

Помыткин И.А.

# ИНТЕРЛЕЙКИН-1 $\alpha$ – эпидермальное цитокин: роль в процессах заживления и регенерации кожи

IL-1 $\alpha$  является мастер-регулятором, воздействующим на множество процессов в коже, включая регенерацию эпидермиса и синтез компонентов внеклеточного матрикса дермы. Использование IL-1 $\alpha$  в малых дозах в качестве активного ингредиента в дерматологических и косметических композициях является многообещающим подходом для улучшения способности кожи к регенерации, особенно при дефиците собственной биологической активности IL-1 $\alpha$ , связанном с возрастными изменениями кожи. В данной статье рассказывается о механизмах регуляции и дается обоснование практическому применению IL-1 $\alpha$  в клинической практике.

**Ключевые слова:** интерлейкин-1 альфа, заживление кожи, регенерация кожи.

## СЕМЕЙСТВО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

В семейство цитокинов интерлейкина-1 входят несколько полипептидов, семь из которых обладают активностью агонистов рецептора интерлейкина-1, три являются антагонистами этого рецептора и один полипептид является противовоспалительным цитокином [1].

Наиболее известны два представителя семейства — интерлейкин-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) и интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Хотя они принадлежат к одному семейству и являются агонистами одного и того же рецептора, они существенно отличаются по выполняемым функциям и месту получения. IL-1 $\beta$  производится и секретируется многими клетками

иммунной системы, включая моноциты, макрофаги и нейтрофилы, и играет важную роль в организации раннего защитного воспалительного ответа, например при инвазии микроорганизмов. IL-1 $\alpha$  является эпидермальным цитокином, играющим роль мастер-регулятора в поддержании нормальной структуры и функций кожи. Именно этой роли IL-1 $\alpha$  посвящен настоящий обзор.

## IL-1 $\alpha$ — ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ЦИТОКИН

Исторически IL-1 $\alpha$  был первым цитокином, обнаруженным в коже [2–4]. Кератиноциты эпидермиса постоянно и в существенных количествах производят IL-1 $\alpha$  в форме предшественника с массой 36 кДа. Это большой цитоплазматический белок, который остается внутри клетки, формируя клеточное депо. Часть молекул-предшественников расщепляется мембраносвязанным ферментом калпаином, являющимся кальций-зависимой цистеиновой протеазой. Один из образующихся при этом пептидов представляет собой цепочку из 159 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 18 кДа. Он секретируется из клетки в межклеточное пространство, где и реализует свое действие.

Обе формы IL-1 $\alpha$  (и внутриклеточный белок-предшественник, и секретируемый пептид) имеют равную биологическую активность. Поэтому общая активность IL-1 $\alpha$  в коже формируется как в результате секреции IL-1 $\alpha$  живыми клетками, так и в результате выхода предшественника в межклеточное пространство после гибели кератиноцитов. В соответствии с этим биологическая активность IL-1 $\alpha$  обнаруживается как в роговом слое эпидермиса (*stratum corneum*), так и в слоях, построенных живыми кератиноцитами [5–7]. Один грамм рогового

*Помыткин Игорь Анатольевич, к.х.н., главный разработчик и научный консультант United Cosmeceuticals (Швейцария)*

слоя эпидермиса содержит очень высокую активность IL-1α, а именно 600 тыс. международных единиц активности [5], что соответствует 6000 нг IL-1α стандарта ВОЗ.

Дополнительным источником IL-1α в коже являются экзокринные потовые железы, производящие IL-1α в количествах от 0,5 до 9,2 нг/мл [8]. Для сравнения: содержание IL-1α в крови человека в норме примерно в 300 тыс. раз меньше, чем в коже, и не превышает 20 пг/мл [9]. Таким образом, почти вся биологическая активность IL-1α в теле человека сосредоточена в коже. Можно утверждать, что эта активность в коже представляет собой изолированный пул, если учесть, что уже 1 нг/кг IL-1α, введенного внутривенно, вызывает лихорадку как общий побочный эффект [10]. Таким образом, **IL-1α — это эпидермальный цитокин, действие которого в норме почти исключительно ограничено кожей и ассоциированными с ней структурами.**

Постоянная продукция IL-1α в коже может увеличиваться под действием внешних факторов, таких как ультрафиолетовое облучение спектра В [11, 12], химические средства, вызывающие раздражение кожи, например гликолевая кислота [13], и даже механическая деформация кожи [14]. Кортизол является основным гормональным фактором, который подавляет экспрессию IL-1α в клетках кожи человека [15].

## ИНТЕРЛЕЙКИНОВЫЙ КАСКАД В ПРОЦЕССАХ РЕГЕНЕРАЦИИ И РЕПАРАЦИИ КОЖИ

Оказавшись в межклеточном пространстве, IL-1α действует как на сами кератиноциты, его производящие (аутокринная регуляция), так и на другие клетки кожи (паракринная регуляция).

### Аутокринная сигнальная система интерлейкина-1α в эпидермисе кожи человека

Кератиноциты человека несут поверхностные рецепторы интерлейкина-1 (IL-1R) I типа, способные связываться с IL-1α и передавать сигнал в клетку и далее в ядро, чтобы реализовать биологические эффекты IL-1α. Число рецепторов зависит от степени дифференциации клетки и может варьироваться от < 2000 до 40000 на одну клетку [16, 17].

Связываясь с рецепторами на поверхности кератиноцитов, IL-1α стимулирует экспрессию новых копий IL-1α [15]. Это необычное свойство определяет возможность передачи биологической активности IL-1α внутри эпидермиса через промежуточное образование новых копий IL-1α.

### Фибробласты дермы — основная мишень эпидермального IL-1α

Фибробласты дермы являются основной пара-кринной мишенью производимого кератиноцитами эпидермального IL-1α. В ответ на пикомолярные концентрации IL-1α фибробласты производят каскад



Рис. 1. Двойной паракринный регуляторный механизм регенерации эпидермиса с участием IL-1α

Эпидермальный IL-1α как первичный индуктор стимулирует фибробласты дермы производить и секретировать факторы роста кератиноцитов (KGF), гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и гепатоцитов (HGF). Эти факторы, в свою очередь, стимулируют пролиферацию и дифференциацию кератиноцитов эпидермиса.

аутокринных и паракринных регуляторов, ферменты, компоненты внеклеточного матрикса и другие молекулярные структуры, необходимые для регенерации эпидермиса и дермы.

### IL-1α в регенерации эпидермиса

IL-1α прямо не влияет на рост кератиноцитов, но индуцирует этот рост через паракринные регуляторные механизмы с участием фибробластов дермы [18–21]. В ответ на стимуляцию IL-1α фибробласты экспрессируют множество факторов роста, в т.ч. фактор роста кератиноцитов (KGF), необходимый для пролиферации и дифференциации кератиноцитов (рис. 1).

### IL-1α в процессах эпителизации при заживлении ран

IL-1α является активатором восстановления эпидермиса, что было показано на экспериментальных моделях заживления ран. Механизм действия IL-1α в основном связан с изложенным выше паракринным регуляторным механизмом, т.к. антагонист рецептора интерлейкина-1 и антитела, нейтрализующие действие IL-1α и IL-1β, подавляли образование фактора роста кератиноцитов KGF и связанную с этим пролиферацию кератиноцитов в эксперименте [19].

Кроме этого, IL-1α драматически ускоряет миграцию кератиноцитов на матриксе коллагена I типа [22] и подавляет экспрессию фибробластами фактора роста соединительной ткани (CTGF), ответственного за образование фиброзной ткани в процессе заживления ран [23]. В целом эти данные свидетельствуют о том, что **IL-1α необходим для успешной эпителизации ран, а недостаточное действие IL-1α, помимо замедленной эпителизации, может приводить к образованию рубцов.**

### IL-1 $\alpha$ в образовании компонентов внеклеточного матрикса

В ответ на стимуляцию IL-1 $\alpha$  фибробласты производят проколлаген I и III типа [24–27], тропоэластин [28] и глюкозаминогликаны, в т.ч. гиалуроновую кислоту [25, 26].

### IL-1 $\alpha$ в регуляции баланса коллагена в коже

IL-1 $\alpha$  участвует в тонкой регуляции баланса синтеза и деградации коллагена I типа, на долю которого приходится до 90% сухой массы кожи. В высоких дозах IL-1 $\alpha$  поддерживает как синтез нового коллагена, так и деградацию старого, а в малых дозах IL-1 $\alpha$  сдвигает баланс в сторону преимущественно пополнения коллагена в коже.

Сдвиг баланса связан с тем, что только в диапазоне малых доз IL-1 $\alpha$  драматически увеличивает продукцию тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP), запрещающего деградацию коллагена металлопротеиназами дермы [24]. Следует отметить, что IL-1 $\beta$ , другой член семейства интерлейкина-1, не обладает подобным свойством и не может быть использован в технологиях, направленных на увеличение коллагена в коже.

### IL-1 $\alpha$ и старение кожи

Процесс старения прогрессивно выводит кожу из-под регуляции IL-1 $\alpha$ . Максимальная постоянная продукция IL-1 $\alpha$  кератиноцитами наблюдается в первые 20 лет жизни, а эта продукция прогрессивно снижается до наименьших значений у лиц после 70 [29]. Стимулируемая продукция IL-1 $\alpha$  также падает с возрастом [30], что свидетельствует о вызванном старением дефиците регуляции кожи IL-1 $\alpha$ .

Этот дефицит может быть одной из причин возрастных изменений в коже, таких как уменьшение

способности к заживлению и потеря коллагена [31]. По мнению некоторых авторов, этот возрастной дефицит также может вносить вклад в повышенную восприимчивость кожи к инфекциям и новообразованиям [32]. Напротив, использование средств, уменьшающих возрастной дефицит IL-1 $\alpha$ , может быть полезным для восстановления функций кожи. Это иллюстрирует рис. 2, на котором показана возможность увеличения коллагена и эластина в стареющей коже в курсе применения наружной пептидной композиции, содержащей рекомбинантный человеческий интерлейкин-1 $\alpha$  (Dermatopietin®).

## ПЕРСПЕКТИВЫ IL-1 $\alpha$ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

IL-1 $\alpha$  является мастер-регулятором, воздействующим на множество процессов в коже, включая регенерацию эпидермиса и синтез компонентов внеклеточного матрикса дермы. Использование IL-1 $\alpha$  в малых дозах в качестве активного ингредиента в дерматокосметологии является многообещающим подходом для улучшения способности кожи к регенерации, особенно при дефиците собственной биологической активности IL-1 $\alpha$ , связанном с возрастными изменениями кожи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity* 2013; 39(6): 1003–1018.
2. Luger T.A., Stadler B.M., Katz S.I., Oppenheim J.J. Epidermal cell (keratinocyte)-derived thymocyte-activating factor (ETAF). *J Immunol* 1981; 127(4): 1493–1498.

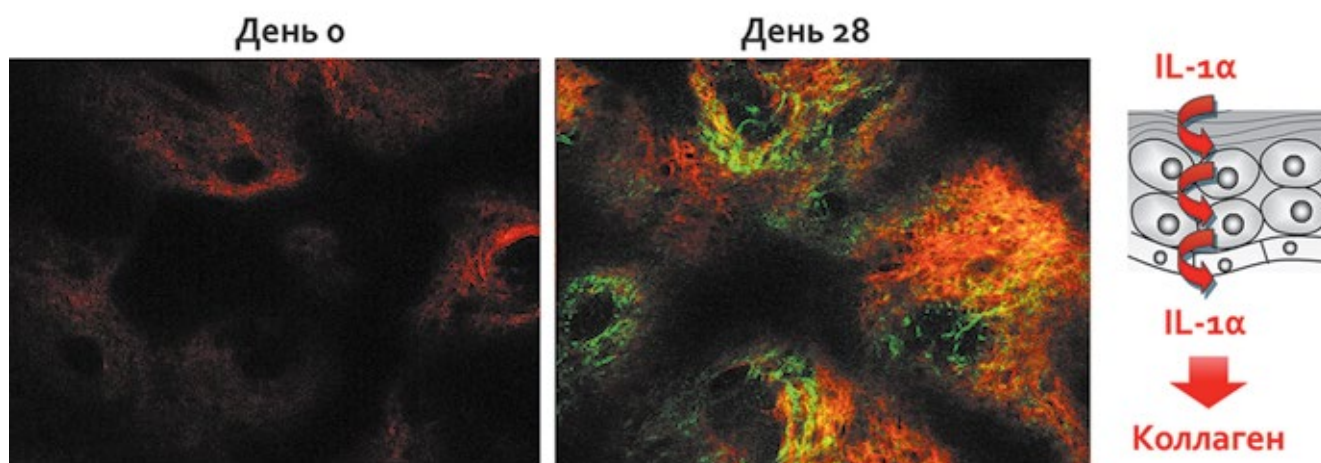


Рис. 2. Эффект IL-1 $\alpha$  в составе пептидной композиции Dermatopietin® на баланс коллагена и эластина в коже

IL-1 $\alpha$  (0,000015%) наносили в виде геля на кожу предплечья 63-летнего мужчины-волонтера в течение 28 дней, один раз в день. Изображение дермы на глубине 80 мкм (вид кожи сверху) получено методом двухфотонной лазерной флуоресцентной микроскопии (Nerotar Ltd., Финляндия) до (день 0) и после (день 28-й) использования геля. Волокна коллагена выделены красным цветом, а эластина — зеленым. Видно, что IL-1 $\alpha$  существенно увеличил уровни коллагена и эластина в дерме, причем вновь образованный коллаген и эластин организованы в регулярную структуру.

3. Sauder D.N., Carter C.S., Katz S.I., Oppenheim J.J. Epidermal cell production of thymocyte activating factor (ETAF). *J Invest Dermatol* 1982; 79(1): 34–39.
4. Kupper T.S., Ballard D.W., Chua A.O., McGuire J.S., Flood P.M., Horowitz M.C., Langdon R., Lightfoot L., Gubler U. Human keratinocytes contain mRNA indistinguishable from monocyte interleukin-1 alpha and beta mRNA. Keratinocyte epidermal cell-derived thymocyte-activating factor is identical to interleukin-1. *J Exp Med* 1986; 164(6): 2095–2100.
5. Gahring L.C., Buckley A., Daynes R.A. Presence of epidermal-derived thymocyte activating factor/interleukin-1 in normal human stratum corneum. *J Clin Invest* 1985; 76(4): 1585–1591.
6. Hauser C., Saurat J.H., Schmitt A., Jaunin F., Dayer J.M. Interleukin-1 is present in normal human epidermis. *J Immunol* 1986; 136(9): 3317–3323.
7. Schmitt A., Hauser C., Jaunin F., Dayer J.M., Saurat J.H. Normal epidermis contains high amounts of natural tissue IL-1 biochemical analysis by HPLC identifies a MW approximately 17 Kd form with a pH 5.7 and a MW approximately 30 Kd form. *Lymphokine Res* 1986; 5(2): 105–118.
8. Sato K., Sato F. Interleukin-1 alpha in human sweat is functionally active and derived from the eccrine sweat gland. *Am J Physiol* 1994; 266 (3 Pt 2): R950–959.
9. Kimura H., Suzui M., Nagao F., Matsumoto K. Highly sensitive determination of plasma cytokines by time-resolved fluoroimmunoassay; effect of bicycle exercise on plasma level of interleukin-1 alpha (IL-1 alpha), tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), and interferon gamma (IFN gamma). *Anal Sci* 2001; 17(5): 593–597.
10. Veltri S., Smith J.W. Interleukin-1 trials in cancer patients: A review of the toxicity, antitumor, and hematopoietic effects. *Stem Cells* 1996; 14: 164–176.
11. Kupper T.S., Chua A.O., Flood P., McGuire J., Gubler U. Interleukin-1 gene expression in cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet irradiation. *J Clin Invest* 1987; 80(2): 430–436.
12. Chung J.H., Youn S.H., Koh W.S., Eun H.C., Cho K.H., Park K.C., Youn J.I. Ultraviolet B irradiation-enhanced interleukin (IL)-6 production and mRNA expression are mediated by IL-1 alpha in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1996; 106(4): 715–720.
13. Jeong S.K., Ko J.Y., Seo J.T., Ahn S.K., Lee C.W., Lee S.H. Stimulation of epidermal calcium gradient loss and increase in TNF-alpha and IL-1 alpha expressions by glycolic acid in murine epidermis. *Exp Dermatol* 2005; 14(8): 571–579.
14. Lee R.T., Briggs W.H., Cheng G.C., Rossiter H.B., Libby P., Kupper T. Mechanical deformation promotes secretion of IL-1 alpha and IL-1 receptor antagonist. *J Immunol* 1997; 159(10): 5084–5088.
15. Lee SW, Morhenn VB, Ilnicka M, Eugui EM, Allison AC. Autocrine stimulation of interleukin-1 alpha and transforming growth factor alpha production in human keratinocytes and its antagonism by glucocorticoids. *J Invest Dermatol* 1991; 97(1):106–110.
16. Blanton R.A., Kupper T.S., McDougall J.K., Dower S. Regulation of interleukin-1 and its receptor in human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(4): 1273–1277.
17. Sims J.E., Gayle M.A., Slack J.L., Alderson M.R., Bird T.A., Giri J.G., Colotta F., Re F., Mantovani A., Shanebeck K., et al. Interleukin-1 signaling occurs exclusively via the type I receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(13): 6155–6159.
18. Maas-Szabowski N., Shimotoyodome A., Fusenig N.E. Keratinocyte growth regulation in fibroblast cocultures via a double paracrine mechanism. *J Cell Sci* 1999; 112 (Pt 12): 1843–1853.
19. Maas-Szabowski N., Stark H.J., Fusenig N.E. Keratinocyte growth regulation in defined organotypic cultures through IL-1-induced keratinocyte growth factor expression in resting fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2000; 114(6): 1075–1084.
20. Szabowski A., Maas-Szabowski N., Andrecht S., Kolbus A., Schorpp-Kistner M., Fusenig N.E., Angel P. c-Jun and JunB antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin. *Cell* 2000; 103(5): 745–755.
21. Werner S., Smola H. Paracrine regulation of keratinocyte proliferation and differentiation. *Trends Cell Biol* 2001; 11(4): 143–146.
22. Chen J.D., Lapiere J.C., Sauder D.N., Peavey C., Woodley D.T. Interleukin-1 alpha stimulates keratinocyte migration through an epidermal growth factor/transforming growth factor-alpha-independent pathway. *J Invest Dermatol* 1995; 104(5): 729–733.
23. Nowinski D., Höijer P., Engstrand T., Rubin K., Gerdin B., Ivarsson M. Keratinocytes inhibit expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vitro by an interleukin-1 alpha-dependent mechanism. *J Invest Dermatol* 2002; 119(2): 449–455.
24. Postlethwaite A.E., Raghov R., Stricklin G.P., Poppleton H., Seyer J.M., Kang A.H. Modulation of fibroblast functions by interleukin-1: Increased steady-state accumulation of type I procollagen messenger RNAs and stimulation of other functions but not chemotaxis by human recombinant interleukin-1 alpha and beta. *J Cell Biol* 1988; 106(2): 311–318.
25. Postlethwaite A.E., Smith G.N., Lachman L.B., Endres R.O., Poppleton H.M., Hasty K.A., Seyer J.M., Kang A.H. Stimulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human dermal fibroblasts by interleukin-1. Induction of hyaluronic acid synthesis by natural and recombinant interleukin-1s and synthetic interleukin-1 beta peptide 163–171. *J Clin Invest* 1989; 83(2): 629–636.
26. Duncan M.R., Berman B. Differential regulation of collagen, glycosaminoglycan, fibronectin, and collagenase activity production in cultured human adult dermal fibroblasts by interleukin-1 alpha and beta and tumor necrosis factor-alpha and beta. *J Invest Dermatol* 1989; 92(5): 699–706.
27. Mauviel A., Heino J., Kähäri V.M., Hartmann D.J., Loyau G., Pujol J.P., Vuorio E. Comparative effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on collagen production and corresponding procollagen mRNA levels in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1991; 96(2): 243–249.
28. Werth V.P., Williams K.J., Fisher E.A., Bashir M., Rosenbloom J., Shi X. UVB irradiation alters cellular responses to cytokines: Role in extracellular matrix gene expression. *J Invest Dermatol* 1997; 108(3): 290–294.
29. Sauder D.N., Stanulis-Praeger B.M., Gilchrist B.A. Autocrine growth stimulation of human keratinocytes by epidermal cell-derived thymocyte-activating factor: Implications for skin aging. *Arch Dermatol Res* 1988; 80(2): 71–76.
30. Suh D.H., Youn J.I., Eun H.C. Effects of 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate [corrected] and sodium lauryl sulfate on the production and expression of cytokines and proto-oncogenes in photoaged and intrinsically aged human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001; 117(5): 1225–1233.
31. Gilchrist B.A., Garmyn M., Yaar M. Aging and photoaging affect gene expression in cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol* 1994; 130(1): 82–86.
32. Sauder D.N. Effect of age on epidermal immune function. *Clin Geriatr Med* 1989; 5(1): 149–160.