

ИМИКВИМОД – МОДИФИКАТОР ИММУННОГО ОТВЕТА



СОРОКИНА Е.В.,

д.м.н., доцент, заведующая лабораторией механизмов регуляции иммунитета, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», sorokina-cathrine@yandex.ru



КАЛИНИЧЕНКО Е.О.,

к.м.н., научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», eugeniuscallinicus@yandex.ru



АХМАТОВА Э.А.,

младший научный сотрудник лаборатории терапевтических вакцин ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», ela.150@ya.ru



СВИТИЧ О.А.,

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), svitichoa@yandex.ru

Имиквимод – низкомолекулярное соединение, которое является местным иммунным модификатором ответа и активирует факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета (преимущественно Т-хелперы 1-го типа), вызывая противовирусное, противоопухолевое и иммунорегуляторное действие. Он стимулирует рецепторы TLR-7/8, запуская механизмы иммунного ответа. Используется в дерматологии для лечения заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека, обладает иммуномодулирующими и антипролиферативными свойствами, применяется для воспроизведения мышиной модели псориаза.

Ключевые слова: имиквимод, TLR, псориаз, мышиная модель.

IMIQUIMOD – IMMUNE RESPONSE MODIFIER

Sorokina E., Kalinichenko E., Akhmatova E., Svitich O.

Imiquimod is a low molecular weight compound acting as a local immune response modifier and activating factors of both inborn and acquired immunity (especially T-helpers 1), causing antiviral, antitumor and immunoregulatory effects. It stimulates TLR-7/8 receptors, triggering the immune response mechanisms. It is used in dermatology for the treatment of diseases caused by human papillomavirus and has various antiproliferative and immunomodulatory effects. It is also used for reproduction of the mouse models of psoriasis.

Key words: imiquimod, TLR, psoriasis, mouse model.

Имиквимод (1-[2-метилпропил]-1H-имидазол[4,5-с]хинолин-4-амин) – первый представитель нового класса модификаторов иммунного ответа, впервые одобренный в 1997 г. для местного лечения кондилом.

Этот препарат является аналогом нуклеозидов и первоначально был разработан как противовирусное средство [1]. Имиквимод является стимулятором иммунного ответа, усиливая как врожденные, так и приобретенные иммунные реакции (в частности, иммунные механизмы, опосредованные Т-хелперами 1-го типа), что приводит к противовирусной, противоопухолевой и иммунорегуляторной активности [2, 3]. Благодаря своему размеру ($M_r=240,3$) и гидрофобности он подходит для местного применения, поскольку хорошо проникает через эпидермальный барьер. Более того, его химическая структура может быть стабилизирована с помощью полимеров, чтобы пролонгировать местное действие и избежать всасывания и системного действия [4].

В клинической практике он применяется в виде 5%-го крема для наружного применения, клинически эффективен и безопасен при лечении остроконечных кондилом и других проявлений инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Также есть данные о его эффективности при других вирусных и неопластических заболеваниях кожи [1].

Механизм действия имиквимода широко изучен, но требует дальнейшего исследования ввиду его способности проявлять плейотропные эффекты [2, 3]. Его действие как агониста Toll-подобных рецепторов 7-го и 8-го типов (TLR 7/8) является молекулярной основой провоспалительной активности имиквимода и родственных соединений [2, 3]. Однако имиквимод проявляет более широкую активность, которая включает прямое апоптотическое действие на опухолевые клетки, TLR-независимую стимуляцию экспрессии генов и вмешательство в сигнальные пути аденозиновых рецепторов (AR) [5, 6].

TLR 7/8 преимущественно локализованы в клеточных эндосомах, а их естественные лиганды представлены одноцепочечной РНК, богатой гуанозином и уридином. Связывание TLR7 со своим лигандом вызывает структурные изменения, приводящие к рекрутированию белка первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MYD88), который отвечает за два разных эффекта: транслокацию регуляторного фактора интерферона 7 (IRF7) и активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [7]. В результате вырабатываются провоспалительные цитокины и интерфероны типа I: IFN α , TNF α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, GSF, GM-CSF, а также хемокины – такие, как CCL2, CCL3 и CCL4 [2], ответственные за активацию механизмов противоопухолевых эффектов имиквимода: активацию Th1-преобладающего

клеточного иммунного ответа, примирование опухолеспецифических цитотоксических CD8+Т-клеток и NK-клеток, индукцию и созревание антигенпрезентирующих клеток, миграцию клеток Лангерганса из кожи в дренирующие лимфатические узлы [2, 3, 8].

Показано, что имиквимод способствует антигенспецифической активации и миграции цитотоксических Т-клеток, в частности, направленных на опухолевые и зараженные вирусами клетки, используя TLR-зависимые сигнальные каскады подобно другим иммунологическим адъювантам [2, 3, 5, 7].

Имиквимод оказывает свое противоопухолевое действие, также индуцируя клеточный апоптоз и аутофагию опухолевых клеток через различные клеточные сигнальные пути, что было исследовано на примерах различных опухолей кожи – таких, как меланома, базальноклеточный и плоскоклеточный рак. Также он способен изменять экспрессию белков молекул, участвующих в инвазии и миграции опухолевых клеток [9]. Антипролиферативные эффекты имиквимода обусловлены усилением регуляции рецепторов опиоидного фактора роста и могут усиливать адаптивный иммунный ответ за счет непрямого стимулирования выработки специфических Th1-цитокинов, интерферона (IFN)- γ [10].

Длительное лечение пациентов с остроконечными кондиломами с помощью местного применения крема, содержащего 5% имиквимода, приводило к развитию псориазоподобных поражений у пациентов, что явилось основой для разработки мышиной модели острого псориазоподобного дерматита, индуцированного имиквимодом. У мышей Balb/c, получавших крем, содержащий 5% имиквимода в дозе 62,5 мг ежедневно в течение 5–7 дней, на коже спины появлялись поражения, сходные с псориазическими. Было выяснено, что имиквимод индуцирует выработку миелоидными клетками IL-23, что приводит к IL-17A-зависимому псориазоподобному воспалению кожи [11, 12]. Также имиквимод воздействует на кератиноциты, которые не только продуцируют IL-6, IL-8, TNF α и IL-1 β , но и стимулируют плазматодендритные клетки, а также усиливает активность IFN I типа. Эти механизмы приводят к развитию псориазоподобных высыпаний, которые могут быть одним из возможных неблагоприятных побочных эффектов имиквимода [11, 12].

Псориазоподобное воспаление кожи у мышей после применения имиквимода характеризуется основными гистологическими признаками, характерными для псориаза у человека, – такими, как акантоз [13]. Тем не менее мышиные модели псориаза, разрабо-

танные в последние десятилетия, не воспроизводят доподлинно фенотип псориаза человека, в частности, из-за различий в строении кожи мыши и человека. Кроме того, имиквимод вызывает острое воспаление кожи у мышей, а не хроническое, как у человека, и не вызывает характерных внекожных проявлений псориаза (таких, как артриты). Также играет роль субъективность оценки воспаления, неточная интерпретация патоморфологических признаков и то, что воспаление отражает лишь ограниченные аспекты псориаза человека [14, 15]. Иммуные механизмы в модели псориазоподобного дерматита мышей и человеческого псориаза также различны. В частности, у мышей в патогенезе основную роль играют $\gamma\delta$ -, а у людей – $\alpha\beta$ -Т-лимфоциты [11, 12]. Кроме того, имиквимод обладает токсическим действием, вызывая у мышей потерю массы тела, а при длительном применении (2 недели и более) часто приводит к летальным исходам. Более того, мыши расчесывают кожу в местах нанесения препарата. Также воспроизведение модели зависит от линии мышей: наилучшее воспроизведение отмечено у мышей линии C57BL/6 [15].

Таким образом, имиквимод предлагает быстрый, простой и недорогой подход к изучению острого воспаления кожи, который моделирует отдельные аспекты псориаза человека. Несмотря на свои ограничения, модель имиквимод-индуцированного псориазоподобного дерматита у мышей представляет собой адекватную модель для изучения псориаза [14, 15].

За последние три десятилетия значительно расширилось использование доклинических экспериментальных моделей псориаза на животных, и благодаря многим из них были получены ценные данные о патогенезе заболевания. Дальнейшая оптимизация существующих моделей, а также текущих стратегий их создания, разработка новых моделей псориаза *in vitro* и *in vivo* в настоящее время является приоритетным направлением и важным шагом на пути к углубленному изучению патогенеза, а поиск новых мишеней и путей управления иммунным ответом при воспалении в экспериментальных моделях на животных поможет приблизиться к усовершенствованию методов терапии.

Литература

1. Garland S.M. Imiquimod. *Curr Opin Infect Dis.* 2003 Apr; 16(2):85-9. Doi: 10.1097/00001432-200304000-00004
2. Angelopoulou A., Alexandris N., Konstantinou E., Mesiakaris K., Zanidis C., Farsalinos K., Poulas K. Imiquimod – A toll like receptor 7 agonist – Is an ideal option for management of COVID 19. *Environ Res.* – 2020 Sep; 188:109858. Doi: 10.1016/j.envres.2020.109858
3. Schön M.P., Schön M. Imiquimod: mode of action // *Br J Dermatol.* – 2007; 157 Suppl 2:8-13. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08265.x
4. Hayashi T., Crain B., Corr M. et al. Intravesical Toll-like receptor 7 agonist R-837: optimization of its formulation in an orthotopic mouse model of bladder cancer. // *Int J Urol.* – 2010; 17(5):483-490. Doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02503.x
5. Schön M.P., Schön M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod // *Apoptosis.* – 2004; 9(3): 291-298. Doi:10.1023/b:appt.0000025805.55340.c3
6. Schön M.P., Schön M., Klotz K.N. The small antitumoral immune response modifier imiquimod interacts with adenosine receptor signaling in a TLR7- and TLR8-independent fashion // *J Invest Dermatol.* – 2006; 126(6):1338-1347. Doi:10.1038/sj.jid.5700286
7. Brown J., Wang H., Hajishengallis G.N., Martin M. TLR-signaling networks: an integration of adaptor molecules, kinases, and cross-talk // *J Dent Res.* – 2011; 90(4):417-427. Doi: 10.1177/0022034510381264
8. Hanna E., Abadi R., Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview // *Int J Dermatol.* – 2016; 55(8):831-844. Doi: 10.1111/ijd.13235
9. Bubna A.K. Imiquimod – Its role in the treatment of cutaneous malignancies // *Indian J Pharmacol.* – 2015 Jul-Aug; 47(4):354-9. Doi: 10.4103/0253-7613.161249
10. McLaughlin P.J., Rogosnitzky M., Zagon I.S. Inhibition of DNA synthesis in mouse epidermis by topical imiquimod is dependent on opioid receptors // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2010; 235(11):1292-1299.
11. van der Fits L., Mourits S., Voerman J.S., Kant M., Boon L., Laman J.D., Cornelissen F., Mus A.M., Florencia E., Prens E.P., Lubberts E. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis // *J Immunol.* – 2009 May 1; 182(9):5836-45. Doi: 10.4049/jimmunol.0802999
12. Moos S., Mohebiany A.N., Waisman A., Kurschus F.C. Imiquimod – induced psoriasis in mice depends on the IL-17 signaling of keratinocytes // *J Invest Dermatol.* – 2019; 139(5):1110-1117.
13. Gangwar R.S., Gudjonsson J.E., Ward N.L. Mouse Models of Psoriasis: A Comprehensive Review // *J Invest Dermatol.* – 2022 Mar; 142(3 Pt B):884-897. Doi: 10.1016/j.jid.2021.06.019
14. Hawkes J.E., Gudjonsson J.E., Ward N.L. The snowballing literature on imiquimod-induced skin inflammation in mice: A critical appraisal // *J Invest Dermatol.* – 2017; 137(3):546-549.
15. Vinardell M.P. Methodological shortcomings in the reports of the imiquimod psoriatic model // *Exp Dermatol.* – 2022 Mar; 31(3):299-303. Doi: 10.1111/exd.14479