

ИНТЕРФЕРОНЫ



Подготовлено
доцентом Ю.И.Будчановым


Интерфероны

Уже на первых этапах изучения интерферонов было показано, что их противовирусное действие **неспецифично**, и интерфероны, образование которых индуцировано определенным вирусом, оказывают противовирусное действие, направленное не только на данный, но и **на все известные вирусы**.

Это имеет огромный биологический смысл, так как несколькими генами, кодирующими образование интерферонов, осуществляется защита от огромного количества вирусов.

Строгая видовая специфичность интерферонов

Интерфероны, синтезированные клетками животного определенного вида, проявляют противовирусное действие в клетках животных ТОЛЬКО ЭТОГО ВИДА.

Интерфероны, выработанные мышинными клетками, активны во всех клетках мыши и не активны в клетках человека. 

Для использования интерферонов в качестве лечебного средства необходимо получение **человеческого интерферона** в достаточном количестве

Выработка интерферонов может быть индуцирована **не только вирусами**, но также другими инфекционными и неинфекционными агентами: **бактериями, простейшими, эндотоксинами, полисахаридами**

Любые клетки человеческого организма могут вырабатывать интерфероны, но 99% интерферонов образуется клетками крови и костного мозга.

Уровень интерферонов в организме повышается при беременности.

Типы интерферонов

- Три типа интерферонов – α (альфа), β (бета) и γ (гамма).
- Несколько позднее было выявлено еще два типа интерферонов – ω (омега) и τ (тау), родственные α -интерферону. Интерферон τ (тау) обнаружен у птиц, но не найден у человека.

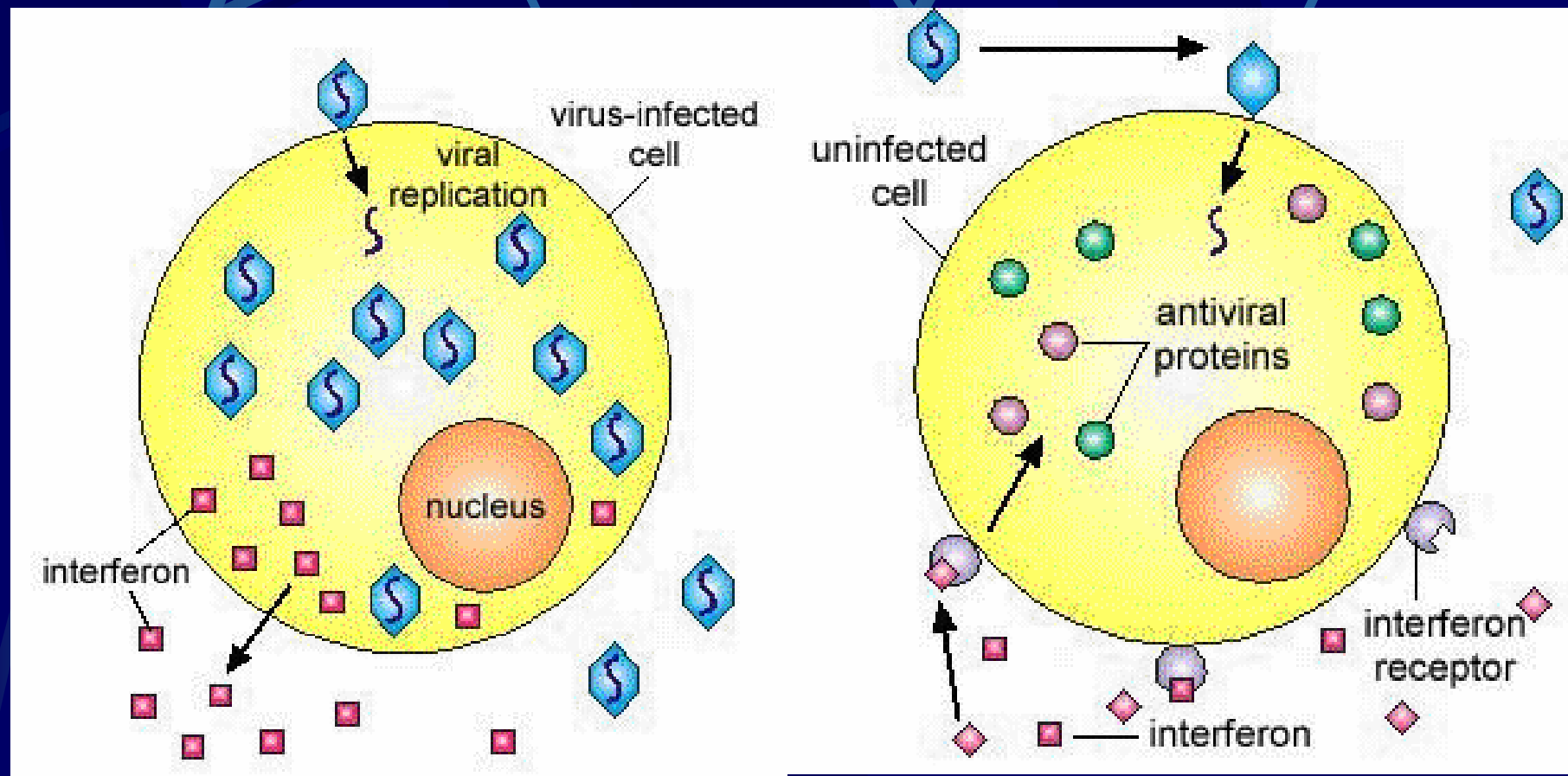
Гены интерферонов

- У человека имеется всего **по одному** функционирующему гену, кодирующему образование β -, γ - и ω -интерферонов (9xp). Соответственно существует только один тип каждого из указанных интерферонов. В то же время обнаружено 14 генов (12xp), кодирующих образование 14 различных подтипов α -интерферона.

- Большинство известных характеристик для α -интерферонов получено в результате изучения рекомбинантного α_2 -интерферона.
- Рекомбинантный α_2 -интерферон имеет три подтипа – α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , отличающихся по составу друг от друга на 1-2 аминокислоты.

- Взаимодействие интерферонов с клетками начинается со связывания интерферона со специфическими **интерфероновыми рецепторами** на поверхности клетки.
- Сформировавшийся в результате соединения молекулы интерферона с интерфероновым рецептором комплекс погружается внутрь клетки, после чего связь разрывается, и освободившийся рецептор возвращается на поверхность клетки.

Механизм действия



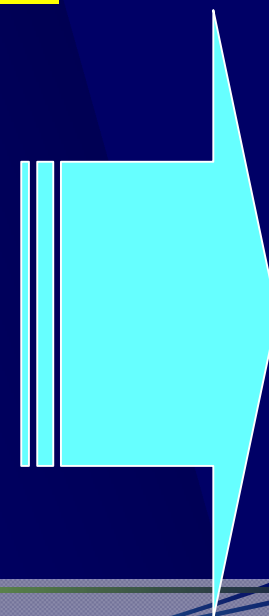
- Внутри клетки интерферон активирует гены, кодирующие продукцию так называемых эффекторных белков, которые и реализуют защитный, в частности противовирусный, эффект, сохраняющийся в течение 24 – 48 ч даже после полной элиминации интерферонов из организма. Эффекторных белков после действия интерферонов вырабатывается 12.

- Под влиянием α - и β -интерферонов **повышается продукция 2-5-олигоаденилатсинтетазы**, являющейся катализатором синтеза олигонуклеотидов. Основной функцией олигонуклеотидов является активация имеющегося в клетке в неактивной форме фермента эндорибонуклеазы, которая **фрагментирует односпиральную (вирусную и клеточную информационную) РНК.**
- Увеличение продукции 2-5-протеинкиназы или 2-5-рибонуклеазы ведет **к инактивации энзимов, необходимых для построения рибосом.**

- Увеличивается продукция 2-5-фосфодиэстеразы, которая ингибирует фосфорилирование, нарушая РНК-транскрипцию, что обуславливает прекращение синтеза клеточных белков.

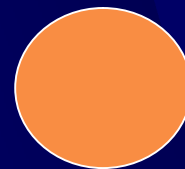
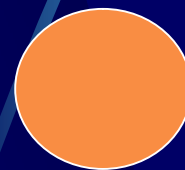
+

- фрагментация односпиральной (вирусной и клеточной информационной) РНК.
- инактивации энзимов, необходимых для построения рибосом.



Интерферон индуцирует цепь событий,
которые в конечном итоге приводят к
деградации вирусной РНК -
противовирусный эффект
и
антипролиферативный.

Под влиянием интерферона происходит
прекращение **или** резкое замедление
пролиферации. **Данный процесс обратим**, и
спустя некоторое время после удаления
интерферона клеточная пролиферация может
возобновиться.

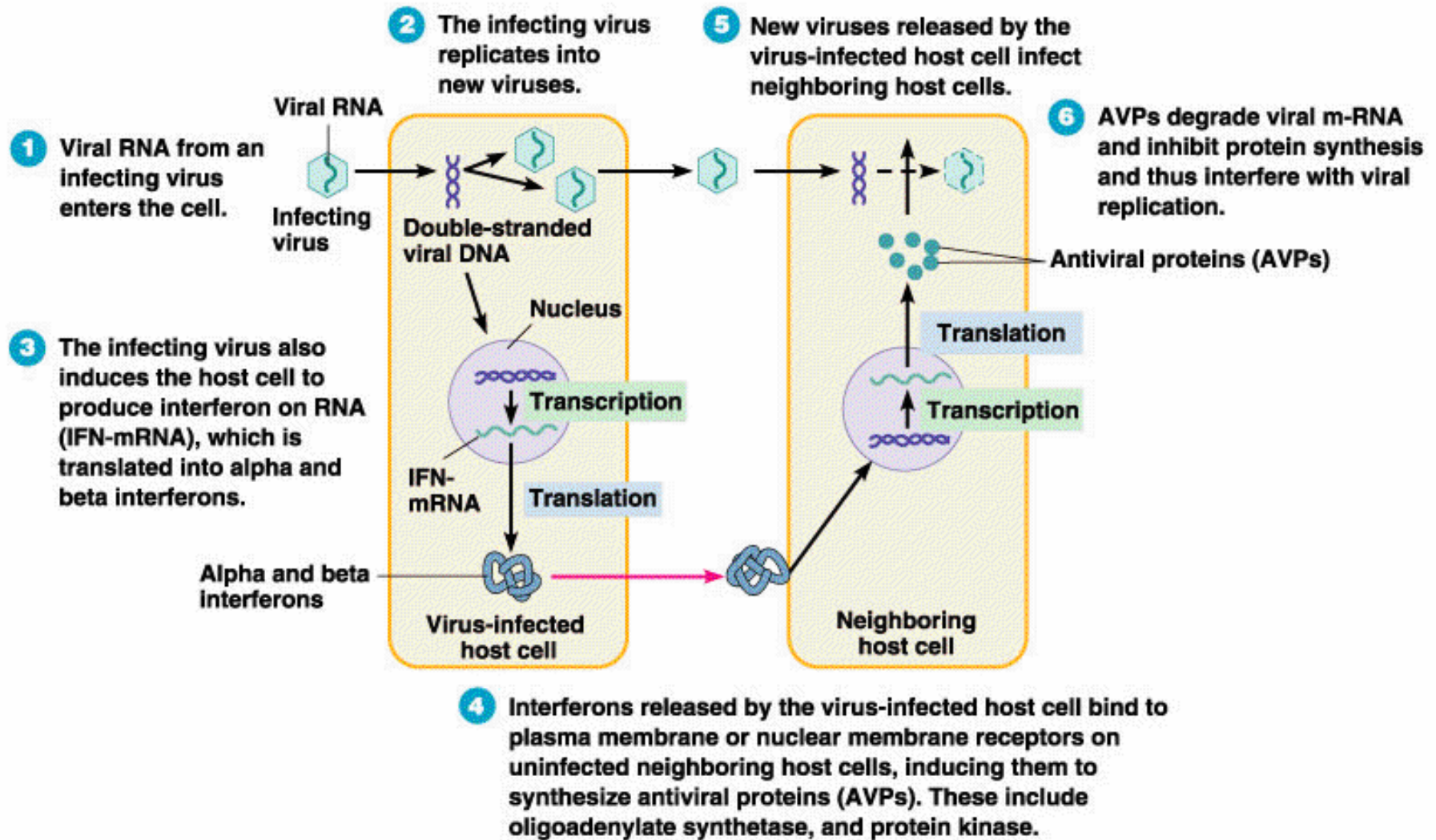


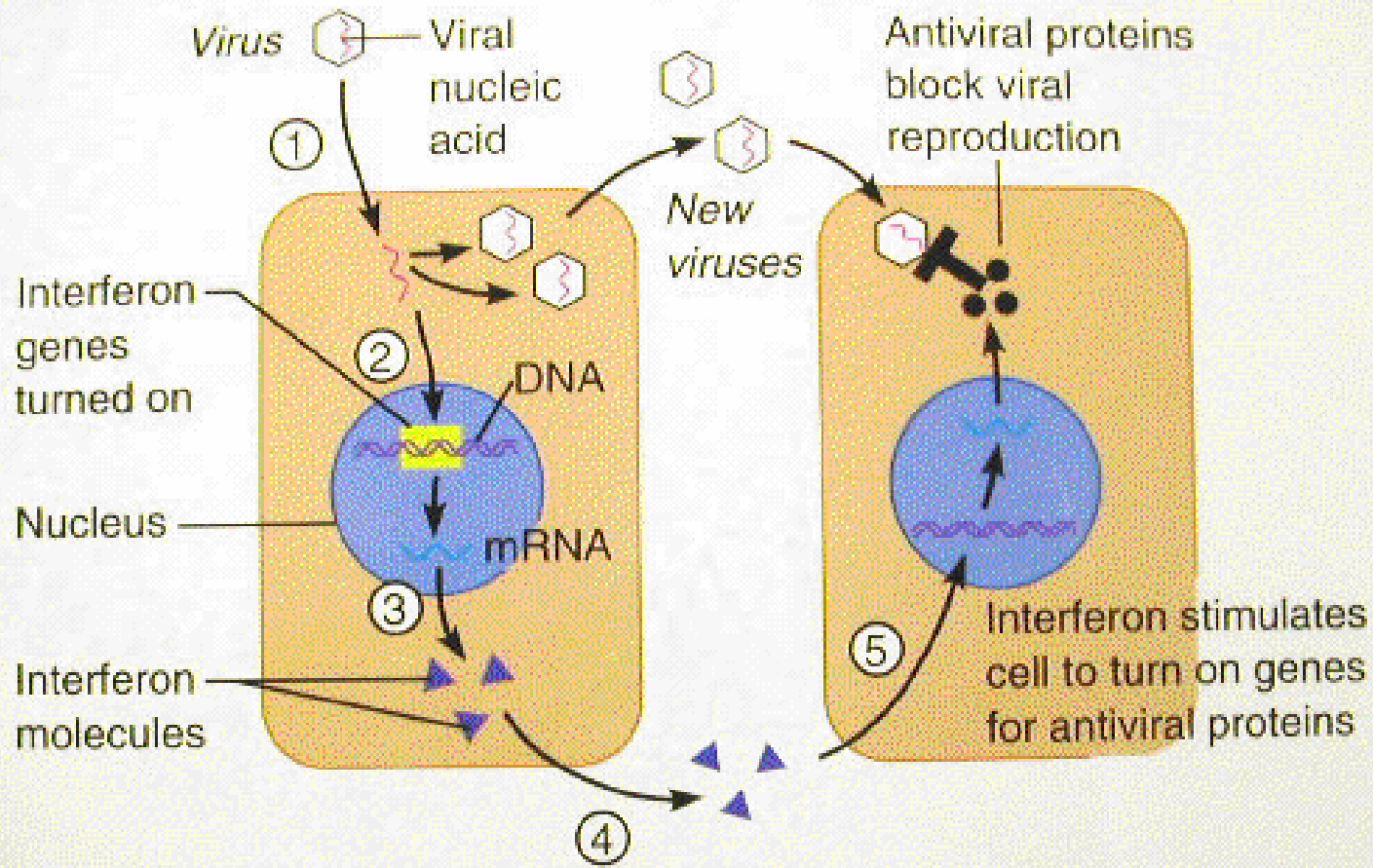
- Важным в антипролиферативном, в частности противоопухолевом, действии интерферонов является **ингибирование ангиогенеза** (рост и новообразование сосудов), играющего важную роль в развитии опухоли. Многочисленные исследования, посвященные изучению механизма лечебного действия α -интерферона при гамангиоматозе, показали, что интерфероны **ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток и клеток гладких мышц, подавляют фактор роста фибробластов и ангиогенина** (фактор роста и новообразования сосудов).

NB!

Интерферон сам непосредственно **на вирус не влияет** (не препятствует адсорбции вируса на клетке и проникновению вируса в клетку).

Интерферон действует **посредством регуляции синтеза белков и нуклеиновых кислот.**



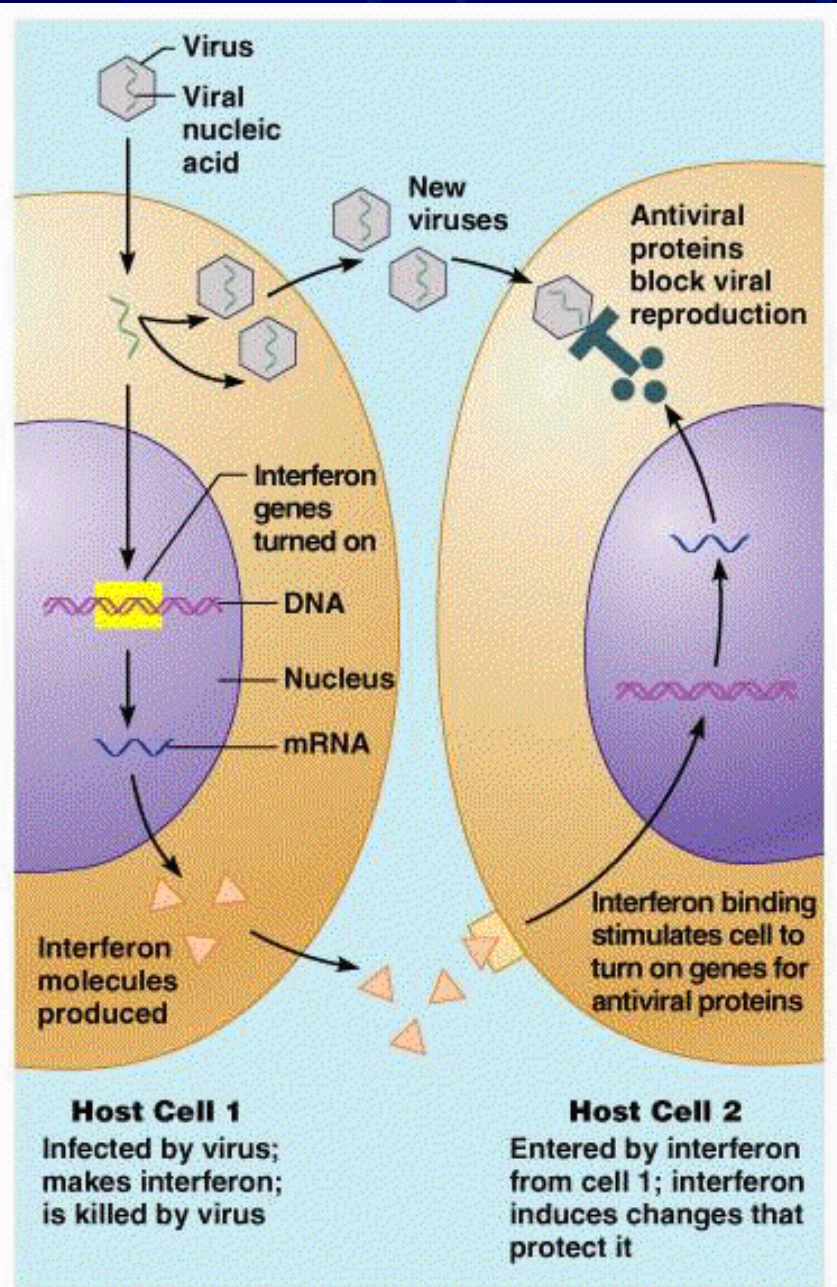


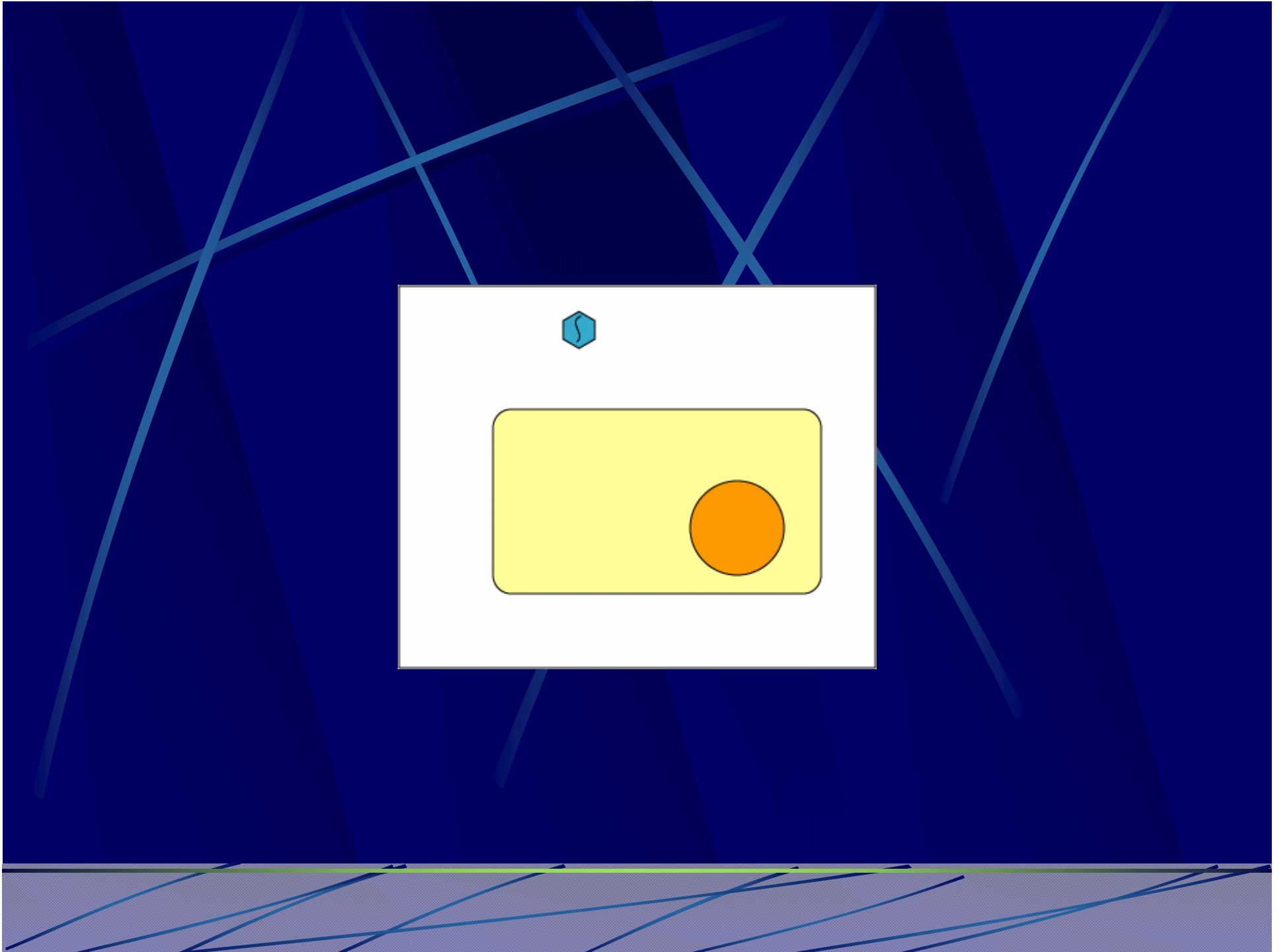
Host Cell 1

Infected by virus;
makes interferon;
is killed by virus

Host Cell 2

Entered by interferon
from cell 1; interferon
induces changes that
protect it





ИНФ-гамма

- **Интерферон γ** усиливает экспрессию на поверхности макрофагов антигенов ГКГС II класса. Интерфероны увеличивают продукцию ИЛ-1 и туморнекротического фактора (TNF) макрофагами и ИЛ-2 Т-лимфоцитами. Увеличивается активность естественных киллеров и CD8+ лимфоцитов.

- Таким образом, можно считать установленным, что интерфероны оказывают **антивирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие.**

ИНФ-альфа

ИНФ-гамма

Применение альфа-интерферона

В настоящее время спектр терапевтического применения **α-интерферонов** очень широк. Это прежде всего **гепатиты В, С и D**. Очень большая распространенность вирусных гепатитов (носителями вируса гепатита В на планете являются более 350 млн человек) ставит применение интерферонов при этих заболеваниях на первое место.

Интерферон-α испытан практически при всех опухолевых заболеваниях.

При использовании интерферонов при гематологических опухолях показана их высокая эффективность.

При *волосато-клеточном лейкозе, хроническом миелолейкозе и эссенциальной тромбоцитопении* – полные ремиссии могут быть достигнуты при монотерапии α-интерфероном.

Ранее при **волосато-клеточном лейкозе** большинство больных уже на первом – втором году заболевания становились инвалидами из-за анемии, спленомегалии и рецидивирующих инфекций.

В настоящее время лечение α -интерфероном позволяет **добиться ремиссии у 80-90%** из них и дает возможность большинству вернуться к профессиональному труду на многие годы.

Побочные явления при применении интерферонов

Побочные явления при применении интерферонов

- Гриппоподобный синдром, возникает практически у всех больных в начале лечения. Он выражается в повышении температуры тела, часто с ознобом, миалгиями, артралгиями.

Гриппоподобный синдром

- Высокие первоначальные дозы α -интерферона, хотя строгой дозовой зависимости нет, и в выраженности симптомов наблюдаются большие индивидуальные колебания.
- Продолжительность гриппоподобных явлений колеблется от 4 до 12 часов. Выраженность проявлений этого синдрома может быть значительно уменьшена, а иногда его удается практически предотвратить при приеме парацетамола или НПВП за 20-30 мин до инъекций интерферона.

Гриппоподобный синдром

Развитие этого синдрома связывают с индуцированным интерфероном быстрым образованием ИЛ-1, простагландина E_2 и фактора некроза опухоли.

Побочные явления

- Уменьшение содержания лейкоцитов и тромбоцитов
- Иногда одновременно с гранулоцитопенией наблюдается умеренное снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов.

Побочные явления

При длительном (многочесячном)
лечении интерфероном у 10-20%
больных отмечается снижение массы
тела, анорексия, бессонница, чувство
постоянной усталости, боли в
мышцах, головная боль, аллопеция.

К редким побочным явлениям

относится тошнота, рвота, падение артериального давления, нарушения сердечного ритма. У некоторых больных наблюдаются преходящее повышение уровня трансаминаз, протеинурия.

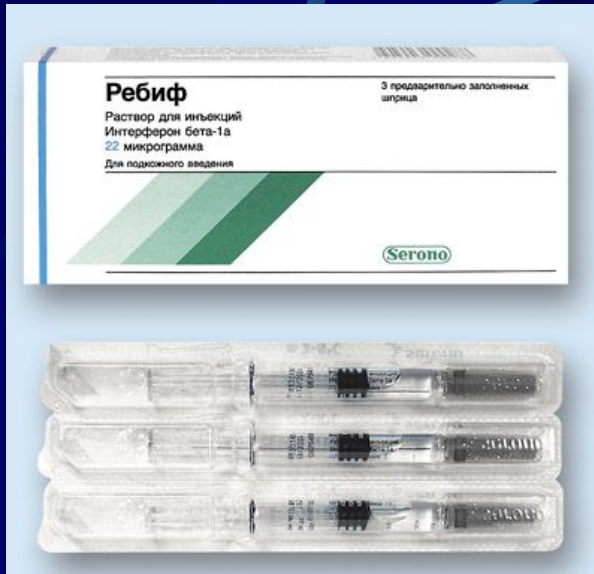
Побочные явления

Очень редко:

- Неврологические расстройства
- Аутоиммунные процессы

Получение интерферонов (виды интерферонов)

Интерфероны





- Лейкоцитарный α – интерферон получают **в культурах лейкоцитов крови доноров**, используя в качестве интерфероногенов вирусы, не представляющие опасности для людей (вирус Sendai).

Веллферон

- Из натуральных интерферонов применяется лимфобластный α -интерферон – **вэллферон**.
- Для его производства используют клеточную линию лимфобластов, впервые полученную **от африканского мальчика по имени Natalwa**, больного лимфомой Баркитта. В настоящее время в клеточном банке существует стандартизованная культура клеток Natalwa, которую применяют для получения вэллферона путем стимуляции клеток вирусом Sendai.

AVONEX™ АВОНЕКС™

Рекомбинантный человеческий интерферон бета-1а.

Рецидивирующий рассеянный склероз.

- При применении **авонекса** в сыворотке могут появиться интерферон-нейтрализующие антитела. Точная частота явлений образования антител пока неизвестна. Ряд данных указывают, что спустя 12 месяцев лечения примерно у 15 % пациентов в сыворотке возникают антитела к авонексу. Производитель: Биоген Б.В., Хофдорп, Нидерланды.

- Иммуно́нный γ – интерферон получают в перививаемых культурах лимфобластных клеток под действием бактериальных или растительных митогенов.

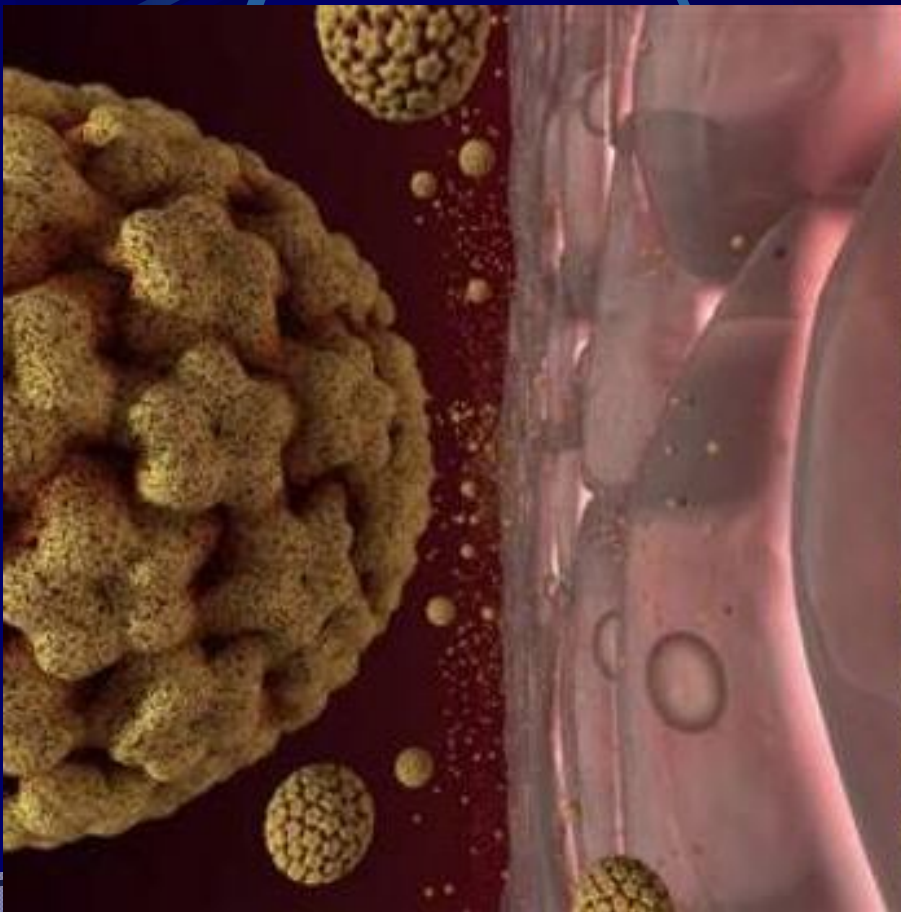
Пациент с дефицитом интерферона

Before

IFN therapy



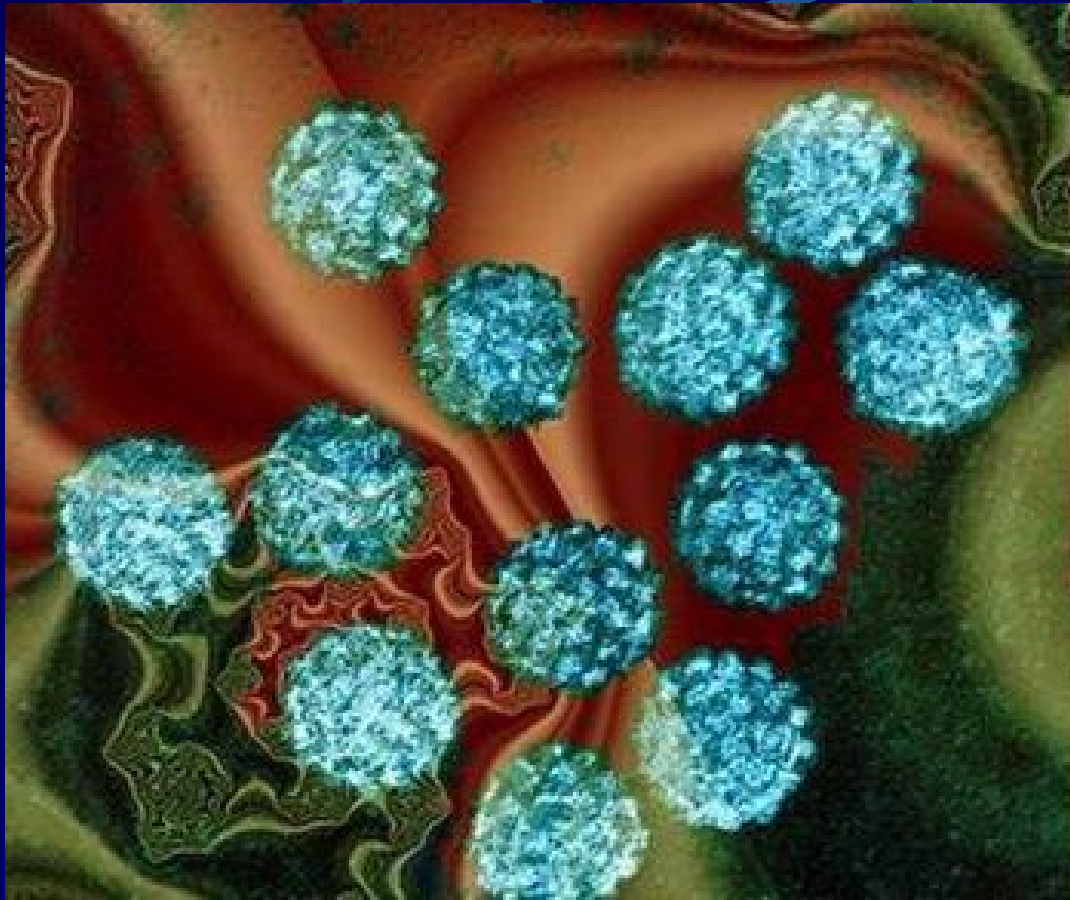
Вирусы папилломы человека



Относятся к семейству **паповавирусов (Papovaviridae)**, группе **Papillomavirus (HPV)**.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является **чисто эпителиотропным вирусом** и способен поражать **клетки эпителия эктодермального происхождения (кожа, слизистые половых органов, ротовой полости)**.

Характерная особенность вируса заключается в способности вызывать пролиферацию эпителия кожи и слизистых оболочек.



Вирусы папилломы — одна из наиболее часто встречающихся инфекций, передающихся половым путём. Из более чем 100 известных разновидностей ВПЧ, около сорока инфицируют мочеполовую систему, и 15 из них создают повышенный риск заболевания раком шейки матки, но вирусы папилломы человека вызывают и другие разновидности онкогенных процессов.

Папилломавирусы человека 16 и 18 штаммов ответственны за 70% случаев РШМ, еще за 10% – ВПЧ-45 и 31 типов. Как правило, ВПЧ-16 обнаруживают в сквамозноклеточных карциномах и аденокарциномах. В исследованиях Международного агентства по исследованию рака (3085 случаев инвазивного цервикального рака) ВПЧ-16 определили в 54 и 42% случаев сквамозноклеточных карцином и аденокарцином соответственно, а ВПЧ 18 типа в 11% и 37% случаев сквамозноклеточных карцином и аденокарцином.

Вирус папилломы человека

(иллюстрация Science Photo Library)



Простые бородавки



Плоские бородавки



Бородавки – это доброкачественные эпидермальные пролиферации, вызванные вирусом папилломы человека. Существует около 100 различных видов данного вируса. Путь заражения – контактный, при наличии кожных повреждений (царапин, ссадин, травм). Чаще бородавки появляются у людей 12-16 лет. **Распространенность среди населения составляет около 10%**



Человек дерево

Рыбак из деревни Танджунг Джая на западе острова Ява страдает редким генетическим дефектом иммунной системы, не позволяющим ей подавлять активность папилломавируса, вызывающего бородавки.







Наросты, покрывавшие все тело Деде, образовались в результате сочетания папилломавирусной инфекции и редкого генетического дефекта, при котором иммунная система не подавляет активность этого вируса.

На сегодняшний день Деде прошёл **9 операций** по удалению наростов — в общей сложности хирурги **убрали с его тела 5,5 килограммов образований**, однако впереди ещё не одна процедура.

Случай этого редкого
заболевания
зарегистрирован и
в России.





Рекомбинантные вакцины против вируса папилломы



ЦЕРВАРИКС

Рекомбинантные вакцины против вируса папилломы (типов 16, 18)

ГАРДАСИЛ

Вакцина против вируса папилломы человека квадривалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18)



Генноинженерные - рекомбинантные интерфероны

Рекомбинантные α - интерфероны:

роферон α ,
интрон α ,
берофор,
реальдирон,
реаферон.

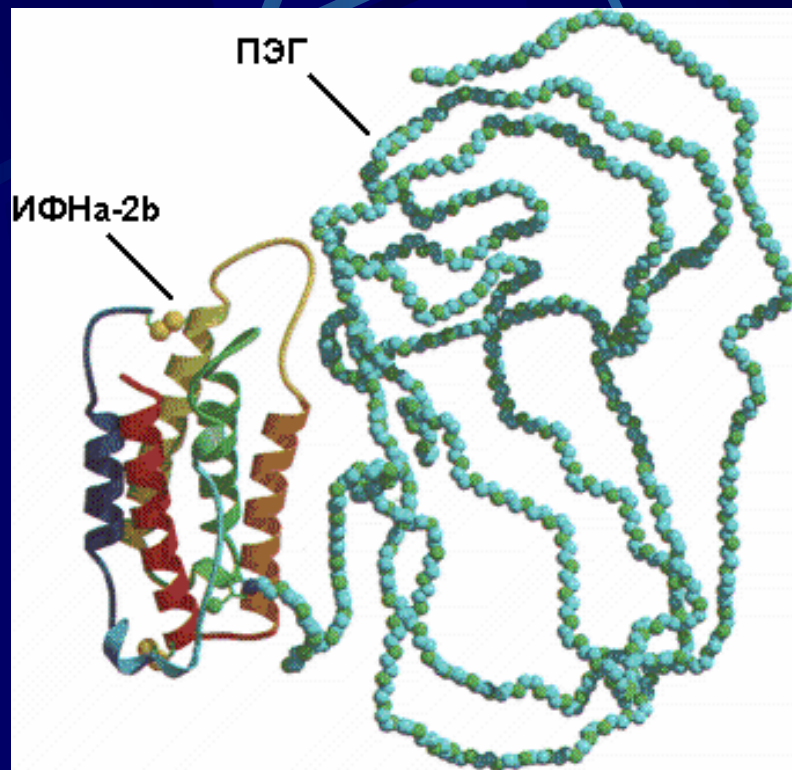


Пегилированный ИНФ

Разработка технологии модификации молекулы интерферона альфа путем присоединения к ней **полиэтиленгликоля (ПЭГ)** позволила улучшить фармакологические свойства интерферона.

пегилированная форма **Интрона А** (ПегИнтрон™) - обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами (**1р в нед**) и повышенной противовирусной активностью по сравнению с таковыми обычного Интрона А.

Пегилированный ИНФ



Два препарата пегилированного интерферона - **ПЕГАСИС** (пегинтерферон альфа-2А) компании Ф. Хоффманн-Ля Рош и

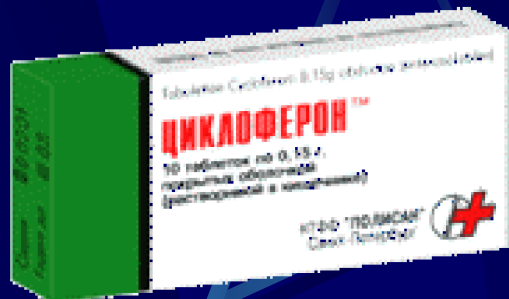
ПЕГ-ИНТРОН (пегинтерферон альфа-2В) компании Шеринг Плау.

После инъекции концентрация препарата остается высокой **в течение 7 дней**, поэтому эффективность пегилированных интерферонов в несколько раз превосходит противовирусное действие коротких интерферонов. Кроме того, они **удобнее**, так как препарат вводится один раз в неделю.



"Гриппферон"

- лекарственная форма интерферона человеческого рекомбинантного α -2 стабилизированного полимерными соединениями в виде капель в нос.



ЦИКЛОФЕРОН™

● индуктор эндогенного интерферона
таблетки по 0,15 г
один раз в день по 2 таблетки

12,5% раствор для инъекций



A close-up photograph of a bouquet of flowers. The bouquet is composed of several large, vibrant red roses and numerous smaller white daisies with yellow centers. The flowers are densely packed and fill most of the frame. In the center, there is a semi-transparent rectangular box containing the Russian text "Спасибо за внимание!" in a white, bold, sans-serif font. The background behind the flowers is a solid dark blue color.

**Спасибо
за внимание!**

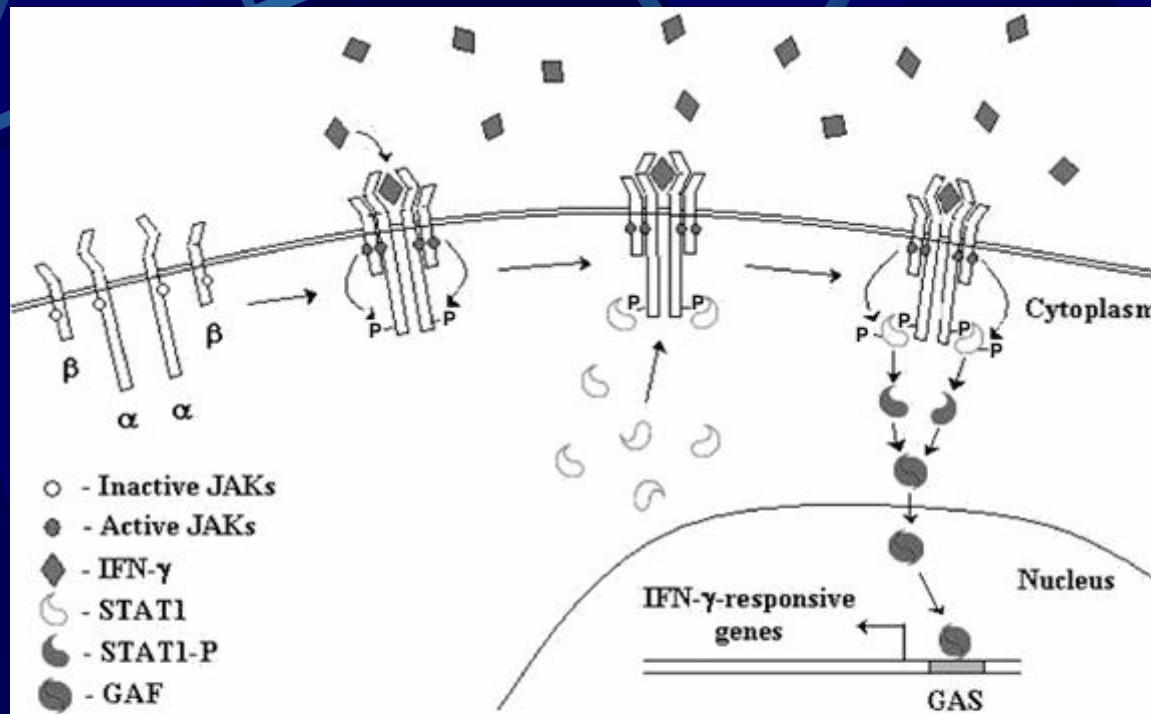


Fig. 1: interferon- γ (IFN- γ) signaling pathway. IFN- γ binds to its receptor (IFN- γ R) and leads to the aggregation of α and β -chains, which are constitutively associated with Janus Kinases (JAKs). Once activated, JAKs phosphorylate the IFN- γ R α chain, creating a docking site for STAT1, which is then phosphorylated and associated in homodimers (named GAF, for gamma-activated factor). The STAT1 homodimer translocates to the nucleus where it is able to bind to specific DNA sequences (named GAS, for gamma-activated site) and regulate the expression of IFN- γ -responsive genes.

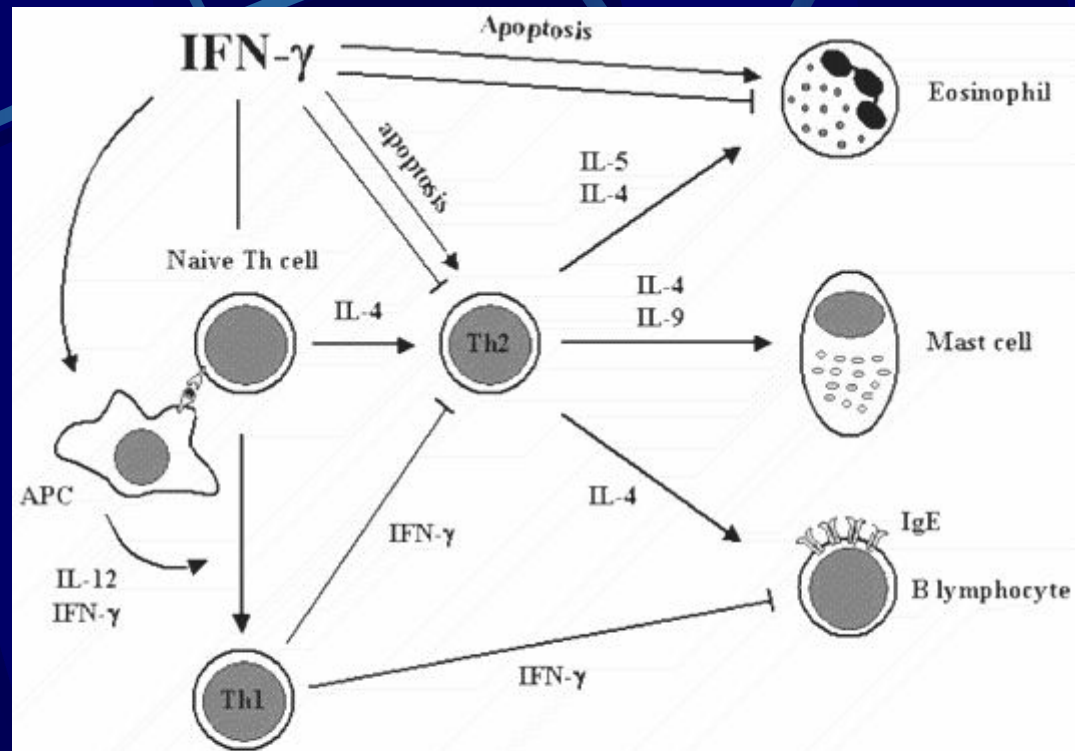


Fig. 2: interferon- γ (IFN- γ) controls Th immune and allergic responses. IFN- γ is produced by different cell sources. It may counteract Th2 immune responses (by suppressing the development of Th2 lymphocytes), induce Th1 differentiation (by enhancing IL-12 production by APC or skewing naive Th lymphocytes toward the Th1 phenotype), and control several steps of allergic responses (by inducing eosinophil apoptosis and blocking IgE isotype switch in B cells).