

Комбинированное применение биспецифичных белков DARPin и препарата моноклональных антител Омализумаба как метод этиотропной терапии аллергических заболеваний

Научный руководитель – Буданова Елена Вячеславовна

Мартыненко В.А.¹, Кузьмина Л.Г.²

1 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: martynenko-1998@inbox.ru*; 2 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: mila_mew@mail.ru*

Актуальность: Распространенность аллергических заболеваний в мире повышается, эксперты прогнозируют, что к 2050 году количество пациентов с аллергопатологией возрастёт до 4 млрд. человек [6]. Аллергенспецифическая иммунотерапия - единственный этиотропный метод лечения аллергических заболеваний, но он имеет низкую терапевтическую эффективность.

Обзор: При попадании в организм антигены провоцируют каскад реакций, приводящий к синтезу IgE, которые прикрепляются к FcεRI базофилов и тучных клеток. При повторном попадании в организм, аллергены взаимодействуют с IgE на эффекторных клетках, провоцируя выброс медиаторов аллергии и приводя к развитию проявлений гиперчувствительности I типа (ГНТИ) [1]. Омализумаб связывает свободные IgE, тем самым снижая их уровень и препятствуя их связыванию с рецептором FcεRI, но он бессилён против уже образовавшихся иммунных комплексов [4].

Комплексы IgE-FcεRI диссоциируют медленно. Взаимодействие IgE с FcεRI поддерживается путем связывания двух контактных точек Fc фрагмента IgE с FcεRI. Когда одна из этих точек освобождается, другая удерживает пару вместе. В этот момент в образовавшийся «зазор» может вклиниться молекула DARPin E2-79 и разрушить связь IgE-FcεRI. Так белок DARPin E2-79 способствует диссоциации образованных комплексов [3].

Кроме того, на тучных клетках экспрессируется низкоафинный рецептор FcγRIIB, участвующий в отрицательной регуляции реакций ГНТИ посредством связывания с IgG1 [2]. Сконструированный белок, состоящий из DARPin против IgE и части IgG1-Fc, одновременно нацелен на два рецептора. За счет наличия фрагмента DARPin провоцируется диссоциация комплекса IgE-FcεRI, а IgG1 фрагмент способствует активации FcγRIIB и препятствует дегрануляции эффекторных клеток аллергии [5]. Таким образом, модифицированный белок DARPin эффективно ингибирует реакцию анафилаксии. Можно предположить, что совместное использование Омализумаба и DARPin будет оказывать синергический эффект на этапы развития анафилаксии: способствовать диссоциации комплексов IgE-FcεRI и снижать количество свободного IgE, тем самым уменьшая сенсibilизацию организма к аллергену.

Вывод: Белки DARPin при совместном применении с Омализумабом могут стать новым методом этиотропной терапии аллергопатологий.

Источники и литература

- 1) Воробьев А.А. Иммунология и аллергология. Россия, 2006.
- 2) Buschor P. Improved FcγRIIb targeting functionally translates into enhanced inhibition of basophil activation // International Archives of Allergy and Immunology. 2014. №163 (3). P. 206-14.

- 3) Eggel A. Accelerated dissociation of IgE-FcεRI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014. №133 (6). P. 1709-19.
- 4) Kiran Godse. Omalizumab – A Review // Indian Journal of Dermatology. 2015. №60 (4). P. 381-384.
- 5) Zellweger F. A novel bispecific DARPIn targeting FcγRIIB and FcεRI-bound IgE inhibits allergic responses // Allergy. 2017. №72 (8). P. 1174-1183.
- 6) <http://www.who.int>