**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ**

**ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ РОЛІ РЕЦЕПТОРА IGA FC (CD89)**

**Оксененко Юлія Романівна**

**Сафаргаліна-Корнілова Надія Асхатівна**

Харківський національний медичний університет

м.Харків, Україна

Імуноглобулін А (IgA) людини відіграє ключову роль в імунному захисті. IgA - друге за поширеністю антитіло в сироватці крові. У пацієнтів з дефіцитом IgA часто розвиваються аутоімунні або запальні захворювання. Функція IgA в основному опосередковується завдяки його взаємодії з мієлоїдним рецептором IgA Fc FcαRI (CD89). FcαRI, імунорецептор, заснований на тирозиновому шляху активації рецептора (ITAM), має подвійну функцію імунітету. Моновалентне таргетування FcαRI за допомогою анти-FcαRI Fab або мономерного IgA запускає потужну інгібіторну сигналізацію ITAM (ITAMi) через пов'язаний ланцюг FcRγ. Це призводить до отримання низько-інтенсивного сигнального каскаду, що сприяє набору тирозинфосфатази SHP-1, який індукує інгібування клітин декількох типів сигналів активації. Навпаки, зшивання FcαRI мультимерним лігандом індукує сигнальний шлях високої інтенсивності, що призводить до рекрутингу тирозинкінази Syk та активації клітин. Таким чином, FcαRI діє як регулятор, який опосередковує як протизапальну, так і зниження запальної функції IgA залежно від типу взаємодії. Цей баланс має велике значення для запобігання пошкодження тканин в імунопатології та для забезпечення повернення активованих клітин у стан спокою.

Зшивання FcαRI імунними комплексами IgA вимагає асоціації FcαRI з субодиницею FcRγ та ініціює клітинну відповідь, пов'язану з ITAM. Ланцюг ITAM ланцюга FcRγ складається із збереженої ділянки парних тирозинів та лейцинів, розділених на сім амінокислот. Потім вони служать місцями «стикування» для набору тирозинкінази Syk, що полегшує активацію декількох цілей, таких як PI3K, та індукує вивільнення IP3 та діацилгліцерину вниз за течією, щоб викликати вивільнення кальцію. Взаємозв'язані сигнальні шляхи з'єднують фосфорилювання ІСАМ-ланцюга FcRγ з різними клітинними процесами, такими як експресія генів шляхом активації декількох факторів транскрипції. Залежно від типу клітини або стимуляції клітин, активація FcαRI може викликати специфічну сигнальну та функціональну відповіді. Нещодавно було продемонстровано, що ITAM також можуть поширювати гальмівні сигнали, коли вони знаходяться в конформації, яку ми назвали інгібіторною ITAM (ITAMi). Деякі FcRs, такі як FcαRI і FcγR IIIA, коли пов'язані з адаптером, що несе ITAM FcRγ, можуть діяти як біфункціональні рецептори, які можуть викликати інгібіторні сигнали до цілого масиву активуючих рецепторів і регулювати IgE- або IgG-. Було перевірено, чи FcαRI таргетування з використанням фрагментів Fa-FcαRI може запобігти розвитку астми. Трансгенні миші FcαRI (експресуючи Fcα RI людини на моноцитах / макрофагах) були сенсибілізовані алергеном. Згодом вони розвинули бронхіальну гіперреактивність після протидії алерген. Попередня обробка FcαRI Tg тварин анти-FcαRI, яка однозначно націлює FcαRI, значно зменшила симптоми порівняно з тваринами, які отримували нерелевантні контрольні антитіла. Аналогічно, продемонстровано терапевтичний потенціал лікування анти-FcαRI для пригнічення запальних реакцій за допомогою створення моделей запалення нирок на прикладі нефротоксичного нефриту або моделі сечовипускальної непрохідності, інтервальний фіброз ниркових канальців. Зшивання рецептора погіршило перебіг цих захворювань. Однак, лікування анти-FcαRI зменшувало запальну інфільтрацію клітин і уповільнювало розвиток фіброзу.

Таким чином, вказані результати досліджень демонструють можливість використання анти-FcαRI як нового терапевтичного інструменту для запобігання прогресування запальних захворювань нирок. Подальші дослідження потрібні з метою визначення можливості використання мономерного IgA для запобігання або скасування запальних процесів інших органів і систем, стати основою для майбутнього розвитку протизапальної терапії.