Туршилтын хулганад үүсгэсэн харшлын загварт CpG ДНХ эмчилгээг туршсан судалгааны тойм

Г.Ням-Очир[1], Ч.Гансүх[2], Б.Өлзийсайхан[3], Г.Цолмонцэцэг[4], Л.Энхсайхан[5]

[1]АШУУИС, Сувилахуйн сургууль, Анагаахын суурь шинжлэх ухааны тэнхим
[2,3]АШУУИС, Био-Анагаахын сургууль, Дархлаа судлалын тэнхим
[4]Баянгол дүүргийн Эрүүл мэндийн төв, Хүүхдийн эмнэлэг
[5]Монгол улсын Засгийн газар, Эрүүл мэндийн яам
Цахим хаяг: nyamochir@mnums.edu.mn, Утас: 88084593

Түлхүүр үг:

Харшлын ринит
CpG-ODNs
(oligodeoxynucleotides)
Гуурсан хоолойн багтраа

Товч утга: Харшлын шалтгаант өвчлөл дэлхийн хүн амын дунд улам бүр өсөн нэмэгдэж байгаа бөгөөд нь гуурсан хоолойн багтраа, харшлын ринит, конъюктивит, дерматит зэрэг олон хэлбэртэй байдаг. Харшлын өвчний үед бие махбодод дархлааны Th1 хамааралт хариу урвал дарангуйлагдаж, Th2 эсийн оролцоот хариу урвал идэвхждэг. CpG (Cytosine phosphate Guanine) ДНХ-ийг харшлын өвчний эмчилгээнд хэрэглэхэд Th1 хамааралт урвал идэвхжин, Th2 хамааралт урвал дарангуйлагдаж, В эсээс IgE нийлэгжил буурдаг. CpG ДНХ нь тодорхой дараалалд агуулагдах метилжээгүй цитозин, гуаниний динуклеотид агуулсан ДНХ-ийн богино молекулууд юм. Харшлын ринит, гуурсан хоолойн багтраа өвчний үед хийгдсэн CpG ДНХ эмчилгээний үр нөлөөг тодорхойлох зорилго дэвшүүлэн эрдэм шинжилгээний бүтээлүүдэд хийж дүн шинжилгээ хийн үзэхэд CpG ДНХ эмчилгээ нь харшлын өвчний эмгэг жамын эмчилгээнд чухал үр нөлөөтэй, болох нь харагдаж байна.

Үндэслэл: Харшлын шалтгаант өвчин нь гуурсан хоолойн багтраа, харшлын ринит, конъюктивит, дерматит зэрэг олон хэлбэртэй байдаг. ДЭМБ-ын (Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага) тооцоолсноор 2012 оны байдлаар дэлхийн дээр 400 сая хүн харшлын ринитээр өвчилж, 300 сая гаруй хүн астма өвчнөөр шаналж байгаа бөгөөд энэ тоо 2025 он гэхэд 400 сая болж нэмэгдэх төлөвтэй байна.[1]

Харшлын өвчний үед бие махбодод дархлааны Th1 хамааралт хариу урвал дарангуйлагдаж, Th2 эсийн оролцоот хариу урвал идэвхжин, В эсээс IgE нийлэгжих нь ихсэж, эмнэлзүйн шинжүүд илэрдэг. Харин CpG ДНХ-ийг хэрэглэхэд Th1 хамааралт урвал идэвхжин, Th2 хамааралт урвал дарангуйлагдаж, В эсээс IgE нийлэгжил буурдаг тухай хэвлэлийн материалуудад тэмдэглэсэн байдаг. CpG ДНХ нь тодорхой ДНХ-ийн дараалалд агуулагдах метилжээгүй цитозин, гуаниний динуклеотид агуулсан ДНХ-ийн богино молекулууд юм. Эмгэгтөрөгчид илрэх CpG ДНХ хэмээх бүтцийг дархлааны эсийн TLR9 рецептор таньж холбогддог.[2]

TLR9-ээр дамжин өрнөх өвөрмөц бус дархлааны хариу урвал нь Th1 хамааралт эсийн дархлааны урвалыг маш хүчтэй эрчимжүүлэн антиген өвөрмөц эсрэгбиеийн нийлэгжил, өвөрмөц CD8+T эсийг өдөөдөг.[3]

Харшил, гуурсан хоолойн багтрааны үед хучуур эсийн доор фиброз, сорвижилт өөрчлөлт, коллаген ширхгийн хуримтлал нь өвчнийг хүндрүүлэх, архагшуулах нэг хүчин зүйл болдог. TGFβ (Transforming growth factor) цитокин нь Т зохицуулагч (Т reg) эсээс ялгардаг бөгөөд харшил, гуурсан хоолойн багтрааны үед Th2 эсийн үйл ажиллагааг зохицуулдаг.[4,5]

Харшлын өвчний үед CpG ДНХ эмчилгээг туршин үр дүнг тооцсон тухай олон тооны эрдэм шинжилгээний бүтээлүүд бий бөгөөд түүний эмчилгээний гол үр нөлөөг үнэлэх шаардлагатай юм.

Зорилго: Харшлын ринит, гуурсан хоолойн багтраа өвчний үеийн CpG ДНХ эмчилгээний үр нөлөөг үнэлэх.

Зорилт:

1. Харшлын эмчилгээнд CpG ДНХ хэрэглэсэн тухай эрдэм шинжилгээний бүтээлүүдийг тоймлох.
2. Эрдэм шинжилгээний бүтээлүүдэд дүн шинжилгээ хийх.

Арга, аргачлал: Анагаахын үндэсний номын сангийн NLM (National library of medicine) *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/* цахим хаягт хандан "CpG treatment, CpG-ODNs, allergic rhinitis, asthma murine model" гэх мэт түлхүүр үсгийг ашиглан хайлтын илэрцээс дэвшүүлсэн зорилготой илүү холбогдолтой, 2000 оноос хойш хэвлэгдсэн 10 гаруй эрдэм шинжилгээний бүтээлүүдийг түүвэрлэн авч тоймлов. Эрдэм шинжилгээний бүтээлүүдэд дүн шинжилгээ хийж харшлын өвчний үе дэх CpG ДНХ эмчилгээний үр нөлөөг үнэлэв.

Үр дүн, хэлцэмж: Цахим хаяг дах "CpG treatment, allergic rhinitis" хайлтанд тус бүр 6000 гаруй, "asthma murine model" хайлтанд 4000 гаруй, "CpG-ODNs" хайлтанд 200 гаруй бүтээлүүд илэрч байна. Үүнээс түүвэрлэн авсан эрдэм шинжилгээний бүтээлүүлэд харшлын өвчний үеийн CpG ДНХ эмчилгээний үр нөлөөг дараах байдлаар тодорхойлсон байна.

Туршилтын хулганад (BALB/C) OVA (Ovalbumin)-аар үүсгэгдсэн харшлын эмгэг загварт CpG ДНХ-ийн ODNs (oligodeoxynucleotides) хэлбэрийг хэрэглэхэд Th2 хамааралт урвал саарч байсан тухай тэмдэглэсэн байна.[7]

In vitro судалгаагаар CpG ДНХ-ийн ODNs хэлбэр нь В лимфоцит эсийн T-bet-ийг идэвхжүүлж, В эсээс IgE нийлэгжихийг Т эсээс хамааралгүйгээр саатуулж байжээ. TLR9-өөр өдөөгдөх энэ урвал цаашдаа Th1-ийг идэвхжүүлэн IFNγ, IL-12 зэрэг цитокины ялгарлыг нэмэгдүүлэн, Th1 хэв шинжийн IgG2a эсрэгбиеийн нийлэгжлийг ихэсгэдэг байна.[7]

Мөн CpG ДНХ-ийн ODNs хэлбэрээр эмчилгээ хийхэд Гоблетийн эсийн гиперплазийг бууруулж, шүүрэл ялгаралтыг багассанаар харшлын үеийн хурц үрэвслийн урвалыг дарангуйлсан байна.[8]

CpG ДНХ-ээр эмчилсэн хулганад хучуур эсийн доорх коллаген ширхгийн хуримтлал 40%-иар буурч буй үр дүн илэрсэн бөгөөд энэ нь гуурсан хоолойн багтраа, харшлын үед хучуур эсийн доорх фиброзыг бууруулдаг гэж дүгнэхэд хүргэсэн байна.[9]

CpG-ODNs-г хамрын дусаалга хэлбэрээр хэрэглэхэд амьсгалын доод замын TSLP (Thymic stromal lymphopoietin)-г бууруулан, Th2 хамааралт цитокины түвшин, гуурсан хоолойн шингэн дэх эозинофилийн эзлэх хувь, IL-4 ба IL-5 концентраци, ийлдсийн OVA өвөрмөц IgE, гуурсан хоолой орчмын үрэвслийн зэрэг болон эмнэлзүйн шинжүүдийг мэдэгдэхүйц бууруулсан байна.[10]

Харшлын ринит ба гуурсан хойлойн багтраа хавсарсан хам шинж (CARAS- Combined allergic rhinitis and asthma syndrome)-ийн үед CpG-ODNs-г глюкокортикойд эмчилгээтэй хавсарч хэрэглэх нь дангаар хэрэглэснээс илүү үр дүнтэй болох нь тогтоогдсон байна.[11]

Дээрх судалгаануудаас харахад CpG ДНХ-г ашиглан харшлын эмчилгээ, урьдчилан сэргийлэлтийн менежментэд чухал үр нөлөөтэй эм бэлдмэл гарган авах боломж харагдаж байгаа бөгөөд энэ чиглэлийн судалгааны ажлыг цаашид нарийвлан хийх шаардлагатайг харуулж байна.

Дүгнэлт:

1. Харшлын өвчний үед CpG ДНХ эмчилгээг туршин үр дүнг тооцох судалгааны ажлууд эрчимтэй явагдаж байна.
2. CpG ДНХ-ийн ODNs хэлбэр нь харшлын өвчний эмгэг жамын эмчилгээнд чухал үр нөлөөтэй болох нь харагдаж байна.

Ном зүй:

1. *Pawankar R, Canonica GW, ST Holgate ST, Lockey RF, Blaiss M. The WAO White Book on Allergy (Update. 2013) p33, 40.*
2. *Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. Nature. 2000 Dec 1; 408(6813):740–5.*
3. *Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. Nat Rev Drug Discov. 2006 Jun; 5(6):471–84.*
4. *Cho JY, Miller M, Baek KJ, Han JW, Nayar J, Lee SY, et al. Inhibition of airway remodeling in IL-5–deficient mice. J Clin Invest. 2004 Feb 15; 113 (4):551–60.*
5. *Nakao A, Miike S, Hatano M, Okumura K, Tokuhisa T, Ra C, et al. Blockade of Transforming Growth Factor □/Smad Signaling in T Cells by Overexpression of Smad7 Enhances Antigen-induced Airway Inflammation and Airway Reactivity.: 8.*
6. *Kline JN, Waldschmidt TJ, Businga TR, Lemish JE, Weinstock JV, Thorne PS, et al. Modulation of airway inflammation by CpG oligodeoxynucleotides in a murine model of asthma. J Immunol Baltim Md 1950. 1998 Mar 15; 160(6):2555–9.*
7. *Liu N, Ohnishi N, Ni L, Akira S, Bacon KB. CpG directly induces T-bet expression and inhibits IgG1 and IgE switching in B cells. Nat Immunol. 2003 Jul; 4(7):687–93.*
8. *Serebrisky D, Teper AA, Huang C-K, Lee S-Y, Zhang T-F, Schofield BH, et al. CpG Oligodeoxynucleotides Can Reverse Th2-Associated Allergic Airway Responses and Alter the B7.1/B7.2 Expression in a Murine Model of Asthma. J Immunol. 2000 Nov 15; 165(10):5906–12.*
9. *Jain VV, Kitagaki K, Businga T, Hussain I, George C, O'Shaughnessy P, et al. CpG-oligodeoxynucleotides inhibit airway remodeling in a murine model of chronic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002 Dec; 110(6):867–72.*
10. *Li H, Chen Z, Liu H, Ye J, Zou X, Wang Y, et al. Treatment of allergic rhinitis with CpG oligodeoxynucleotides alleviates the lower airway outcomes of combined allergic rhinitis and asthma syndrome via a mechanism that possibly involves in TSLP. Exp Lung Res. 2016 Jul 2; 42(6):322–33.*
11. *Li H, Chen Z, Lin Y, Liu H, Ye J, Zou X, et al. CpG-ODNs and Budesonide Act Synergistically to Improve Allergic Responses in Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome Induced by Chronic Exposure to Ovalbumin by Modulating the TSLP-DC-OX40L Axis. Inflammation. 2018 Aug; 41(4):1304–20.*

Review on experimental study of CpG DNA treatment in murine allergy model

Nyam-Ochir G[1], Gansukh Ch[2], Ulziisaikhan B[3], Tsolmontsetseg G[4], Enkhsaikan L[5]

[1]MNUMS, School of Nursing, Department of Basic medical sciences
[2,3]MNUMS, School of Bio-medicine, Department of Immunology
[4]Bayangol District Health Center, Children's Hospital
[5]Government of Mongolia, Ministry of Health
Email: nyamochir@mnums.edu.mn Tel: 88084593

Allergic diseases are on the rise in the world's population and occur in many types, including bronchial asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis, and dermatitis.
In allergic diseases, the Th1-type immune response is suppressed and the Th2-type response is activated. The use of CpG (Cytosine phosphate Guanine) DNA in the treatment of allergic diseases activates the Th1-type immune response, suppresses the Th2-type immune response, and reduces the production of IgE from B cells. CpG DNA is a short molecule that contains the unmethylated cytosine and guanine dinucleotides in DNA.
To determine the main effects of CpG DNA therapy in allergic rhinitis and bronchial asthma, research articles and analysis have shown that CpG DNA therapy is important in the treatment of allergic diseases.

Keywords: Allergic rhinitis, CpG-ODNs (Oligodeoxynucleotides), bronchial asthma