

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 612.398.145

DOI 10.17816/pmj35399-105

МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОТАКСИЧЕСКИЙ ПРОТЕИН-1 В ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

К.А. Колотов^{1}, П.Г. Распутин²*

¹Северная клиническая больница скорой медицинской помощи,

²Кировский государственный медицинский университет, Россия

MONOCYTIC CHEMOTACTIC PROTEIN-1 IN PHYSIOLOGY AND MEDICINE (REVIEW OF LITERATURE)

K.A. Kolotov^{1}, P.G. Rasputin²*

¹Southern Clinical Emergency Hospital,

²Kirov State Medical University, Russian Federation

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 – цитокин, относящийся к группе хемокинов. Является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих, а также Т-клеток памяти и дендритных клеток, к фокусам воспаления и продуцируется при повреждении тканей или внедрении инфекции. MCP-1 преимущественно секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. Клиническое значение MCP-1 заключается в участии в патогенезе ряда заболеваний, в частности псориаза, ревматоидного артрита, атеросклероза. MCP-1 вовлекается в процессы развития заболеваний центральной нервной системы, которые характеризуются нейрональной дегенерацией. Кроме того, данный цитокин играет значительную роль в сосудистых осложнениях сахарного диабета 2-го типа и в формировании резистентности к инсулину при ожирении.

Ключевые слова. Моноцитарный хемотаксический протеин-1, хемокины, физиология, медицина.

Monocytic chemotactic protein-1-cytokine, attributed to the group of chemokins, is the most powerful factor of monocyte chemotaxis in the body of mammals as well as memory T-cells and dendrite cells to inflammatory foci and is produced upon tissue damages or infection introduced. MCP-1 is mainly secreted by monocytes, macrophages and dendrite cells. Clinical significance of MCP-1 consists in participation of some diseases in pathogenesis: psoriasis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis. MCP-1 is involved into the processes of developing central nervous system diseases, which are characterized by neuronal degeneration. Besides, this cytokine plays a significant role in vascular complications of type 2 diabetes mellitus and formation of obesity insulin resistance.

Key words. Monocytic chemotactic protein-1, chemokins, physiology, medicine.

© Колотов К.А., Распутин П.Г., 2018

тел. +7 8332 25 42 00

e-mail: sgkb@medkirov.ru

[Колотов К.А. (контактное лицо) – кандидат медицинских наук, врач-невролог неврологического отделения; Распутин П.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии].

В настоящей статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной моноцитарному хемотаксическому протеину-1: дефиниции, значение в нормальной и патологической физиологии.

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (monocyte chemoattractant protein 1), моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор (MCP-1/MCAF) или CCL2 (C-C motif ligand 2) – цитокин, относящийся к группе CC-хемокинов (β -хемокинов). Является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих, а также Т-клеток памяти и дендритных клеток, к фокусам воспаления и продуцируется при повреждении тканей или внедрении инфекции [4, 50]. Получен впервые в 1989 г. из линий опухолевых клеток [33, 49].

Как известно, хемокины (англ. chemokines) представляют собой семейство небольших цитокинов, секретируемых клетками позвоночных. Их объединяет небольшой размер (от 8 до 10 кДа) и наличие четырех консервативных цистеинов, являющихся ключевыми аминокислотами, определяющими трехмерную структуру белка. Хемокины способны вызывать хемотаксис чувствительных к ним клеток (отсюда их название хемотаксические цитокины, сокращенно хемокины). Одна группа хемокинов (например интерлейкин-8) является провоспалительными цитокинами и стимулирует миграцию иммунных клеток к месту инфицирования. Другая группа функционирует в нормальном гомеостазе и контролирует миграцию клеток в процессе жизнедеятельности и развития тканей организма в норме.

В геноме человека CCL2 и многие другие CC-хемокины находятся на хромосоме 17 (17q11.2-в21.1) [16, 33]. MCP-1 имеет молекулярную массу в негликозилированной

форме 8685 Да. В процессе гликозилирования масса молекулы может возрасти до 15 кДа, при этом ее лиганд-потенциал несколько уменьшается. Предшественник белка CCL2 содержит сигнальный пептид из 23 аминокислот. В свою очередь, зрелый CCL2 составляют 76 аминокислот [6, 32].

MCP-1 преимущественно секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. Основным индуктором гена CCL2 является тромбоцитарный фактор роста. Источником синтеза MCP-1 также может быть широкий ряд клеток: фибробласты, эндотелиоциты, лейомиоциты, поперечнополосатые мышечные волокна, кардиомиоциты, кортикальные эпителиоциты почки, кератиноциты, кишечинальные эпителиоциты, клетки мезангия, остеобласты, адипоциты печени, хондроциты, меланоциты, лютеальные клетки, мезотелиоциты, клетки стромы костного мозга, астроциты, опухолевые клетки (глиомы, гистиоцитомы и др.) [1, 5, 20, 50].

На клеточной поверхности выделяют два вида рецепторов, которые связывают CCL2 – CCR2 и CCR4. Результат активации рецептора MCP-1 может быть как проинфламаторным (опосредован антигенпрезентирующими и Т-клетками), так и антиинфламаторным (опосредован регуляторными Т-клетками) [50].

Наиболее изученным является процесс транспорта моноцитов из костного мозга в фокусы воспаления под влиянием CCL2-хемотаксиса. Трафик клеток направлен всегда по градиенту нарастания концентрации хемокина. MCP-1 увеличивает хемотаксическую активность моноцитов и базофилов, однако он не привлекает в очаг воспаления нейтрофилы и эозинофилы. После удаления N-концевого остатка MCP-1 перестает действовать на базофилы и становится хемоаттрактантом для эозинофилов. Базофилы

и тучные клетки, которые взаимодействуют с CCL2, высвобождают свои гранулы в межклеточное пространство. Данный эффект может также потенцироваться предварительным воздействием интерлейкина-3 (IL-3) или других цитокинов [5, 27]. MCP-1 повышает противоопухолевую активность моноцитов и необходим для формирования гранул.

CCL2 обнаруживается в местах прорезывания зубов и деструкции костной ткани. Предполагается, что он принимает участие в дифференцировке остеокластов человека [12, 27, 34, 46, 48].

MCP-1 также экспрессируется нейронами, астроцитами и микроглией. Экспрессия CCL2 в нейронах выявляется главным образом в коре полушарий большого мозга, бледном шаре (часть *nucleus lentiformis*), гиппокампе, паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса, черном веществе (*substantia nigra*), ядрах лицевого нерва, моторном и спинномозговом ядрах тройничного нерва, клетках Пуркинье в мозжечке [13].

Клиническое значение MCP-1 заключается, в частности, в участии в патогенезе некоторых заболеваний, характеризующихся моноцитарными инфильтратами: псориаз, ревматоидный артрит и атеросклероз [2, 15, 18, 29, 42, 46].

Использование анти-CCL2 антител в модели гломерулонефрита уменьшает инфильтрацию макрофагами и Т-лимфоцитами, а также снижает образование «полудуний», рубцевание и нарушение функции почек [14, 17, 44].

MCP-1 вовлечен в нейровоспалительные процессы, имеющие место при различных заболеваниях центральной нервной системы, которые характеризуются нейрональной дегенерацией [5, 43]. Экспрессия CCL2 в глияльных клетках возрастает при эпилепсии

[13], ишемии мозговой ткани [26], болезни Альцгеймера [22], экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) [38] и черепно-мозговых травмах [41].

Установлено, что MCP-1 играет значительную роль в сосудистых осложнениях сахарного диабета 2-го типа [28, 40] и в формировании резистентности к инсулину при ожирении [8, 24, 36]. CCL2 уменьшает действие инсулина на поперечнополосатую мышечную ткань в дозах, аналогичных его физиологической концентрации в плазме крови (около 200 пг/мл), и понижает стимулированное инсулином поглощение глюкозы в мышечных волокнах [39].

Помимо перечисленных заболеваний, выявлено, что MCP-1 принимает участие в онкогенезе [9, 15, 23, 25], патогенезе бронхиальной астмы [20], СПИДа [37, 45], туберкулеза [19], ишемической болезни сердца [8, 11, 30, 32], фиброза печени [3, 21, 35].

В эксперименте терапия мелатонином пожилых мышей-самцов с воспалением печени, связанным с возрастом, снижала экспрессию MCP-1, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и ряда других цитокинов. Наличием экзогенного мелатонина удалось уменьшить воспаление [10].

Доступны тест-системы для выявления CCL2 (ИФА). Концентрация в сыворотке крови человека в норме – 228–475 пг/мл.

Таким образом, MCP-1 широко вовлечен в физиологические (прорезывание зубов, ноцицепция, ангиогенез и др.) и патофизиологические процессы в организме, участвуя в патогенезе ряда заболеваний. Актуальным является исследование MCP-1 при изучении механизмов развития других патологических процессов, а также в связи с морфологией иммунных и жизненно важных органов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Конович Е.А., Шифроких К.Е., Шатина М.В., Халиф И.Л. Факторы роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокины (MCP-1, MIP-1 β) в толстой кишке при тяжелой форме язвенного колита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2016; 26 (5): 74–81.
2. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. Саратовский научно-медицинский журнал 2010; 6 (4): 786–790.
3. Огарков О.Б., Костюнин К.Ю., Гутникова М.Ю., Цинзерлинг В.А. Влияние полиморфизма –2518 A/G гена моноцитарного хемотаксического белка 1 типа (MCP-1) на морфологические проявления хронического гастрита. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина 2009; 2: 48–53.
4. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3 (2): 16–23.
5. Banisadr G., Gosselin R.D., Mechighel P., Kitabgi P., Rostène W., Parsadaniantz S.M. Highly regionalized neuronal expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in rat brain: evidence for its colocalization with neurotransmitters and neuropeptides. The Journal of Comparative Neurology 2005; 489 (3): 275–292.
6. Bielinski S.J., Pankow J.S., Miller M.B., Hopkins P.N., Eckfeldt J.H., Hixson J., Liu Y., Register T., Myers R.H., Arnett D.K. Circulating MCP-1 levels shows linkage to chemokine receptor gene cluster on chromosome 3: the NHLBI family heart study follow-up examination. Genes and Immunity 2007; 8 (8): 684–690.
7. Carr M.W., Roth S.J., Luther E., Rose S.S., Springer T.A. Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1994; 91 (9): 3652–3656.
8. Chandrakala A.N., Sukul D., Selvarajan K., Sai-Sudhakar C., Sun B., Parthasarathy S. Induction of brain natriuretic peptide and monocyte chemotactic protein-1 gene expression by oxidized low-density lipoprotein: relevance to ischemic heart failure. American Journal of Physiology. Cell Physiology 2012; 302 (1): 165–177.
9. Craig M.J., Loberg R.D. CCL2 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) in cancer bone metastases. Cancer Metastasis Reviews 2006; 25 (4): 611–619.
10. Cuesta S., Kireev R., Forman K., Garcia C., Escames G., Ariznavarreta C., Vara E., Tresguerres J.A. Melatonin improves inflammation processes in liver of senescence-accelerated prone male mice (SAMP8). Experimental Gerontology 2010; 45 (12): 950–956.
11. Eiras S., Cacina C., Kabraman O.T., Aydogan H.Y., Cakmakoglu B., Kurt O., Can A., Uyar M. Relationship between epicardial adipose tissue adipocyte size and MCP-1 expression. Cytokine 2010; 51 (2): 207–212.
12. Eraltan H., Salgado-Somoza A., Juanatey J.R.G., Teixeira-Fernández E., Couso E., Garcia-Caballero T., Sierra J. MCP-1 and CCR2 gene variants and the risk for osteoporosis and osteopenia. Genetic Testing and Molecular Biomarkers 2012; 16 (4): 229–233.
13. Fabene P.F., Bramanti P., Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy. Journal of neuroimmunology 2010; 224 (12): 22–27.
14. Fuentes Y., Hernández A.M., García-Roca P., Medeiros M., Valverde S., Velásquez-Jones L.F., Sosa G., Duarte-Durán U.O., Ortiz L., Maldonado R., Faugier E., Ramón-García G. Urinary MCP-1/creatinine in Henoch-Schönlein purpura and its relationship with nephritis. Pediatric Nephrology 2014; 29 (6): 1047–1052.

15. Furukawa S., Soeda S., Watanabe T., Nishiyama H., Fujimori K., Kiko Y., Suzuki O., Hashimoto Y., Tasaki K., Hojo H., Abe M. MCP-1 promotes invasion and adhesion of human ovarian cancer cells. *Anticancer Research* 2013; 33 (11): 4785–4790.
16. Furutani Y., Nomura H., Notake M., Oyamada Y., Fukui T., Yamada M., Larsen C.G., Oppenheim J.J., Matsushima K. Cloning and sequencing of the cDNA for human monocyte chemoattractant and activating factor (MCAF). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1989; 159 (1): 249–255.
17. Gao J., Wei L., Wang L., Ge H., Fu R., Liu X., Wang M., Tian T., Dai Z., Niu D., Wei J., Yu Q., Jin T. Genetic variants of MCP-1 and CCR2 genes and IGA genetic variants of MCP-1 and CCR2 genes and IGA nephropathy risk. *Oncotarget* 2016; 7 (47): 77950–77957.
18. Gerard C., Rollins B.J. Chemokines and disease. *Nature Immunology* 2001; 2 (2): 108–115.
19. Gong T., Yang M., Qi L., Shen M., Du Y. Association of MCP-1 –2518A/G and –362G/C variants and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Infection, Genetics and Evolution* 2013; 20 (3): 1–7.
20. Granata F., Frattini A., Loffredo S., Del Prete A., Sozzani S., Marone G., Triggiani M. Signaling events involved in cytokine and chemokine production induced by secretory phospholipase A2 in human lung macrophages. *European journal of immunology* 2006; 36 (7): 1938–1950.
21. Hellier S., Frodsbam A.J., Hennig B.J., Klenerman P., Knapp S., Ramaley P., Satsangi J., Wright M., Zhang L., Thomas H.C., Thursz M., Hill A.V. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2003; 38 (6): 1468–1476.
22. Hickman S.E., Kboury J. Mechanisms of mononuclear phagocyte recruitment in Alzheimer's disease. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 2010; 9 (2): 168–173.
23. Jin D., Yang J.-P., Hu J.-H., Wang L.-N., Zuo J.-L. MCP-1 stimulates spinal microglia via PI3K/AKT pathway in bone cancer pain. *Brain Research* 2015; 1599 (1): 158–167.
24. Kamei N., Tobe K., Suzuki R., Ohsugi M., Watanabe T., Kubota N., Ohtsuka-Kowatari N., Kumagai K., Sakamoto K., Kobayashi M., Yamauchi T., Ueki K., Oishi Y., Nishimura S., Manabe I., Hashimoto H., Ohnishi Y., Ogata H., Tokuyama K., Tsunoda M., Ide T., Murakami K., Nagai R., Kadowaki T. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *The Journal of biological chemistry* 2006; 281 (36): 26602–26614.
25. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter R.M. Chemokines as mediators of neovascularization. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2008; 28 (11): 1928–1936.
26. Kim J.S., Gautam S.C., Chopp M., Zaloga C., Jones M.L., Ward P.A., Welch K.M. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 after focal cerebral ischemia in the rat. *Journal of Neuroimmunology* 1995; 56 (2): 127–134.
27. Kim M.S., Day C.J., Morrison N.A. MCP-1 is induced by receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280 (16): 16163–16169.
28. Liu Z.H., Chen L.L., Deng X.L., Song H.J., Liao Y.F., Zeng T.S., Zheng J., Li H.Q. Methylation status of CpG sites in the MCP-1 promoter is correlated to serum MCP-1 in Type 2 diabetes.

Journal of Endocrinological Investigation 2012; 35 (6): 585–589.

29. *Maccauro G., Tetè S., Tripodi D., Saggini A., Castellani M.L., Toniato E., Conti P., Conti F., Cianchetti E., Rosati M., Conti C.M., Fulcheri M., Salini V., Caraffa A., Antinolfi P., Frydas S., Torello M., Neri G., Pandolfi F., Theoharides T.C.* Induction of CCL2 (MCP-1) by IL-33 in human umbilical cord mast cells. *European Journal of Inflammation* 2012; 10 (2): 217–226.

30. *Mao B., Zhang J., Zbuo F.* MCP-1-2518A>G polymorphism and myocardial infarction risk: a meta-analysis and meta-regression. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2013; 17 (12): 857–863.

31. *Matsushima K., Oppenheim J.J.* Interleukin 8 and MCAF: novel inflammatory cytokines inducible by IL 1 and TNF. *Cytokine* 1989; 1 (1): 2–13.

32. *McDermott D.H., Yang Q., Kathiresan S., Cupples L.A., Massaro J.M., Keaney J.F., Larson M.G., Vasan R.S., Hirschhorn J.N., O'Donnell C.J., Murphy P.M., Benjamin E.J.* CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112 (8): 1113–1120.

33. *Mebrabian M., Sparkes R.S., Mohandas T., Fogelman A.M., Lusic A.J.* Localization of monocyte chemotactic protein-1 gene (SCYA2) to human chromosome 17q11.2-q21.1. *Genomics* 1991; 9 (1): 200–203.

34. *Morrison N.A., Day C.J., Nicholson G.C.* Dominant negative MCP-1 blocks human osteoclast differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry* 2014; 115 (2): 303–312.

35. *Mühlbauer M., Bosserhoff A.K., Hartmann A., Thasler W.E., Weiss T.S., Herfarth H., Lock G., Schölmerich J., Hellerbrand C.* A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with

hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease. *Gastroenterology* 2003; 125 (4): 1085–1093.

36. *Panee J.* Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* 2012; 60 (1): 1–12.

37. *Ragin A.B., Wu Y., Storey P., Cohen B.A., Edelman R.R., Epstein L.G.* Monocyte chemoattractant protein-1 correlates with subcortical brain injury in HIV infection. *Neurology* 2006; 66 (8): 1255–1257.

38. *Ransohoff R.M., Hamilton T.A., Tani M., Stoler M.H., Shick H.E., Major J.A., Estes M.L., Thomas D.M., Tuohy V.K.* Astrocyte expression of mRNA encoding cytokines IP-10 and JE/MCP-1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *FASEB Journal* 1993; 7 (6): 592–600.

39. *Sell H., Dietze-Schroeder D., Kaiser U., Eckel J.* Monocyte chemotactic protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Endocrinology* 2006; 147 (5): 2458–2467.

40. *Sell H., Eckel J.* Monocyte chemotactic protein-1 and its role in insulin resistance. *Current Opinion in Lipidology* 2007; 18 (3): 258–262.

41. *Semple B.D., Bye N., Rancan M., Ziebell J.M., Morganti-Kossmann M.C.* Role of CCL2 (MCP-1) in traumatic brain injury (TBI): evidence from severe TBI patients and CCL2^{-/-} mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2010; 30 (4): 769–782.

42. *Sheikine Y., Hansson G.K.* Chemokines and atherosclerosis. *Annals of medicine* 2004; 36 (2): 98–118.

43. *Song G.G., Lee Y.H.* The CTLA-4 and MCP-1 polymorphisms and susceptibility to systemic sclerosis: a meta-analysis. *Immunological Investigations* 2013; 42 (6): 481–492.

44. *Titan S.M., Vieira J.M., Dominguez W.V., Barros R.T., Zatz R., Moreira S.R.S., Pereira A.B.*

Urinary MCP-1 and RBP: independent predictors of renal outcome in macroalbuminuric diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2012; 26 (6): 546–553.

45. *Wabl S.M., Greenwell-Wild T., Hale-Donze H., Moutsopoulos N., Orenstein J.M.* Permissive factors for HIV-1 infection of macrophages. *Journal of Leukocyte Biology* 2000; 68 (3): 303–310.

46. *Xia M., Sui Z.* Recent developments in CCR2 antagonists. *Expert opinion on therapeutic patents* 2009; 19 (3): 295–303.

47. *Xu L.L., Warren M.K., Rose W.L., Gong W., Wang J.M.* Human recombinant monocyte chemotactic protein and other C-C chemokines bind and induce directional migration of dendritic cells in vitro. *Journal of Leukocyte Biology* 1996; 60 (3): 365–371.

48. *Yang X.-W., Wang X.-S., Cheng F.-B., Wang F., Wan L., Huang H.-X.* Elevated CCL2/MCP-1 levels are related to disease severity in postmenopausal osteoporotic patients. *Clinical Laboratory* 2016; 62 (11): 2173–2181.

49. *Yoshimura T., Yubki N., Moore S.K., Appella E., Lerman M.I., Leonard E.J.* Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Full-length cDNA cloning, expression in mitogen-stimulated blood mononuclear leukocytes, and sequence similarity to mouse competence gene JE. *FEBS letters* 1989; 244 (2): 487–493.

50. *Yoshimura T., Leonard E.J.* Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1991; 305: 47–56.

Материал поступил в редакцию 1.04.2018