

Аутовоспалительные механизмы, связанные с инфламмасомапатиями, в патогенезе некоторых заболеваний кожи

А.П. Белозоров

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме

Приведены данные о структуре инфламмасом и механизмах их активации при действии молекулярного паттерна патогенов или повреждения. Анализируется роль инфламмасомапатий в патогенезе аутовоспалительных синдромов и аутоиммунных заболеваний – системной красной волчанки, генерализованного витилиго, псориаза.

Ключевые слова: инфламмасомы, инфламмасомапатии, аутовоспалительные механизмы, витилиго, аутоиммунитет.

Одним из важных достижений иммунологии последних лет является формирование концепции аутовоспалительных процессов и заболеваний, связанных с генетически детерминированной гиперактивностью провоспалительных механизмов врожденного иммунитета.

Термин «аутовоспаление» был предложен в 1999 г. Даниелем Кастнером (Daniel L. Kastner) для обозначения лихорадочного синдрома TRAPS, связанного с мутацией, приводящей к персистирующей активации рецептора интерферона. В последующие годы было описано более 30 других аутовоспалительных синдромов (АС), с каждым годом их количество увеличивается [9].

Развитие многих АС является следствием инфламмасомапатий – наследственных нарушений функции инфламмасом – макромолекулярных внутриклеточных комплексов, ответственных за активацию интерлейкина-1 β (IL-1 β) [1, 13]. IL-1 представлен двумя цитокинами – IL-1 α и IL-1 β , которые связываются с одним и тем же рецептором – IL-1R1, имеют сходную биологическую активность, но отличаются по структуре и кодируются различными генами; их роль в реакциях воспаления и иммунитета различна. Оба они

экспрессируются как процитокины, но проIL-1 α в отличие от проIL-1 β биологически активен и конститутивно экспрессируется в эпителиальных и эндотелиальных клетках.

При повреждении клеток проIL-1 α выделяется в межклеточное пространство и выполняет функцию «алармина», стимулируя развитие асептического воспаления [13]. Экспрессия проIL-1 β в отличие от проIL-1 α , как правило, происходит в клетках, активированных провоспалительными цитокинами, компонентами комплемента или другими факторами, а также вследствие стимуляции толл-подобных рецепторов продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (молекулярного паттерна, ассоциированного с патогенами – PAMP) или при признаках повреждения (молекулярный паттерн опасности – DAMP).

Для превращения проIL-1 β в активный интерлейкин необходима активация инфламмасом, она происходит при действии PAMP или DAMP на внутриклеточные сенсорные молекулы – NOD-подобные рецепторы (NLR), которые изменяют свою конформацию и запускают процесс сборки инфламмасом из нескольких внутриклеточных белков. На образовавшемся комплексе прокаспаза-1 превращается в каспазу-1, которая

отщепляет блокирующий пептид от проIL-1 β [1, 13]. Таким образом обеспечивается двойной контроль образования IL-1 β – на уровне экспрессии и активации проинтерлейкина.

Указанный механизм активации проIL-1 β во многом сходен с апоптозом, который запускается при образовании макромолекулярных комплексов апоптосом, приводящих к активации внутриклеточных каспаз и разрушению основных компонентов клетки. Однако при апоптозе активируются каспазы-3, -8 и -9, а в случае инфламмасом – каспаза-1. Некоторые клеточные белки участвуют в образовании как апоптосом, так и инфламмасом, характер межбелкового взаимодействия при образовании этих двух макромолекулярных комплексов также сходен, хотя сенсорные компоненты – NOD-подобные белки и белок Aраf1, участвующий в сборке апоптосом, – отличны, они имеют гомологию на уровне всего 15 % [14].

В настоящее время показано существование у человека по крайней мере 22 различных NLR, они состоят из центрального домена связывания нуклеотидов и олигомеризации NOD, N-терминального домена, обеспечивающего межбелковые взаимодействия (чаще всего им является пирин (PYD) или CARD – caspase-recruitment domain), и C-терминальной серии богатых лейцином повторов LRR (leucine-rich repeats), участвующих в процессах связывания и детекции ряда лигандов. В состав некоторых NLR входят дополнительные белковые группировки [5, 14].

В зависимости от характера фрагмента, находящегося в N-части молекулы, выделяют четыре группы NLR, представленные в таблице. В двух группах содержится несколько гомологичных NLR, для их обозначения используется дополнительный номер.

Отдельную группу составляют инфламмосомы AIM2, которые содержат N-терминальный пириновый домен, C-терминальный HIN-200 домен и активируются двухцепочечной ДНК бактериального или клеточного происхождения. Показано, что кератиноциты больных псориазом характеризуются высоким уровнем экспрессии AIM2 и выраженной провоспалительной реакцией на ДНК. Указанная особенность AIM2-инфламмасом может быть одной из причин высокой провоспалительной реактивности кожи при псориазе [3].

В неактивном состоянии NLR-рецептор имеет «свернутую» конфигурацию за счет связи терминальных доменов (N- и C-частей молекулы), однако после взаимодействия со специфическими PAMP или DAMP эта связь разрывается, и «активированные» молекулы NLR запускают процесс сборки макромолекулярных комплексов инфламмасом, состоящих из 7 молекул NLR, нескольких молекул ASC (apoptosis associated speck-like protein), шаперона Hsp90 и кошаперонов SGT1 и CARD. Связывание компонентов инфламмасом определяется преимущественно электростатическими взаимодействиями кислых и щелочных группировок, расположенных на поверхности взаимодействующих доменов [7].

Структура NLR (по Zhong Y. et al., [5])				Таблица
Группы NLR		N-домен	Центральный домен	C-домен
Название группы	Индивидуальные NLR			
NLRA	CIITA	AD	NOD	LRR
NLRB	NAIPs	BIR-BIR-BIR	NOD	LRR
NLRC	NLRC4	CARD	NOD	LRR
	NOD1	CARD	NOD	LRR
	NOD2	CARD-CARD	NOD	LRR
	NLRC5	CARD	NOD	LRR
	NLRC3/C5/X1	X	NOD	LRR
NLRP	NLRP1	PYD	NOD	LRR-FIIND-CARD
	NLRP2-9, 11-14	PYD	NOD	LRR
	NLRP10	PYD	NOD	–

Примечание: NOD – домен связывания и олигомеризации нуклеотидов (nucleotide binding and oligomerization domain), NLR – NOD-подобный рецептор (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing gene family), AD – кислый домен трансактивации, BIR-домен – бакуловирный ингибитор апоптоза (IAP) повтор, FIIND – домен с неизвестной функцией (function to find domain), LRR – богатые лейцином повторы, CARD – домен активации и рекрутирования каспазы, PYD – пириновый домен, CIITA – трансактиватор второго класса.

Образовавшаяся инфламмосома связывает молекулы неактивной прокаспазы-1, состоящей из домена CARD и двух субъединиц p20 и p10. Иммунизация в агрегате нескольких молекул прокаспазы-1 приводит к ее аутокаталитической активации, домен CARD отщепляется и образуется комплекс активной каспазы-1 (p20)² (p10)², отщепляющий блокирующие пептиды от проIL-1. Активация инфламмасом является важным механизмом развития локального воспалительного ответа и естественного противоинфекционного иммунитета.

Наибольшее влияние на формирование провоспалительного ответа, по-видимому, оказывает NLRP3, который активируется широким спектром PAMP и DAMP – патогенными микроорганизмами, вирусами, грибами, внеклеточной АТФ, кристаллами мочевой кислоты, окисью кремния, волокнами асбеста и другими повреждающими факторами. Стимулом для активации NLRP3 также является дестабилизация фаголизосом, генерация внутриклеточных активных форм кислорода, снижение внутриклеточной концентрации калия и повышение – кальция. Разнообразие природы всех этих факторов позволяет предположить, что в непосредственном активирующем воздействии на молекулу NLRP3 участвует какой-то посредник – не установленное до настоящего времени соединение, изменяющееся под влиянием различных активаторов [2].

При многих АС, связанных с IL-1 β , этот процесс нарушается в связи с мутациями, повышающими

вероятность спонтанной сборки инфламмасом, которая проявляется приступами лихорадки. Описана группа AC, связанных с мутациями в гене NLRP3, наиболее изученными из них являются криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), которые наследуются как аутосомно-доминантная патология и характеризуются конститутивной активацией каспазы-1 и избыточной продукцией IL-1 β . Они проявляются системной воспалительной реакцией с эпизодами лихорадки с повышенными острофазными реактантами, нейтрофильной крапивницей, конъюнктивитом, артралгией. Описано три формы CAPS: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла – Уэллса (MWS) и неонатально начинающееся мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID) [4].

При FCAS приступ индуцируется пониженной температурой окружающей среды и разрешается в течение нескольких часов. При NOMID и MWS уртикарные высыпания развиваются вскоре после рождения и не связаны с пониженной температурой, характерно развитие поражений нервной системы, связанное с хроническим асептическим менингитом и кохлеаритом. Морфологически со стороны кожных покровов отмечается нейтрофильный периваскулярный инфильтрат без признаков васкулита, в то время как при классической крапивнице основными воспалительными клетками являются лимфоциты и эозинофилы.

Сходные с моногенными AC механизмы были обнаружены при многих хронических дерматозах, предрасположенность к их развитию удалось связать с однонуклеотидными полиморфизмами генов инфламмасом, способствующими развитию специфических форм воспалительной реакции. Данные патологические процессы могут рассматриваться как мягкие формы инфламмасоматий. При этом зачастую наиболее выраженным следствием повышенной

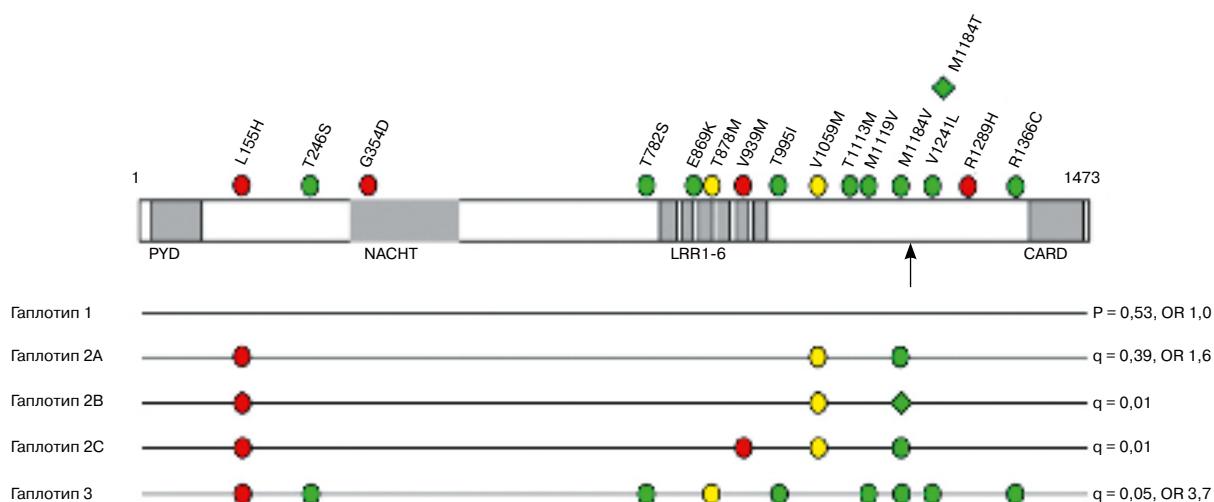
воспалительной реактивности является развитие аутоиммунной патологии.

Однонуклеотидные полиморфизмы гена NLRP1 ассоциируются с повышенным риском заболеваемости такими аутоиммунными заболеваниями, как диабет 1-го типа, болезнь Аддисона, ревматоидный артрит и генерализованное витилиго [6, 10]. Показано, что NLRP1 играет центральную роль в регуляции системы врожденного иммунитета в кератиноцитах, а повышенный риск аутоиммунной патологии связан с несколькими распространенными гаплотипами, которые характеризуются множественными несинонимическими полиморфизмами. Наибольшая вероятность развития генерализованного витилиго связана полиморфизмами L155H и M1184V, которые часто наследуются как один гаплотип (см. рисунок).

У лиц, гомозиготных по данному гаплотипу, моноциты периферической крови образуют повышенное количество активного IL-1 β как в покое, так и при стимуляции [11]. Повышенный уровень образования активного IL-1 β в данном случае является основой предрасположенности к аутоиммунной патологии, подтверждая положение о том, что «спектр аутореактивных иммунологических заболеваний представляет континуум между аутоиммунными расстройствами, основанными первично на нарушениях адаптивной иммунной системы, и аутовоспалительными процессами, связанными первично с врожденной иммунной системой» [8].

Показана связь однонуклеотидных полиморфизмов NLRP1 rs 2670660 и rs 12150220-rs2670660 A-G гаплотипов с предрасположенностью к системной красной волчанке с развитием нефрита, кожных высыпаний и артрита [12].

Приведенные данные свидетельствуют о важной роли аутовоспалительных механизмов, связанных с инфламмасомами, в патогенезе многих хронических заболеваний кожи. Повышенная выраженность



Однонуклеотидные полиморфизмы NLRP1

Представлены функциональные домены NLRP1 с указанием несинонимичных замен (вверху), связь с патологией: красные – выраженная, желтые – возможная, зеленая – отсутствует. OR – отношение шансов, p – вероятность контрольного гаплотипа, q – вероятность соответствующих гаплотипов [11]

провоспалительных механизмов, обусловленная мутациями или однонуклеотидными полиморфизмами генов инфламмасом, создает условия для формирования различных форм патологии, как непосредственно

проявляющихся аутовоспалительными процессами, так и облегчающих развитие сенсибилизации и присоединение к патологии аллергических или аутоиммунных компонентов.

Список литературы

1. Белозоров А.П. Инфламмасомы и их роль в патологии [Текст] / А.П. Белозоров // Вісник ХДНУ ім. В.Н. Каразіна. – 2014. – Вип. 21. – № 1112. – С. 25-30.
2. Bauernfeind F. Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome [Text] / F. Bauernfeind, V. Hornung // EMBO Mol Med. – 2013. – Vol. 5, № 6. – P. 814-826.
3. Cytosolic DNA Triggers Inflammasome Activation in Keratinocytes in Psoriatic Lesions [Text] / Y. Dombrowski, M. Peric, S. Koglin [et al.] // Sci Transl Med. – 2011. – Vol. 3, № 82. – P. 82.
4. Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases [Text] / K.W. Shwin, C.R. Lee, R. Goldbach-Mansky // Dermatol Clin. – 2017. – V. 35, N. 1. – P. 21-38.
5. Functions of NOD-Like Receptors in Human Diseases [Text] / Y. Zhong, A. Kinio, M. Saleh // Front. Immunol. – 2013. – Vol. 4. – P. 333. – eCollection 2013. 5.
6. Genetic variations in NALP1 are associated with generalized vitiligo in a Romanian population [Text] / Y. Jin, S.A. Birlea, P.R. Fain, R.A. Spritz // J Invest Dermatol. – 2007. – V. 127. – P. 2558-2562.
7. Hoffman H.M. Genetic and Molecular Basis of Inflammasome-mediated Disease / H.M. Hoffman, S.D. Brydges // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 13. – P. 10889-10896.
8. McGonagle D. A proposed classification of the immunological diseases [Text] / D. McGonagle, M.F. McDermott // PLoS Med. – 2006. – 3. – e297.
9. Molecular Mechanisms in Genetically Defined Autoinflammatory Diseases: Disorders of Amplified Danger Signaling [Text] / A.A. de Jesus, S.W. Canna, Y. Liu, R. Goldbach-Mansky // Annu Rev Immunol. – 2015. – V. 33. – P. 823-874.
10. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease [Text] / Y. Jin, C.M. Mailloux, K. Gowan, S.L. Riccardi, G. LaBerge, D.C. Bennett [et al.] // N Engl J Med. – 2007. – V. 356. – P. 1216-1225.
11. NLRP1 haplotypes associated with vitiligo and autoimmunity increase interleukin-1 β processing via the NLRP1 inflammasome [Text] / C.B. Levandowski, C.M. Mailloux, T.M. Ferrara, K. Gowan, S. Ben, Y. Jin [et al.] // Proc Natl Acad Sci U.S.A. – 2013. – V. 110. – P. 2952-2956.
12. Polymorphisms in inflammasome genes are involved in the predisposition to systemic lupus erythematosus [Text] / A. Pontillo, M. Girardelli, A.J. Kamada, J.A. Pancotto, E.A. Donadi, S. Crovella, P. Sandrin-Garcia // Autoimmunity. – 2012. – V. 45, N. 4. – P. 271-278.
13. The interleukin-1 family: back to the future [Text] / C. Garlanda, C. Dinarello, A. Mantovani // Immunity. – 2013. – V. 39, N. 6. – P. 1003-1018.
14. The Nod-like receptor (NLR) family: a tale of similarities and differences / M. Proell, S.J. Riedl, J.H. Fritz [et al.] // PLoS One. – 2008. – V. 3, № 4. – e2119. – www.plosone.org

References

1. Belozorov AP. Inflammasomy i ich rol v patologii (Inflammasomes and their role in pathology). Visnik of Karazin Kharkiv National University. 2014;21(1112):25-30.
2. Bauernfeind F, Hornung V. Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome. EMBO Mol Med. 2013;5(6):814-826.
3. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kammerbauer C, Göss C, Anz D, Simanski M, Gläser R, Harder J, Hornung V, Gallo RL, Ruzicka T, Besch R, Schaubert J. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. Sci Transl Med. 2011;3(82):82ra38. doi: 10.1126/scitranslmed.3002001.
4. Shwin KW, Lee CR, Goldbach-Mansky R. Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases. Dermatol Clin. 2017;35(1):21-38.
5. Zhong Y, Kinio A, Saleh M. Functions of NOD-Like Receptors in Human Diseases. Front. Immunol. 2013;4:333. eCollection.
6. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. Genetic variations in NALP1 are associated with generalized vitiligo in a Romanian population. J Invest Dermatol. 2007;127:2558-2562.
7. Hoffman HM, Brydges SD. Genetic and Molecular Basis of Inflammasome-mediated Disease. J. Biol. Chem. 2011;286(13):10889-10896.
8. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med. 2006;3:e297.
9. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular Mechanisms in Genetically Defined Autoinflammatory Diseases: Disorders of Amplified Danger Signaling. Annu Rev Immunol. 2015;33:823-874.
10. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. N Engl J Med. 2007;356(12):1216-1225.
11. Levandowski CB, Mailloux CM, Ferrara TM, Gowan K, Ben S, Jin Y, McFann KK, Holland PJ, Fain PR, Dinarello CA, Spritz RA. NLRP1 haplotypes associated with vitiligo and autoimmunity increase interleukin-1 β processing via the NLRP1 inflammasome. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2013;110(8):2952-2956. doi: 10.1073/pnas.1222808110.
12. Pontillo A, Girardelli M, Kamada AJ, Pancotto JA, Donadi EA, Crovella S, Sandrin-Garcia P. Polymorphisms in inflammasome genes are involved in the predisposition to systemic lupus erythematosus. Autoimmunity. 2012;45(4):271-278.
13. Garlanda C, Dinarello C, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. Immunity. 2013;39(6):1003-1018. 1
14. Proell M, Riedl SJ, Fritz JH, Rojas AM, Schwarzenbacher R. PLoS One. 2008;3(4):e2119. doi: 10.1371/www.plosone.org.

АВТОЗАПАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ІНФЛАМАСОМАПАТІЯМИ, У ПАТОГЕНЕЗІ ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

О.П. Білорозов

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме

Наведено дані про структуру інфламмасом і механізми їх активації при дії молекулярного паттерну патогенів або uszkodження. Аналізується роль інфламмасомапатій в патогенезі автозапальних синдромів і аутоімунних захворювань – системного червоного вовчачка, генералізованого вітиліго, псоріазу.

Ключові слова: інфламмасоми, інфламмасомапатії, автозапальні механізми, вітиліго, аутоімунітет.

AUTOINFLAMMATORY MECHANISMS, CONNECTED WITH INFLAMMASOMAPATHIES, IN THE PATHOGENESIS OF SOME SKIN DISEASES

A.P. Belozorov

SE «Institute of Dermatology and Venereology of the NAMS of Ukraine»

Abstract

Inflammasomes structure and mechanisms of their activation under the action of a molecular pattern of pathogens or damage are analyzed. Data are presented on the role of the inflammasomopathies in the pathogenesis of the autoinflammatory syndromes and autoimmune diseases – systemic lupus erythematosus, generalized vitiligo, psoriasis.

Key words: inflammasomes, inflammasomopathies, autoinflammatory mechanisms, vitiligo, autoimmunity.

Сведения об авторе:

Белозоров Алексей Павлович – д-р мед. наук, зав. лабораторії іммунології, патоморфології та молекулярної генетики ГУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»; e-mail: abelo@ukr.net