

## Цитокины – зачем они нужны, когда полезны, и когда вредны?

Недоспасов Сергей Артурович, Руководитель направления «Иммунобиология и биомедицина»,  
Научный центр генетики и наук о жизни, член научно-технологического совета Университета  
«Сириус», Доктор биологических наук, профессор, академик РАН.

**Цитокины** – молекулярный язык межклеточных коммуникаций, состоящий из белков.

Гены многих цитокинов активируются в ходе **иммунного ответа** либо за счёт других **физиологических стимулов**. Биологические эффекты цитокинов опосредствуются высокоспецифичными клеточными рецепторами. Большинство эффектов цитокинов связано с высокоспецифичными клеточными рецепторами. Рецепторы многих цитокинов активируют Jak/STAT.

Цитокины очень важны, пример, «жизнь без  $\gamma$ c: The Bubble boy (ТКИД)».

**Хемокины** – подвид цитокинов, который обеспечивает миграцию клеток. Хемокины похожи на клетки, распознающие запахи. Благодаря им иммунный ответ появляется в нужных местах.

При большом количестве цитокинов появляется **«цитокиновый шторм»** (иммунитет перенаправляет свои силы уже не на патогены, а на собственные клетки, атакуя внутренние органы).

### Медицинские приложения науки о цитокинах:

- Только относительно **небольшое число цитокинов нашло прямое терапевтическое применение** (интерфероны I и III типа, факторы роста и дифференцировки, несколько интерлейкинов).
- Как ни странно, для гораздо большего числа цитокинов терапевтическое применение нашли их **блокаторы**.
- Наибольшее применение нашла блокировка таких цитокинов (или их рецепторов), как TNF (TNFR1), IL1, IL6 (IL6R), IL4/13 (IL4R), IL5 (IL5R), IL17, IL33, IL25.
- Нужно помнить, что системная блокировка принципиально не может быть свободна от побочных эффектов, так как **у каждого цитокина есть и полезные функции**.
- При системном введении большинства цитокинов основное ограничение – **токсичность**, вызванная эффектами на не те клетки. Ведь в норме цитокин и его рецептор экспрессируются в определённых гистологических компартментах и в определённое время.
- Возможность для улучшения терапевтических стратегий: **точная доставка**.
- Лучший специфический ингибитор – **антитела**.
- Лучший доставщик – **тоже антитела**.
- **Вывод:** нужно делать неприродные биспецифичные антитела.

**Блокаторы цитокинов** – большой бизнес. Коммерческие блокаторы только одного цитокина (TNF) приносят прибыль, сравнимую с ВВП целых стран. Многие терапевтические блокаторы основаны на антителах.

Для создания биологических препаратов и их испытаний нужны мышинные модели, в частности, **гуманизированные мыши**. Биспецифичное антитело MYTSI, но не системный блокатор INFlixmab, защищает гуманизированных мышей от экспериментального колита.

V<sub>n</sub>H модули (nanobodies) антител без лёгких цепей из Верблюдовых являются удобными инструментом для создания биспецифичных миниантител.

Функции цитокина, продуцируемого конкретными типом клеток, можно определить с помощью **обратной генетики**.

Новая концепция анти-цитокиновой терапии: **блокировка патогенного TNF**, продуцируемого миелоидными клетками.

#### **Выводы:**

- Цитокины разные нужны, цитокины разные важны.
- В случае неправильной регуляции биосинтеза некоторые из цитокинов могут стать **факторами патогенеза заболеваний**.
- Системная блокировка патогенных цитокинов сопряжена с **побочными эффектами**.
- **Таргетная доставка** блокаторов цитокинов биспецифичными антителами – **новая стратегия терапии**.