Гамма-интерферон является продуктом экспрессии активированных Т-лимфоцитов и натуральных (естественных) киллеров.

ИФН-ГАММА



- Клетками-продуцентами эндогенного гамма-интерферона являются Т-хелперы 0 и 1 типов (CD4), клетки иммунологической памяти (CD45RA), Т-киллеры (CD8), NK-клетки (CD16, CD56), **дendритные клетки (CD23, CD35)**, В-лимфоциты (CD22, CD23).
- Секреция ИФН- γ происходит под влиянием практически любых антигенов. Для образования ИФН- γ В-лимфоцитами необходим интерлейкин-1 (ИЛ-1).
- Интерлейкин-2 (ИЛ-2) индуцирует образование ИФН- γ NK-клетками.

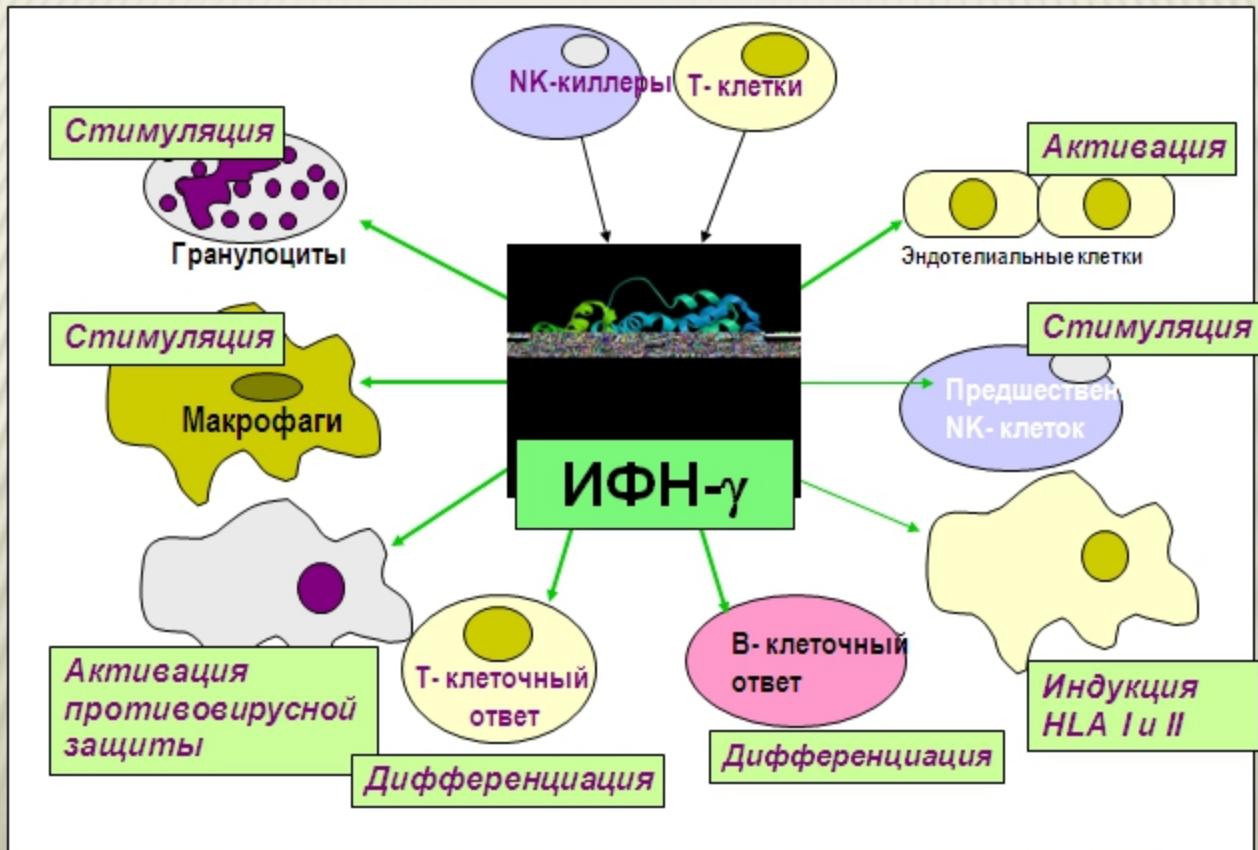
КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ ИФН-ГАММА



- Специфические к ИФН- γ рецепторы локализуются на поверхности большинства клеток организма, но экспрессия этих рецепторов варьирует в различных клетках.
- Основными клетками продуцентами гамма-интерферона являются Т-хелперы (CD-4+), Т-киллеры (CD-8+), NK-клетки (CD-16+), дендритные клетки (CD-23+, 35+) и В-лимфоциты (CD-22+, 23+).
- Под влиянием вируса происходит активация макрофагов и Т-хелперов, что запускает процессы синтеза интерферона-гамма

- ✖ ИФН-гамма влияет на процессы клеточного иммунитета, как неспецифического, так и специфического, поэтому он и получил название «иммунный интерферон». Ген интерферона-гамма локализуется в 12 хромосоме и обнаружен в СД4+, СД8+ -лимфоцитах.

Интерферон- γ – полипотентный иммуноцитокин



ОСНОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА

Действие	Эффект	Механизм действия	Клетки
Антивирусное	Ингибирование вирусной репликации	Индукция протеин киназы и Mx1 белка.	Большинство клеток
Антимикробное	Выработка макрофагами цитокинов, вызывающих гибель микробов.	Повышение продукции <u>НО оксигеназы</u> , активация <u>оксидативных</u> процессов	Большинство клеток
Специфический (адаптивный) иммунитет	Активация защитных механизмов	Индукция антигенов ГКГ II класса	Многие ткани, Большинство клеток,
Врожденный (естественный) иммунитет	Активация защитных механизмов	Повышение продукции ИЛ-1, КСФ, ФНО Снижение продукции ИЛ-4,	Макрофаги, Т-лимфоциты
Адгезия	Повышение клеточного «сцепления»	Ингибирование синтеза коллагена, Стимуляция синтеза фибронектина	Эндотелиальные клетки, Фибробласты, Макрофаги

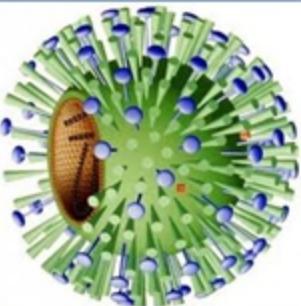
Дисфункция ИФН- γ приводит к развитию:

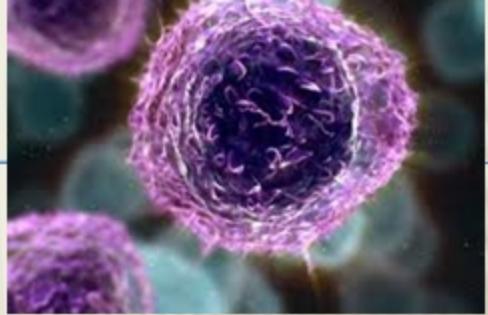


ИФН-ГАММА И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

- При вирусной инфекции ИФН- γ изменяет поверхности клеточной мембраны, приводит к нарушению прикрепления и проникновения вируса в клетку.

- ИФН- γ усиливает в клетке синтез фермента олигоаденилатсинтетазы. Олигоаденилатные полимеры активируют эндогенную эндонуклеазу, вызывающую разрушение мРНК и рРНК, нарушая внутриклеточный синтез вирусов.
- ИФН- γ усиливает образование фермента протеинкиназы, вследствие чего подавляется белковый синтез.





- ✗ ИФН-гамма и цитокины

(IL-2, IL-12, ФНО-альфа) определяют резистентность организма к вирусным инфекциям, участвуя в становлении цитотоксического ответа на ранних стадиях инфекции.

- ✗ Синтез ИФН-гамма вызывает эффекты, направленные на нейтрализацию внутриклеточных вирусных и бактериальных антигенов.

ИФН-ГАММА И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

- ИФН- γ является одним из факторов дифференцировки В-клеток. Он может либо усиливать, либо подавлять В-клеточный иммунный ответ, на поздних стадиях ИФН- γ усиливает секрецию иммуноглобулинов.



ИФН-ГАММА И НСУ -ИНФЕКЦИЯ

- × Представлен новый механизм, с помощью которого ИНФ-гамма может ингибировать вирусную HCV инфекцию за счет регуляции экспрессии клаудина-1 (подавление экспрессии), что приводит к разрушению рецепторов вируса гепатита С.

-
- ✗ Клаудины представляют собой семейство белков, которые являются наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) контактов, где они устанавливают параклеточный барьер, который контролирует потоки молекул в межклеточном пространстве между клетками.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИФН-ГАММА

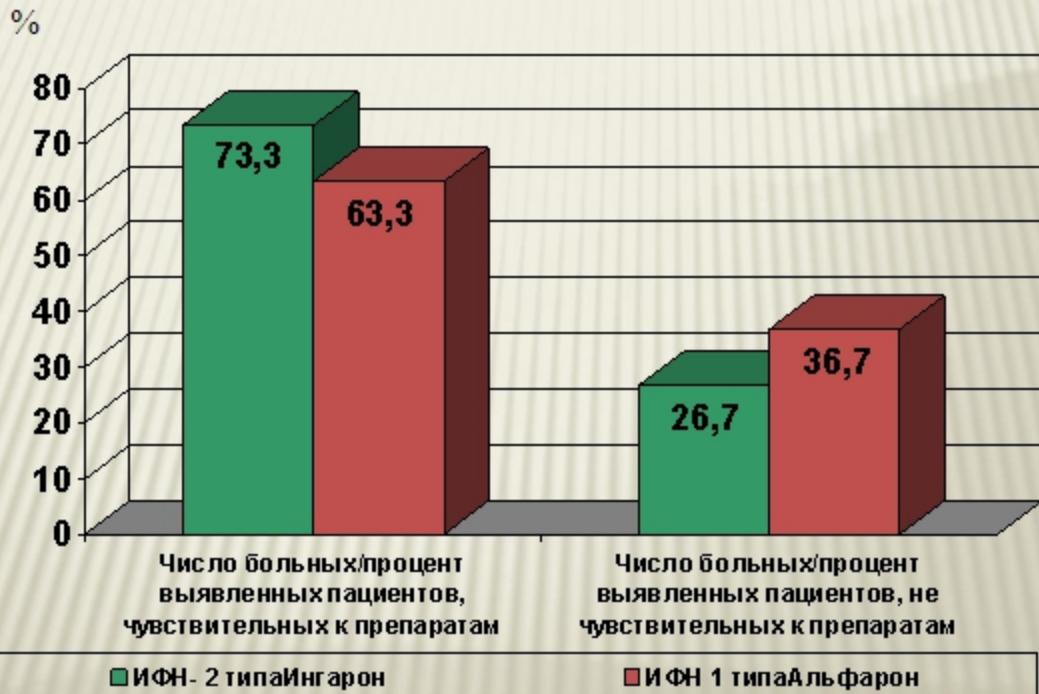
- ✖ ИНГАРОН® - рекомбинантный интерферон гамма человека-
Производитель - Россия
- ✖ Actimmune (Интерферон гамма-1b)-
США,
- ✖ IMUKIN -Производитель –
Boehringer Ingelheim International GmbH,
Germany

Интерферон- γ – ИНГАРОН

ИНГАРОН – рекомбинантный интерферон гамма человека получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Echerichia coli* и очищен колоночной хроматографией.



ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ХГС К ПРЕПАРАТАМ ИНТЕРФЕРОНА



- ✗ Высокая чувствительность больных ХГС (73,3%) *in vitro* к ИФН- γ (препаратору ингарон), обосновывает целесообразность его использования в комплексной терапии HCV-инфекции.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХГС (N=132)

Схема лечения	Число больных	
	1 генотипа	«не 1» генотипа
IFN-α+ Рибавирин	25	20
IFN-α+Рибавирин+ IFN-γ- 12 недель	23	15
IFN-α+рибавирин+ IFN-γ 24 недели	26	23
Всего больных	74	58

ЧАСТОТА ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ
ХГС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА И ДЛИТЕЛЬНОСТИ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАРОНА (В %)



- × Таким образом, больным ХГС с 1 генотипом продолжительность использования ИФН- γ должна составлять 6 месяцев, пациентам с «не 1» генотипом вириуса продолжительность включения ИФН- γ может быть сокращена до 3-х месяцев, так как увеличение сроков использования данного препарата более 3-х месяцев существенно не влияет на частоту формирования стойкого и устойчивого вирусологического ответа.

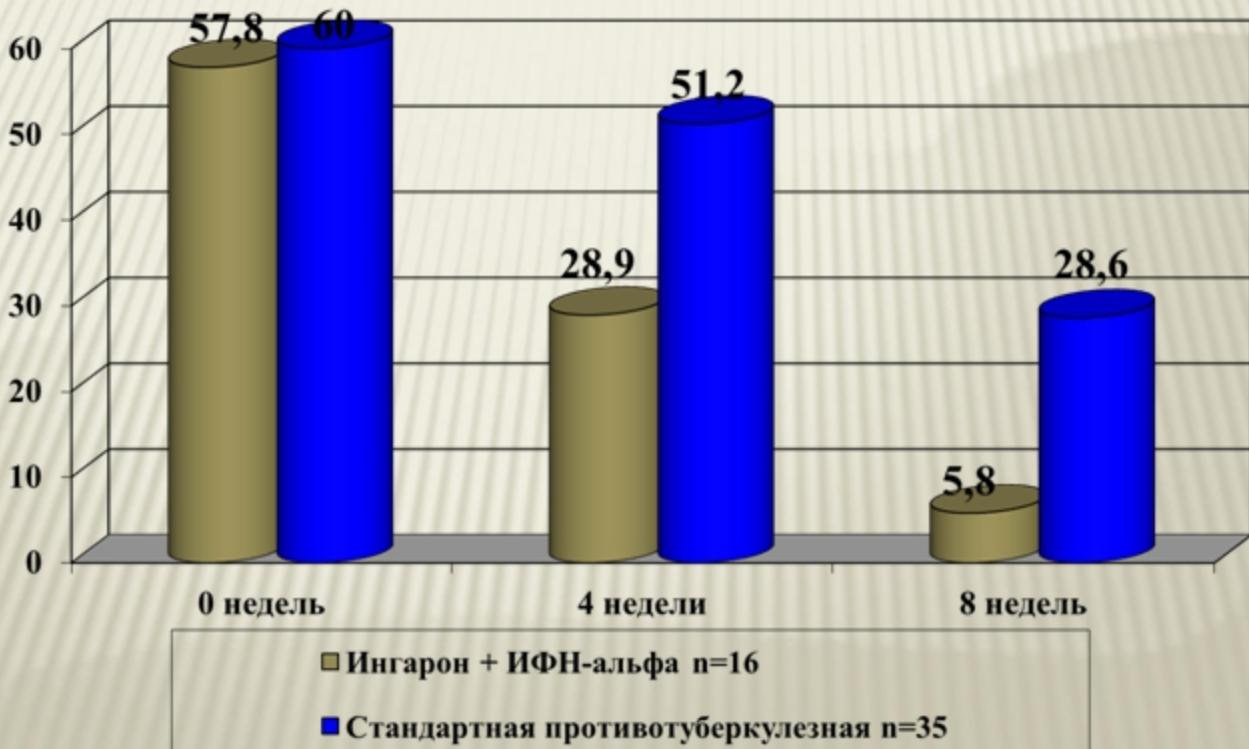
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА 1 БОЛЬНОГО, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Схемы лечения	Число больных	Частота выявления нежелательных явлений в %		
		1 мес	3 мес	6 мес
Рибавирин + ИФНα + ИФНγ	49	5,4	4,8	1,3
Рибавирин + ИФНα	45	4,3	6,7	5,4
Соотношение нежелательных явлений		1:0,8	1:1,4	1:4,2

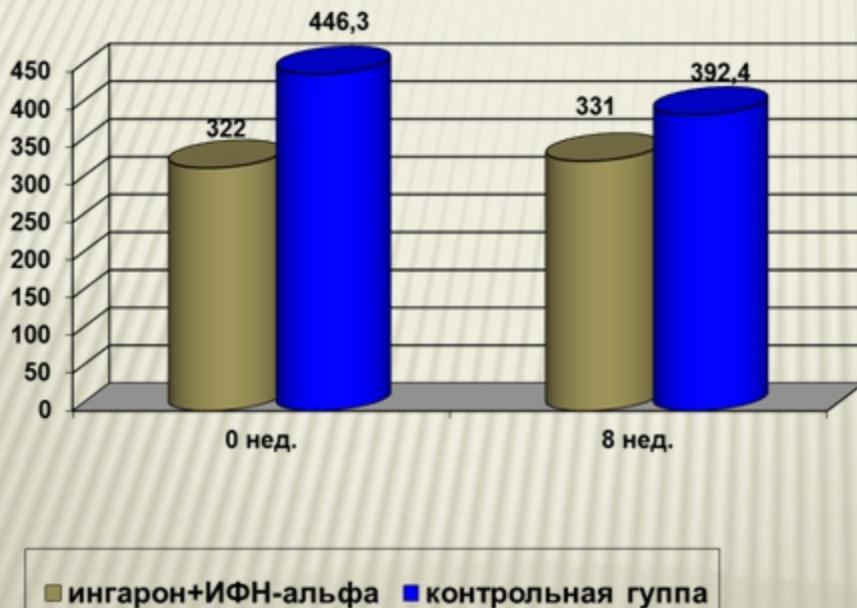
Дизайн исследования

- ✖ Всего обследовано **117** больного ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких, находящихся в городской туберкулезной больнице № 2
- ✖ Основная группа - **51** пациент, получившие стандартные ПТП + (ИФН альфа по 3 млн. ед. чередуя с Ингароном по **500** тыс. ед.) внутримышечно.
- ✖ Группа сравнения - **66** пациентов, которые получали только стандартные ПТП.

ВЛИЯНИЕ ИНГАРОНА И ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА 2А, НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВЫДЕЛЕНИЯ МКБ



ДИНАМИКА СД4-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СХЕМАМИ ЛЕЧЕНИЯ



- Средний уровень абсолютного количества CD4-лимфоцитов был ниже нормы во всех группах (норма 570-1100 кл/мкл).
- К концу 8 неделе показатель возрос на 3-5% у больных, получавших Ингарон, а в КГ-Р снизился на 12,1% ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИНФ-гамма важный цитокин, который управляет многими клеточными функциями за счет контроля транскрипции большого количества генов. **ИФН-бетта** и ИФН- γ ингибируют репликацию вируса гепатита С быстрее и в течение большего времени, чем ИНФ-а.

✖ Включение в схему лечения больных ХГС препарата Ингарон повышает не только эффективность лечения, но и снижает частоту возникновения нежелательных реакций, по сравнению с пациентами контрольной группы

Комбинации
ИНФ-альфа/ ИФН-гамма
ИФН-бетта/ ИФН-гамма
наиболее эффективны и обладают
прямым синергетическим
противовирусным действием



- ❖ На ранней стадии ВИЧ/СПИД-инфекции при сочетании ее с ХГС и/или туберкулезом целесообразным является использование ИФН а и гамма, которые способствуют стабилизации инфекционного процесса, уменьшают скорость его прогрессирования и повышают иммунологические показатели.



Благодарю за внимание!