

МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Парахонский А.П.

Кубанская медицинская академия

Краснодар, Россия

Гибель клеток при метаморфозе, эндокринозависимой атрофии тканей и в процессе удаления стареющих, избыточных или аномальных клеток называется апоптозом. Это запрограммированная клеточная гибель – естественный процесс, который находится под контролем генетической регуляции. Одним из внеклеточных факторов, запускающих в клетке апоптоз, является Fas-лиганд (FasL). Белок Fas/APO-1, также называемый CD95, относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF). Степень активации рецептора Fas различными лигандами зависит от микроокружения клеток. Активация каспаз – необходимый этап Fas-опосредованного апоптоза. В дендритных клетках активация рецепторов Fas вызывает их фенотипическое и функциональное созревание. Fas-опосредованная дифференцировка клеток иммунной системы (ИС) сопровождается секрецией провоспалительных цитокинов TNF, ИЛ-1 β , ИФ γ , что указывает на участие Fas-системы в реализации иммунного ответа (ИО) организма при воспалении. Рецептор Fas выявлен в клетках многих типов тканей. FasL экспрессирован преимущественно в активированных Т-лимфоцитах и ЕК-клетках. Большинство незрелых Т-клеток неспособны осуществлять свои функции из-за дефекта Т-рецепторов или аутоагрессивны для организма, и потому уничтожаются в тимусе или на периферии (клональная селекция). Fas участвует в самоликвидации активированных Т-клеток и, следовательно, в подавлении избыточного ИО. Факты предполагают участие Fas-системы в удалении активированных или аутоагрессивных В-клеток.

Установлено, что функционально активными цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) являются CD8⁺ Т-клетки, но CD4⁺ Т-клетки Th-1-типа также проявляют цитотоксичность, распознают и уничтожают опухолевые клетки, а также инфицированные вирусами или бактериями. ИО клеток и воспалительные реакции могут вызвать неспецифическое повреждение близлежащих тканей.

Показано, что нормальное функционирование Fas-системы поддерживает клеточный гомеостаз в организме. Потеря функциональной активности Fas-системы вызывает гиперплазию лимфоидных органов и развитие лимфопролиферативных процессов. Отклонение от нормы и выживание лимфоцитов позволяет клеткам накапливать мутации, приводящие к злокачественным новообразованиям.

Обнаружены: повышенный уровень рецептора Fas у больных системной красной волчанкой и другими аутоиммунными заболеваниями, а также нарушения элиминации активированных лимфоцитов, что обусловлено ингибированием Fas-зависимого апоптоза. То же выявлено в сыворотке крови больных с опухолевыми новообразованиями. Характерно повышение концентрации рецептора Fas при метастазировании и его снижение после оперативного удаления опухолей. FasL, локализованный на поверхности опухолевых клеток, взаимодействует с Fas-положительными ЦТЛ и ЕК-клетками, индуцируя апоптоз последних. Этот механизм является одной из причин подавления противоопухолевого иммунитета. Вероятно, ЦТЛ активируются при распознавании вирусных антигенов на поверхности инфицированных клеток печени, и их элиминация осуществляется с помощью Fas/FasL взаимодействия.

Перспективы клинического использования знаний о Fas-системе заключаются в возможности блокирования индуцированной FasL элиминации здоровых клеток. Нейтрализующие моноклональные антитела против Fas (или FasL) и другие ингибиторы Fas-опосредуемого апоптоза могут найти терапевтическое применение при гепатитах, СПИДе и других заболеваниях, связанных с ЦТЛ-индуцированным повреждением тканей. Однако необходимо балансировать между двумя крайностями – деструкцией тканей,

вызываемой mFasL, и воспалительными реакциями, причиной которых является повышенная концентрация рецептора sFasL. При трансплантации можно использовать FasL в качестве иммуносупрессивного агента. Перспективным направлением является противоопухолевая терапия. Повышенная продукция некоторыми типами опухолевых клеток sFas лежит в основе их резистентности к ЦТЛ- и ЕК-индуцированной Fas-зависимой элиминации. Выявление факторов, влияющих на механизмы альтернативного сплайсинга мРНК рецептора Fas, может обеспечить выбор препаратов, ингибирующих sFas и повышающих чувствительность опухолевых клеток к Fas-опосредуемому апоптозу.

Таким образом, Fas-система играет важную роль в регуляции гомеостаза и функционировании клеток ИС, и углублённое изучение апоптоза важно для познания патогенеза многих заболеваний. Физиологическое значение лигандов рецептора Fas проявляется не только в индукции апоптоза, но и в инициации регуляторных сигналов, активирующих пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток. Нарушения клеточного гомеостаза в ИС приводят к развитию различных патологических состояний. Новые подходы к управлению иммунопатологическими процессами путём влияния на Fas-систему могут способствовать созданию иммуномодулирующих препаратов, способных регулировать атипичный или восстанавливать дефектный физиологический апоптоз. Поэтому факторы, регулирующие активность Fas-системы, могут найти широкое клиническое применение, с учётом их ростостимулирующего и цитодифференцирующего потенциала.