

IL-17-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ОСТЕОКЛАСТОГЕНЕЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА. ИММУНОТЕРАПИЯ IN SILICO

Гончарик К.И. (3 курс, стоматологический факультет), Яковлев Ф.Д. (ассистент кафедры патологической физиологии)

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Аннотация. В исследовании описан сигнальный путь активации остеокластогенеза, опосредованный интерлейкином-17, и его значение в патогенезе пародонтита. Также представлены результаты молекулярного докинга IL-17 с потенциальными антителами, что позволяет предположить их эффективность в патогенетической терапии пародонтита.

Ключевые слова: интерлейкин-17, остеокластогенез, молекулярный докинг, антитела, периодонтит

Введение. Хронический периодонтит представляет собой распространенное инфекционно-воспалительное заболевание, которое часто встречается среди взрослого населения и пожилых людей. Согласно оценкам ВОЗ, тяжелая форма заболевания в настоящее время затрагивает до 19% населения мира [1]. Одним из наиболее серьезных и долгосрочных последствий хронического периодонтита является резорбция альвеолярной кости, что в конечном итоге приводит к расшатыванию и потере зубов. Недавние исследования отмечают важную роль гиперреактивности иммунной системы в патогенезе заболевания, что сопровождается повышенным уровнем экспрессии интерлейкина-17 (IL-17) [2].

Цель исследования. Выяснить роль IL-17 в патогенезе хронического периодонтита и в качестве перспективной мишени для соответствующей иммунотерапии.

Материалы и методы. С использованием сайта IEDB для IL-17A были найдены 2 паратопа в составе В-клеточного рецептора. На основании полученных аминокислотных последовательностей с использованием веб-сервиса IMGТ был осуществлен поиск подходящего гена, кодирующего тяжелую цепь потенциального антитела. Скрининг схожих последовательностей и моделирование соответствующих белков осуществлялось

и использованием сервисом NCBI Blast и SwissModel. Для докинга целевого белка (PDB: 4HR9) и отобранных лигандов-антител использовалась программа HEX 8.0.0.

Результаты исследования. Первопричинным этиологическим факторов в развитии периодонтита является развитие дисбактериоза с преобладанием патогенной микрофлоры в десневой борозде или при инфицировании периодонтальной связки при пульпите. В ответ на это развивается типовой патологический процесс – воспаление, направленное на элиминацию патогенного фактора, которое сопровождается увеличением продукции иммунокомпетентными клетками цитокинов, включая IL-6, TGF- β , IL-23. Последние играют важную роль в дифференцировке Th0 в Th17-клетки, которые в указанных условиях значительно увеличивают секрецию IL-17, приводя к развитию ряда патологических процессов [3]. IL-17 находится преимущественно в форме димера (в соответствии с субъединицами выделяют AA, BB, CC, EE, FF, AF). В контексте остеокластогенеза наибольшее значение имеют IL-17AA, IL-17AF, IL-17FF и соответствующий рецептор IL-17RA/C [4].

IL-17 связывается с соответствующей субъединицей A своего рецептора на поверхности моноцитов, после чего объединяется с субъединицей C, образуя гетеродимер. К данному комплексу рекрутируется и фосфорилируется белок Act1, активная форма которого является убиквинтин-лигазой. Присоединяющийся TRAF6 подвергается убиквинтированию по остатку Lys63, что сопровождается фосфорилированием TAK1 (TGF- β -активируемая киназа 1). Данная киназа приводит ковалентной модификации β -субъединицы IKK-комплекса (ингибитор κ B-киназы) и I κ B (ингибитор NF- κ B). Присоединение фосфатной группы к последнему индуцирует его фосфорилирование с последующей протеосомальной деградацией репрессирующего фрагмента, что, в свою очередь сопровождается активацией транскрипции соответствующих генов. Кроме того, TAK1 активирует митоген-активируемые протеинкиназы: MAPK1, MAPK3, MAPK14, которые участвует в дерепрессии AP-1 (активирующий белок-1) и NfATc1 (ядерный фактор активации Т-клеток семейства C1). Транслокация указанных факторов в ядро индуцирует транскрипцию соответствующих генов, в частности RANK (рецептор активатора NF- κ B) [5]. Рецепторы к IL-17 имеет ряд других клеток, включая остеобласты, в которых происходит усиление экспрессии RANKL. Взаимодействие последних с RANK (непрямое действие в механизме остеокластогенеза) на поверхности мононуклеарных фагоцитов дополнительно активирует сигнальные пути NF- κ B и MAPK, что приводит к их фенотипической поляризации в остеокласты и активации процессов резорбции костной ткани (рис. 1).

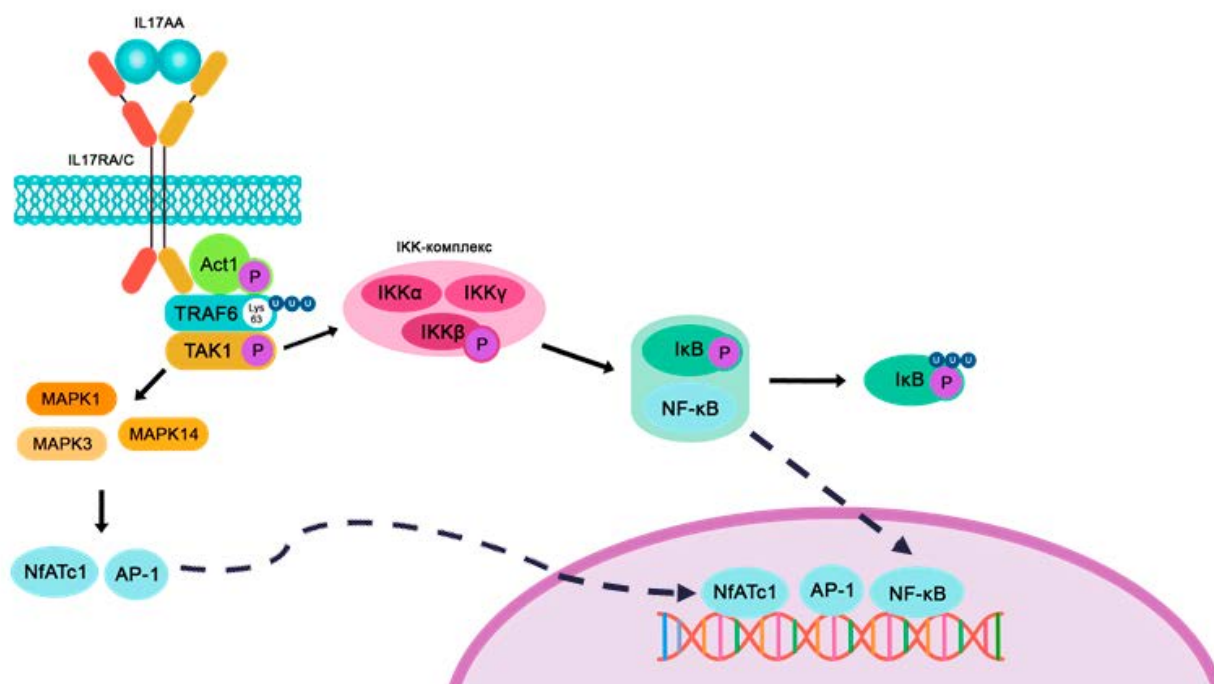


Рис. 1 – сигнальный путь IL-17-опосредованной дифференцировки моноцитов/макрофагов в остеокласты

Одним из наиболее современных и активно развивающихся методов таргетного лечения является иммунотерапия с применением антител, обладающих высокой селективностью в отношении специфического лиганда. Для определения потенциальных белков-ингибиторов, структура В-клеточного рецептора к IL-17A была проанализирована для выявления фрагментов, вносящих наибольший вклад в межмолекулярные взаимодействия с соответствующим эндогенным лигандом. Таким образом, были выявлены следующие 2 аминокислотные последовательности: ARDLINGVTRN, QTYDPYSVV. С использованием веб-сервиса IMGT был осуществлен ретроспективный поиск гена, кодирующий структуру вариабельного V-домена тяжелой цепи IgG, имеющий соответствующую нуклеотидную последовательность. С учетом полученной кодирующей цепи был проведен скрининг для выявления генов с наибольшей степенью сходства. Таким образом были получены 52 различные нуклеотидные последовательности, которые были применены для построения молекул с использованием веб-сервиса SwissDock (потенциальные антитела). При расчете энергии учитывались конформационные и электростатические взаимодействия между белками, а также DARS. В качестве ориентира для оценки полученных данных, использовались результаты, полученные при проведении докинга между IL17A и субъединицей A своего рецептора (-189,8 ккал/моль). Более высокая аффинность отмечалась у 4 белков: -190,99 ккал/моль (PDB: 4XHJ), -194,14 ккал/моль (PDB: 6RCV), -194,66 ккал/моль (PDB: 7PHU), максимальное значение – -218,9 ккал/моль (PDB: 7PS3). Таким образом, данные соединения потенциально могут оказывать ингибирующий эффект в отношении IL-17A,

элиминируя патогенетический фактор при ряде аутоиммунных заболеваний, а также в случае хронического периодонтита.

Выводы:

1. IL-17 играет важную роль в дифференцировке моноцитов и макрофагов в остеокласты путем индукции NF-κB и MAPK-зависимых факторов транскрипции.

2. Различные звенья каскадного механизма передачи сигнала при активации данного процесса могут служить мишенями для таргетной иммунотерапии с применением высокоселективных антител.

Список литературы:

1. Oral health (who.int) [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – ВОЗ, 2023. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health#:~:text=Periodontal%20disease%20affects%20the%20tissues,loose%20and%20sometimes%20fall%20out> – Дата доступа: 20.03.2023.

2. Kübra, B. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases / B. Kübra // Int J Mol Sci. – 2019. – № 20(14) – P. 3394.

3. Niedźwiedzka-Rystwej, P. [Characteristics of T lymphocyte subpopulations] [Текст]* / P. Niedźwiedzka-Rystwej // Postepy Hig Med Dosw. – 2013. – № 67 – P. 371-379.

4. Loreto, A. IL-17; overview and role in oral immunity and microbiome [Текст]* / A. Loreto // Oral Dis. – 2017. – № 23(7) – P. 854-865.

5. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks [Текст]* / S. A. Dulshara, Y. Hyeongseok, K. Sumi et. al. // Immune Netw. – 2018. – № 18(1) – P. 1-8.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**«СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА
XXI ВЕКА»**

*XXIII Международная научно-практическая конференция
студентов и молодых ученых*

26-27 октября 2023 г.

Витебск, 2023