

Наследственные иммунодефициты

В. Н. Горбунова

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет*

Наследственные

иммунодефицитные состояния —

это гетерогенная группа болезней,

характеризующаяся

недостаточностью иммунной системы

вследствие генетических дефектов,

приводящих к нарушениям процессов

пролиферации, дифференцировки и

функционирования клеток

иммунокомпетентной системы

Клинические проявления
иммунодефицитных состояний
обусловлены снижением
активности или
неспособностью организма к
эффективному
осуществлению реакций
клеточного и/или
гуморального звеньев
иммунитета

Распространенность первичных наследственных иммунодефицитов среди населения существенно варьирует **от 1 : 25000** до 1 : 50000.

Однако такие варианты врожденных иммунных дефектов, как ***селективный дефицит IgA***, встречаются с частотой **1:500 - 1:700**

Недостаточность системы
В-лимфоцитов и гуморального
звена иммунитета выявляется
у 50-75% из общего числа
больных с различными
иммунодефицитными
состояниями

В зависимости от
преимущественного
повреждения клеток иммунной
системы все иммунодефициты
разделены на 4 группы

- (1) Т-зависимые, клеточные с повреждением клеточного иммунитета,
- (2) В-зависимые, гуморальные с повреждением гуморального иммунитета,
- (3) А-зависимые с нарушениями системы фагоцитоза и
- (4) комбинированные с поражением клеточного и гуморального звеньев иммунитета

Важнейшая роль в
производстве антител
принадлежит генам
иммуноглобулинов и
T-клеточных рецепторов,
синтезируемых
соответственно *B-* и *T-*
лимфоцитами

В ходе созревания лимфоцитов от стволовой клетки до развития их специализированных субпопуляций происходит уникальная *перестройка* этих генов.

Важнейшими регуляторами иммунных реакций являются *цитокины* (интерлейкины, интерфероны и др.), осуществляющие свое действие через специфические *рецепторы*

Цитокиновая система
обеспечивает взаимодействие
между лимфоцитами и
фагоцитами, координируя тем
самым работу разнообразных
клеток, задействованных в
иммунных реакциях

В основе развития наследственных иммунодефицитов могут лежать многие процессы, затрагивающие, в частности, (1) созревание лимфоцитов, фагоцитов и других иммунных клеток, (2) нарушения перестройки и экспрессии генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов, а также (3) недостаточность цитокиновой системы контроля иммунных реакций

При наиболее тяжелых формах *комбинированного иммунодефицита* нарушается процесс дифференцировки *T-лимфоцитов*.

Нарушения дифференцировки *B-лимфоцитов* приводят к *простому переменному иммунодефициту*

При
хроническом гранулематозе
наблюдается недостаточность
фагоцитарной системы
иммунитета.

Иммунодефицитные
состояния входят в состав
нескольких десятков
моногенных синдромов

***Экспрессия генов
иммуноглобулинов и T-
клеточных рецепторов***

Организм каждого человека может вырабатывать около 10^{11} различных *антител*, и очевидно, что необходимая для этого информация значительно превышает размер генома

Разнообразие генов
иммуноглобулинов,
контролирующих синтез
антител, достигается за счет
их физической

перегруппировки в
соматических клетках и
повышенной частоты
соматических мутаций

Изначально антитела
кодируются относительно
небольшим количеством
генов, но в ходе созревания В-
клеток происходит уникальная
соматическая перестройка с
участием процессов
рекомбинации и репарации
ДНК

Эта перестройка
сопровождается резким
увеличением частоты
соматических мутаций, что, в
конечном счете, и приводит к
огромному разнообразию
антител

Молекулы иммуноглобулинов
формируются из *двух*
тяжелых (H) и *двух легких (L)*
цепей, причем каждая из этих
цепей состоит из *двух*
сегментов – *постоянного (C)* и
вариабельного (V)

Постоянный участок
определяет класс
иммуноглобулинов
(M, G, A, E или D),
и его аминокислотная
последовательность
относительно стабильна среди
иммуноглобулинов одного и
того же класса

Аминокислотная
последовательность V-
участков очень изменчива у
разных антител.

V-участки Н- и L-цепей
определяют специфичность
антитела, так как формируют
сайт узнавания для
соответствующего *антигена*

В половых клетках человека нет полноразмерных генов, кодирующих H- и L-цепи, но существуют множества гомологичных генов, отстоящих друг от друга на сотни тысяч нуклеотидов

Так, локус для V-участка H-цепи состоит из трех сегментов

V, D и J.

В первом сегменте присутствует более **200** различных генов и, возможно, псевдогенов, около **30** генов находятся в сегменте D и **9** – в сегменте J

Причем гены вариабельного участка перемежаются с генами константного участка иммуноглобулинов разных типов. Таким образом, общая площадь ДНК, занятая генами как H-, так и L-цепей иммуноглобулинов, составляет миллионы пар оснований

В ходе *дифференцировки*
клеток, продуцирующих
антитела,
ДНК в локусах
иммуноглобулинов
перестраивается, создавая
функциональные гены
для H- и L-цепей

Так, при образовании полноразмерного готового к транскрипции гена для Н-цепи происходит разрыв двойной спирали ДНК с последующим соединением концов таким образом, что различные варианты генов из V-, D- и J-сегментов объединяются, при этом промежуточные участки ДНК удаляются

Аналогично перестраиваются
гены для L-цепи
иммуноглобулинов.

При неточном соединении
сегментов генов в процессе
соматической перестройки могут
возникать делеции или инсерции
(N-последовательности),
обеспечивающие
дополнительное разнообразие
антител

При антигенной стимуляции
начинают размножаться и
подвергаться частым
точечным мутациям в
пределах перестроенной
последовательности ДНК те
В-лимфоциты, которые
производят антитела,
имеющие сродство с данным
антигеном

При этом частота спонтанных мутаций оказывается на 2-3 порядка выше, чем где-либо в геноме.

Эти мутации, меняя аминокислотную последовательность в переменном участке антитела, обеспечивают «тонкую настройку» его сродства к антигену

Таким образом, разнообразие антител достигается за счет (1) использования двух различных цепей (H и L) иммуноглобулинов, перегруппированных за счет присоединения различных переменных сегментов (V, D и J), (2) неточного соединения этих сегментов и (3) соматических мутаций переменного участка

Сходный механизм соматической
перегруппировки характерен и
для семейства генов

T-клеточного рецептора (TCR),

продуктом которых является
трансмембранный гликопротеин,
играющий ключевую роль в
узнавании антигенов и
функционировании *T-*
лимфоцитов

Этот белок имеет структурное сходство с иммуноглобулинами.

Все его цепи имеют как постоянные, так и переменные участки, причем в образовании последних также участвуют V-, D- и J-сегменты.

Однако в отличие от иммуноглобулинов частота соматических мутаций в перестраиваемых переменных участках гена *TCR* сохраняется в пределах нормы

Подчеркнем еще раз, что перестройка генетического материала происходит

только в В- и Т-клетках

и касается исключительно генов

иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов.

Остальная часть генома в ходе развития и дифференцировки остается стабильной

***Тяжелый комбинированный
иммунодефицит***

*Тяжелый комбинированный
иммунодефицит (ТКИД)*

— это гетерогенная группа болезней, обусловленных нарушениями клеточного и гуморального иммунитета

Начиная с младенческого
возраста, эти больные
подвержены рекуррентным
инфекционным процессам,
развивающимся вследствие
активации
условно-патогенных
микроорганизмов, включая
Candida albicans, *Pneumocystis carinii*,
цитомегаловирусы и многие
другие

У больных наблюдается выраженная лимфопения, сопровождающаяся снижением или полным отсутствием иммуноглобулинов.

Общей характеристикой всех типов комбинированного иммунодефицита является нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов и отсутствие опосредуемого ими клеточного иммунитета

Продолжительность жизни
больных при отсутствии лечения
обычно не превышает
одного года.

Чаще всего, единственная
возможность терапии этих
заболеваний — трансплантация
костного мозга.

Общая частота всех типов ТКИД
составляет **1:75000**
новорожденных

ТКИД делится на 2 группы: с сохранением и без сохранения В-лимфоцитов – *В+ТКИД* и *В-ТКИД*.

В каждой из этих двух групп выделяют формы, при которых могут присутствовать или отсутствовать *натуральные клетки-киллеры (НК)*, относящиеся к системе врожденного иммунитета и не требующие, в отличие от Т-киллеров, каскада реакций антигенной презентации

Наиболее частым генетическим типом
ТКИД является X-сцепленный
комбинированный иммунодефицит,
обусловленный мутациями в гене
гамма-рецептора интерлейкина 2 —
IL2RG.

Этот тип относится к *первой* группе
комбинированных иммунодефицитов,
так как у больных мальчиков
отсутствуют Т-клетки и НК, но
присутствуют В-клетки (*Т-, В+, НК-*)

В шести интерлейкиновых рецепторных комплексах присутствует общая гамма-цепь, кодируемая геном *IL2RG*.

Все они являются гетеродимерами и взаимодействует с различными интерлейкин-специфическими альфа-цепями

У больных мальчиков с
гемизиготными мутациями в гене
IL2RG функция этих комплексов
частично или полностью
блокирована, что приводит к
тяжелым нарушениям регуляции
гомеостаза иммунной системы со
стороны цитокиновой системы

К такой же форме (*T-*, *V+*, *НК-*)
относится аутосомно-
рецессивный *V+ТКИД*,
обусловленный мутациями в гене
ЈАК3.

Продукт этого гена относится к
семейству *тирозинкиназ*,
участвующих в опосредуемой
цитокиновыми рецепторами
внутриклеточной сигнальной
трансдукции

Форма (*T-, V+, NK+*) ТКИД также генетически гетерогенна и может быть вызвана дефектами *цитокиновых рецепторов (IL7R)*, негативных регуляторов *сигнальных путей*, опосредуемых *цитокиновыми рецепторами (CD45)* или белков-регуляторов *дифференцировки Т-клеток (CD3D)*

У **20-30%** больных
комбинированным
иммунодефицитом
присутствуют клетки-киллеры,
при этом отсутствуют Т- и В-
лимфоциты – форма (***T-, B-,
NK+***)

Более чем у половины таких
больных обнаруживаются
мутации в одном из двух
соседних синхронно
регулируемых генов
RAG1 и *RAG2*,
расположенных в области
11p13

Продукты этих генов являются *активаторами рекомбиназы*, необходимой для перестройки V-, D- и J-сегментов, которая происходит при образовании функциональных генов для H- и L-цепей иммуноглобулинов (так называемая *V(D)J-рекомбинация*)

Многие ферменты репарации ДНК
одновременно участвуют в V(D)J-
рекомбинации.

Этот процесс начинается с
образования двунитевого
разрыва, который, в свою
очередь, состоит из двух шагов —
образования однонитевого
разрыва и шпильчатой структуры
ДНК

Для каждого из этих шагов
необходимы продукты генов
RAG1 и *RAG2*.

Различные мутации в этих
генах могут приводить к
разным аллельным
иммунодефицитным
состояниям таким, например,
как *синдром Оменна*

Формы (Т-, В-, НК+),
сопровождающиеся повышенной
чувствительностью к
ионизирующему облучению, могут
быть обусловлены мутациями в
одном из двух генов
DCLRE1C или *NHEJ1*.

В последнем случае у больных
отмечается микроцефалия и
задержка роста

Продукты генов *DCLRE1C* и *NHEJ*
участвуют в *репарации* ДНК и
V(D)J-рекомбинации
на стадиях образования
шпильчатой структуры ДНК и
негомологичного соединения
концов соответственно

(*T-, B-, NK-*)-форма
комбинированного
иммунодефицита, или
наследственная
недостаточность
аденозиндезаминазы (АДА)
клинически является наиболее
тяжелой и сопровождается
нарушением функционирования
тимуса

Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, встречающееся с частотой **1:100 000**.

АДА необходима для расщепления пуринов.

При ее отсутствии в крови больных накапливается промежуточный метаболит – **2-дезоксиаденозин**, который препятствует нормальному созреванию и пролиферации

T- и B-лимфоцитное

АДА-недостаточность
составляет около **15%** всех
случаев ТКИД и около **трети** –
его аутосомно-рецессивных
форм. Клинический
полиморфизм заболевания
определяется остаточной
активностью фермента

Наиболее часто болезнь проявляется уже в младенческом возрасте и может быстро приводить к летальному исходу.

У 10-15% больных первые признаки заболевания появляются во втором полугодии жизни.

Значительно реже отмечается более позднее начало появления первых симптомов – в детском или даже взрослом возрасте

При асимптомных формах АДА-недостаточности активность фермента в ядерных клетках крови может составлять от 5 до 80% по сравнению с нормой, а в эритроцитах – практически отсутствует. При своевременной постановке диагноза АДА-недостаточность успешно лечится с использованием методов генной терапии

Первое успешное лечение
АДА-недостаточности методами
генотерапии было осуществлено
более 20 лет назад в США.
Девочке 4-х лет, страдающей этим
редким заболеванием, были
пересажены ее собственные
лимфоциты, в которые
предварительно в условиях
культивирования был введен
нормальный ген *ADA*

Лечебный эффект длился
несколько месяцев, после чего
процедуру повторяли с
интервалом в 3-5 месяцев.

На протяжении трех лет терапии в
общей сложности было
проведено 23 внутривенных
трансфузии ADA-
трансформированных Т-
лимфоцитов без видимых
неблагоприятных эффектов

В результате лечения состояние
пациентки настолько
улучшилось, что она смогла
вести нормальный образ жизни.
Столь же успешным оказалось
лечение и других подобных
пациентов, проводимое в США,
Италии, Франции,
Великобритании и Японии

В настоящее время программа
генотерапевтического лечения
ADA-недостаточности
модифицирована таким образом,
что генетическая конструкция,
содержащая нормальный ген ADA,
вводится не в зрелые Т-
лимфоциты, а в *стволовые*
клетки костного мозга

При этих условиях эффект от каждой процедуры реинфузии пролонгируется.

После 2-3 лет подобной терапии пациенты, как правило, уже не нуждаются в повторных введениях модифицированных клеток

К числу тяжелых
комбинированных
иммунодефицитов относится
синдром «голых» лимфоцитов
(*СГЛ*), при котором на
поверхности
антигенпрезентирующих клеток
лимфоцитов не экспрессируются
молекулы главного комплекса
гистосовместимости – *HLA*

При этом становится невозможным Т-зависимый иммунный ответ, хотя количество Т- и В-лимфоцитов в крови нормальное.

Заболевание проявляется в возрасте 3—6 месяцев различными инфекциями и задержкой физического развития

Первыми симптомами СГЛ являются упорная диарея, кандидоз кожи и слизистых, интерстициальная пневмония и различные бактериальные инфекции

В настоящее время
идентифицированы гены при двух
типах СГЛ – I и II.

Более распространенным является II
тип СГЛ – гетерогенная группа редких
аутосомно-рецессивных
комбинированных иммунодефицитов,
обусловленных мутациями в
трансактивирующих регуляторных
генах, экспрессия которых
необходима для *транскрипции генов*
класса II HLA

В настоящее время выделяют **5** групп комплементации ***СГЛ II типа***, обусловленных мутациями в генах различных регуляторных факторов, трансактиваторов и взаимодействующих с ними белков (***МНС2ТА*** – группа **A**;
RFХANK – группа **B**;
RFХ5 – группы **C** и **E**;
RFХАР – группа **D**)

При редком СГЛ I типа на поверхности лимфоцитов отсутствуют молекулы класса I HLA, в то время как молекулы класса II присутствуют.

В этом случае хронические бактериальные инфекции, начинающиеся, как правило, в первом десятилетии жизни ограничиваются верхними и нижними дыхательными путями

Характерными клиническими проявлениями являются бронхоэктазы, эмфизема, панбронхиолиты, бронхиальная обструкция, носовые полипы и синуситы

СГЛ I типа также
представляет собой
гетерогенную группу
заболеваний, обусловленных
мутациями в трех тандемно
расположенных в области
бр21.32 генах –
TAR1, TAR2 и ТАРАВ

Продуктами этих генов
являются *АТФ-связывающие*
транспортные белки,
участвующие в транслокации
необходимых
цитоплазматических пептидов
к ожидающим их в
эндоплазматическом
ретикулуме молекулам *HLA*
класса I

***Простой переменный
иммунодефицит***

*Простой переменный
иммунодефицит (ПВИД)*

связан с нарушением
передачи сигналов от Т- к В-
клеткам. Ведущим
проявлением заболевания
является

гипогаммаглобулинемия

При этом у больных снижена секреция иммуноглобулинов **IgG**, **IgA** и в половине случаев – **IgM**, а также наблюдаются нарушения *дифференцировки В-лимфоцитов*, хотя содержание В-клеток может быть в пределах нормы.

У некоторых больных отмечается частичная Т-клеточная дисфункция

Клинически болезнь проявляется частыми бактериальными респираторными и кишечными инфекциями, которые могут развиваться в любом возрасте (с пиками встречаемости в первом и третьем десятилетиях жизни).

От **10 до 20%** больных имеют семейную историю заболевания

Это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных мутациями в генах *сигнальных молекул, локализованных на поверхности Т- или В-лимфоцитов.*

В настоящее время идентифицированы гены, мутации в которых приводят к **8** различным генетическим типам этого заболевания

Это гены поверхностного
T-клеточного рецептора,
выполняющего функции
индучибельного ко-стимулятора T-
клеток (*ICOS*);
специфических
B-клеточных рецепторов,
участвующих в активации B-
лимфоцитов (*TNFRSF13B* и *TNFRSF13C*);

А также специфических
поверхностных

В-клеточных антигенов,

входящих в состав В-клеточного
ко-рецепторного комплекса,
главной функцией которого
является понижение порога
активации

В-клеточного антигенного
рецептора

(CD19; CD20, CD21, CD8), и

некоторых других

Хронический гранулематоз

Хронический гранулематоз (ХГ)

обусловлен неспособностью

нейтрофилов и моноцитов

лизировать поглощённые

микрорганнзмы

с каталазоположительными

свойствами,

т.е. вырабатывающие перекись
водорода (золотистый стафилококк,

серрации, аспергилус, кандиды),

а также большинство

грамотрицательных бактерий

Главная причина дефектной
функции фагоцитов
заключается в нарушении
окислительного метаболизма
в связи с наличием блока в
процессах образования
супероксиданиона и
перекиси водорода

В основе патогенеза этого генетически гетерогенного заболевания лежат дефекты структурных или регуляторных субъединиц

белков фагоцитарного НАДФ-оксидазного комплекса (phox),

участвующих в образовании бактерицидной перфорации, отсутствие или дефектный

цитохром b558

Эти дефекты приводят к
снижению способности
мононуклеарных клеток
выступать в качестве
антигенпрезентирующих
единиц за счет нарушения
процессинга и презентации
антигена

Заболевание обычно
проявляется в первые два
года жизни ребенка и у
девочек протекает легче.

Характерным является
развитие *гнойничковых
инфильтратов*

в коже и

экзематозного дерматита

вокруг рта, носа и ушей



**В последующем
воспалительные гранулемы и
абсцессы возникают в
различных органах (чаще
всего в легких), при этом
выявляются
генерализованная
лимфаденопатия, гепато- и
спленомегалия**

Появление гранулем связано с
неспособностью фагоцитов к
разрушению и перевариванию
поглощенных
микроорганизмов. Частыми
инфекционными
осложнениями являются
грибковые поражения легких,
внутренних органов, кожи,
слизистых

Диагноз хронического
гранулематоза
подтверждается при
выявлении низкой активности
ферментов
гексозомонофосфатного
шунта и дефекта продукции
перекисных соединений
нейтрофилами
(с помощью теста с
цитросиним тетразолом)

Больные постоянно нуждаются в антибактериальной терапии, требующейся даже в периоде ремиссии.

В зависимости от степени восприимчивости к инфекциям и чувствительности инфекционного агента к препаратам, больные получают постоянно либо

(1) триметоприм – сульфаметоксазол,

либо (2) назначается чередование
антибиотиков широкого спектра
действия (цефалоспоринов,
полусинтетических пенициллинов,
оксихинолонов и др.)
в сочетании с антимикотическими
препаратами.

При абсцессах легких и других
внутренних органов показана
интенсивная длительная
антибактериальная терапия
одновременно несколькими

В настоящее время идентифицированы **5** генов, мутации в которых приводят к хроническому гранулематозу.

Самым частым является

X-сцепленный тип, объясняющий около **60%** всех случаев заболевания.

При этом *цитохром b-негативном* типе мутантным является ген **СУВВ**, кодирующий белок *p91-phox*

Аутосомно-рецессивный
цитохром b-негативный тип
составляет не более 3%
случаев заболевания.

Он обусловлен мутациями в
гене *СУВА*,
кодирующим белок *p22-phox*

Остальные аутосомно-
рецессивные типы
заболевания являются
цитохром b-позитивными
и могут быть обусловлены
мутациями в генах
нейтрофильных
цитоплазматических
факторов фагоцитарной
оксидазы

90% аутосомных форм и около 30%
всех случаев заболевания
обусловлены мутациями в гене
нейтрофильного
цитоплазматического фактора
p47-phox (NCF1),
в остальных случаях –
p67-phox (NCF2) и
p40-phox (NCF4)

97% мутантных аллелей в гене ***NCF1*** представлены одной делецией 2 нуклеотидов – **75GT**. Присутствие мажорной мутации в гене ***NCF1*** существенно облегчает молекулярную диагностику данного типа заболевания

Идентифицирован ген при
клинически сходном
*синдроме нейтрофильного
иммунодефицита – RAS2.*

Его продуктом также является
один из белков фагоцитарного
NADPH-оксидазного комплекса,
*взаимодействующий с
p67-phox*

*Инфантильный летальный
агранулоцитоз* , или
болезнь Костмана –

заболевание с аутосомно-
рецессивным типом наследования,
обусловленное мутациями в гене

НАХ1, продукт которого,
предположительно, вовлечен в

ингибирование апоптоза.

В костном мозге больных отсутствуют
клетки нейтрофильного ряда более

зрелые, чем промиелоциты

Клинические проявления
характеризуются
рецидивирующими
бактериальными инфекциями
кожи в области волосистой части
головы, перианальной области,
слизистых оболочек, придаточных
пазух носа, лёгких, а также
развитием сепсиса и, нередко,
остеомиелита

Вместе с тем, у больных отмечается резистентность к вирусным и грибковым инфекциям.

При лабораторном исследовании количество нейтрофилов в крови менее 300 в 1 мкл при нормальном содержании лейкоцитов и резком моноцитозе с эозинофилией.

Прогноз для жизни неблагоприятный. Больные часто погибают от сепсиса в первые 3 года жизни

***Синдромальные формы
наследственного
иммунодефицита***

В некоторых случаях
наследственный
иммунодефицит может
сочетаться с патологией
других систем

*Синдром рекуррентных инфекций,
обусловленный гиперпродукцией IgE
(гипер-IgE-синдром), или
синдром Джоба*

является первичным
иммунодефицитом, проявляющимся
хронической экземой, рекуррентными
стафилококковыми инфекциями,
высоким содержанием сывороточного
IgE, лейкоцитозом и эозинофилией

Больные имеют характерные
грубые черты лица,
аномальный прикус в
сочетании с
гиперрастяжимостью кожи.
Этот синдром также
представляет собой
гетерогенную группу
наследственных заболеваний

По аутосомно-рецессивному типу наследуются типы, обусловленные мутациями в двух генах –

DOCK8 и *CD40*.

Ген *DOCK8* активно экспрессируется в

моноцитах, а также в

T- и B-лимфоцитах.

Продуктом гена *CD40* является

поверхностный антиген,

присутствующий во всех зрелых

B-клетках и *моноцитах*

Аутосомно-доминантный
гипер-IgE-синдром,
характеризующийся дополнительно
комплексом специфических
соединительнотканых и скелетных
нарушений, обусловлен мутациями в
гене *STAT3*.

Продуктом этого гена является
транскрипционный фактор,
активирующийся под действием
некоторых интерлейкинов и
факторов роста

При X-сцепленном
лимфопролиферативном
синдроме, или *болезни*
Дункана, наблюдаются
тяжелые нарушения
регуляции иммунной системы,
часто возникающие после
инфицирования, например,
вирусом Эпштейна-Барр

У больных, перенёсших
инфекционный *мононуклеоз*, нередко
развиваются длительное
лихорадочное состояние,
лимфаденопатия, лимфоцитоз в
периферической крови, гепато- и
спленомегалия, гепатит.

Позднее формируется
В-клеточная лимфома,
чаще в терминальных отделах тонкой
кишки, которая и может служить
причиной патологического исхода

В комплексный фенотип болезни
Дункана входят тяжелый или
фатальный моноклеоз,
приобретенная
гипогаммаглобулинемия,
гемофагоцитарный
лимфогистоцитоз, апластическая
анемия, лимфоматоидный
гранулематоз, злокачественная
лимфома

Заболевание обусловлено мутациями в гене *SH2D1A*, кодирующем *белок сигнальной активации лимфоцитов (SLAM)*, участвующий в бинаправленной стимуляции Т- и В-клеток.

В активированном состоянии он опосредует экспансию Т-клеток во время иммунного ответа, индуцирует продукцию гамма-интерферона и изменяет функциональный профиль Т-клеток

Сигнальное SLAM-SLAM-
связывание, возникающее при
взаимодействии между
В-клетками и между
В- и Т-клетками, ускоряет
экспансию и
дифференцировку В-
лимфоцитов

По крайней мере, **6** аллельных X-сцепленных доминантных иммунодефицитов, которые могут сочетаться с эктодермальной дисплазией, обусловлены мутациями в гене ***IKBKG***.

Гемизиготные мутации у мужчин приводят к эмбриональной летальности, поэтому болеют ***только*** гетерозиготные ***женщины***

Продукт гена *IKBKG* (**IKK-гамма**),
относящийся к
консервативному семейству
NEMO-киназ, входит в состав
киназного комплекса,
принимающего участие в
разрушении
транскрипционного ядерного
фактора **NFKB**

Этот фактор присутствует во множестве клеток, в которых экспрессируются цитокины, хемокины, факторы роста, молекулы клеточной адгезии и некоторые белки острой фазы.

NFKB активируется под действием многих стимулов, включая цитокины, свободные радикалы, УФ-облучение, бактериальные или вирусные продуценты

Несвоевременная активация
NFκB ассоциирована с

воспалительными процессами

при аутоиммунных артритах,
бронхиальной астме, септическом
шоке, фиброзе легких,
гломерулонефрите,
атеросклерозе, СПИДе

С другой стороны, полное или
частичное ингибирование
NFκB связано с процессами
апоптоза, нарушением
дифференцировки иммунных
клеток и задержкой клеточного
роста

Мутации в гене *MYD88*
являются причиной развития
аутосомно-рецессивного
*синдрома рекуррентных
бактериальных гнойных
инфекций,*
включая пневмококковые
инвазии

Основной функцией
адапторного белка MyD88
является *индукция активации*
транскрипционного фактора
NFKB.

В гене *MYD88*
идентифицированы две
мажорные мутации —
E52del и R196C

Мутации в гене *STK4* –
стресс-индуцируемой
серин/треонинкиназы –
ответственны за развитие
аутосомно-рецессивного
синдрома

T-клеточного иммунодефицита,
сочетающегося с врожденными
пороками сердца

У больных наблюдается прогрессирующая потеря Т-клеток, рекуррентные бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, бородавки, абсцессы и аутоиммунные проявления в сочетании с дефектами межпредсердной перегородки

Stk4-киназа активируется в ответ на действие факторов роста, многих химических соединений, теплового шока, апоптоз-индуцирующих агентов.

Более того, эта киназа осуществляет апоптоз-зависимое *фосфорилирование гистонов*, что указывает на возможность ее участия в конденсации хроматина

Не исключено, что эта форма
синдромального
иммунодефицита
обусловлена нарушением
регуляции эпигенетических
процессов в ДНК,
опосредуемых химическими
модификациями гистонов

К эпигенетическим болезням, по-
видимому, может быть отнесен
аутосомно-рецессивный синдром
*иммунной недостаточности-
центромерной нестабильности-
лицевых аномалий – ICF-синдром,*
так как он обусловлен мутациями
в гене *DNMT3B*

Продуктом этого гена является
метилтрансфераза 3В –
фермент, принимающий
участие в одной из главных
эпигенетических
модификаций генома —
метилированию de novo

ICF-синдром характеризуется заметным иммунодефицитом, часто проявляющимся в виде хронических респираторных и желудочно-кишечных инфекций, в сочетании с характерными лицевыми аномалиями, включающими гипертелоризм, эпикант и низкую посадку ушей

Для большинства пациентов
продолжительность жизни
снижена из-за
рецидивирующих
бронхиальных и легочных
инфекций

***БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ***