

Патогенез заболеваний с периодическим лихорадочным синдромом: аутовоспаление и естественный иммунитет

С.А. Аветисян, Т.К. Давтян, Г.С. Акопян

*Кафедры патофизиологии и внутренних болезней №2 ЕРГМУ им. М. Гераци
Исследовательский центр "Арменикум", Ереван, Армения*

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, семейная средиземноморская лихорадка, пирин, естественный иммунный ответ, эндотоксиновая толерантность

Термин "аутовоспалительные заболевания" был введен в литературу недавно с целью классификации группы наследственных воспалительных заболеваний, не характеризующихся образованием высоких титров специфических аутоантител или больших популяций аутоантиген-распознающих Т-лимфоцитов [15]. В настоящее время в группу аутовоспалительных заболеваний входят по крайней мере 6 наследственных периодических синдромов: семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей (TRAPS), гипериммуноглобулин-D-ассоциированный периодический синдром (HIDS), семейная холодовая крапивница (FCU), синдром Мукла-Веллса (MWS), неонатальный мультисистемный воспалительный синдром, или инфантильный, неврологический, кожный, суставной синдром (NOMID или CINCA). Другие наследственные лихорадочные синдромы, например, пиогенный артрит, пиодермогангрена, акне (PAPA) и периодический лихорадочный стоматит, фарингит и аденит (PFAPA), также можно отнести к группе аутовоспалительных заболеваний. Несмотря на специфические фенотипические и генотипические отличия аутовоспалительных заболеваний общими для всех является периодическая лихорадка, боль, артриты, крапивница и, в качестве основного осложнения, амилоидоз. Почти во всех случаях воспалительные приступы сопровождаются выраженным острофазным ответом, нейтрофилией и массивной миграцией эффекторных клеток в очаг воспаления.

ССЛ, или периодическая болезнь, является самым распространенным аутосомно-рецессивным наследственным периодическим лихорадочным синдромом, описанным более 70 лет назад. Она характеризуется периодически возникающими и длящимися 2-3 дня лихорадкой и болью, обусловленными асептическим серозитом, и часто осложняется вторичным амилоидозом с преимущественным поражением почек [1,3]. Ген MEFV, ответственный за ССЛ, локализован в коротком плече 16-й хромосомы и кодирует белок, содер-

жащий 781 аминокислотный остаток (ако) - пирин, или маренострин [14,20]. Структуру пирина можно условно разделить на 4 части: N-концевой участок, содержащий 90 ако, названный пириновым доменом (Pyrin или PYD, или PAAD), В-блок транскрипционных факторов типа "цинковых пальцев", суперскрученный домен и С-концевой участок, гомологичный рибонуклеопротеину Ro1SSA и геt-трансформирующему фактору (B30.2 или gfr домен). Все без исключения мутации гена MEFV локализованы в С-концевом участке пирина и у больных ССЛ представлены миссенс замещениями аминокислот.

Самым удивительным открытием стала расшифровка доменной организации белков, мутантные варианты которых обуславливали развитие других аутовоспалительных заболеваний. Оказалось, что как ССЛ, так и MWS, FCU, CINCA/NOMID и PAPA обусловлены мутациями в белках, которые либо имеют высокую гомологию с PYD-доменом пирина, либо являются белками, взаимодействующими с PYD-доменами [17]. Так, FCU, MWS и CINCA/NOMID ассоциированы с мутациями гена CIAS1, кодирующего криопирин (из семейства PYD-доменосодержащих белков) [44].

Криопирин аналогично пирину имеет PYD-домен, но вдобавок содержит также специфичный нуклеотид АТФ-связывающий домен (NACHT) и множество tandemных повторов с лейцин-богатыми участками (LRR). Мутации в гене, кодирующем белок, взаимодействующий с пролин-серин-треонин фосфатазой (PSTPIP1), обуславливают развитие PAPA синдрома [51]. Недавно было показано, что PSTPIP1 взаимодействует также с пиринем в составе цитоскелета клеток, но последствия этого взаимодействия остаются неизвестными [42]. По-видимому, пирин и другие PYD-доменосодержащие белки, являются центральными компонентами регуляции воспаления, так как мутации в гене MEFV обуславливают также предрасположенность к другим хроническим воспалительным заболеваниям, например, к болезни Бехчета [48]. Дру-

гие аутовоспалительные заболевания, такие как HIDS и TRAPS обусловлены мутациями, которые не имеют определенной связи с PYD-доменами, однако ассоциированы с регуляцией воспаления. Аутосомнодоминантный TRAPS обусловлен мутациями гена рецептора ФНО- α I типа, а аутосомно-рецессивный HIDS – мутациями гена MVK, кодирующего мевалонокиназу [18, 32]. Мутации в генах, кодирующих NACHT-доменсодержащие белки, обуславливают другие наследственные лихорадочные синдромы, не входящие в группу аутовоспалительных заболеваний. Эти белки отличаются от PYD-содержащих белков тем, что содержат каспаз-связывающие домены (CARD) вместо пириновых и ассоциированы с развитием семейной болезни Крона, воспалительного кишечного синдрома и синдрома Блау [44]. Ген NOD2, обуславливающий развитие указанных синдромов мутирован в домене NACHT (синдром Блау) или в LRR-доменах (семейная болезнь Крона) [16].

Еще одним удивительным феноменом аутовоспалительных заболеваний является ограниченная тканеспецифическая экспрессия и множественная внутриклеточная локализация PYD-содержащих белков. Эти белки преимущественно экспрессируются в клетках естественной иммунной системы – в моноцитах, макрофагах, гранулоцитах и т.д. Экспрессия пирина ограничивается в лейкоцитах периферической крови, клетках человеческого костного мозга, индуцированных в направлении гранулоцитарной и миелоцитарной дифференцировки, моноцитарных клеточных культурах, эозинофилах и, в различной степени, в моноцитах. В лимфоцитах мРНК MEFV не была выявлена [20]. Криопирин экспрессирован в хондроцитах, моноцитах, макрофагах, гранулоцитах и эозинофилах [5]. Уровень мРНК MEFV повышается при действии провоспалительных медиаторов IFN- γ , TNF- α и бактериальных липополисахаридов (ЛПС) и подавляется воздействием противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, 10 и трансформирующего фактора роста [7]. Индукция мРНК MEFV под влиянием IFN- γ не подавляется блокаторами синтеза белков и, следовательно, MEFV является геном раннего ответа. Интересно, что IFN- α и колхицин, которые с успехом применяются при лечении ССЛ, предотвращая развитие приступов, были наиболее мощными индукторами мРНК MEFV в моноцитах и нейтрофилах.

Первоначально считали, что пирин, аналогично транскрипционным факторам RoRet, имеет ядерную локализацию. Однако дальнейшие исследования показали, что полноразмерный пирин, а также мутантные варианты пирина (при ССЛ) имеют цитоплазматическую локализацию и взаимодействуют с тубулином, актином и особым белком P/MIP1, регулирующим транспорт и сортировку белков в комплексе Гольджи [6, 26]. Изоформа MEFV-d-2, образующаяся в резуль-

тате альтернативного сплайсинга экзона 2, кодирует протеин размером 570 аа и отличается от пирина тем, что концентрируется в ядре [6]. В человеческих лейкоцитах и синовиальных фибробластах выработка альтернативно сплайсированных форм и полноразмерного пирина индуцируется провоспалительными медиаторами и ЛПС [11]. Кроме полноразмерного пирина и криопирина все другие PYD-доменсодержащие белки имеют ядерную локализацию и являются регуляторами координированной экспрессии генетической информации [23].

Таким образом, за исключением HIDS все другие наследственные периодические воспалительные синдромы, классифицированные в группу аутовоспалительных заболеваний, обусловлены мутациями в генах, кодирующих PYD-домены или домены, ассоциированные с регуляцией воспаления и апоптоза. Все эти домены характеризуются определенной укладкой близлежащих 5-6 α -спиральных полипептидных цепей, конформация которых гомологична укладкам "доменов смерти" или "эффекторных доменов смерти".

Сетевое взаимодействие PYD-доменов и индукция аутовоспаления. Молекулярным механизмом общности фенотипа аутовоспалительных заболеваний является множественность и избыточность внутриклеточных белок-белковых взаимодействий PYD-белков, которые обуславливают индукцию и регуляцию воспаления, апоптоза и естественного иммунного ответа. Функциональная множественность PYD-белков, во-первых, обусловлена мозаичной доменной организацией этих белков, содержащих как "домены смерти" (участки, индукторы апоптоза), участки гомологичные с транскрипционными факторами, так и участки, ответственные за определенную внутриклеточную локализацию [43]. Во-вторых, PYD-белки являются важнейшими регуляторами активности каспаз, цистеиновых протеаз, факторов транскрипции Jun и киназ семейства NF- κ B. Функциональная избыточность PYD-белков обусловлена вовлечением PYD-доменов в разнообразные гомо- и гетеротипичные внутриклеточные белок-белковые взаимодействия, регулирующие интегральный про- или противовоспалительный ответ клеточных популяций естественной иммунной системы [28].

Геном человека кодирует приблизительно 21 PYD-доменсодержащий белок; они функционируют в качестве сенсоров или триггеров адаптивного и/или воспалительного ответа клеток. Все PYD-белки, включая пирин, посредством PYD-PYD гомотипичных взаимодействий способны модулировать функциональную активность трех важных регуляторных белков, таких как ASC (апоптоз-ассоциированный крапчатый блок), про-каспазы-1 и киназный комплекс I κ B [37]. ASC, ключевой регулятор апоптоза, получил свое название

благодаря его способности образовывать цитоплазматические мультипротеиновые агрегаты, предшествующие апоптотической гибели клеток [30]. ASC содержит N-концевой PYD- и C-концевой CARD-домены и функционирует как адапторный белок – молекулярный мостик между PYD- и CARD-доменосодержащими белками. Реализация адапторной функции ASC приводит к мультимеризации разнообразных про-апоптотических белков с образованием апоптосом – крупных цитоплазматических включений [39, 41].

Важнейшим компонентом апоптосом является пирин, PYD-домен которого является достаточным и необходимым для взаимодействия как с ASC, так и для его ко-локализации в составе апоптосом [38, 46]. Как и следовало ожидать, взаимодействие пирин-ASC имеет широкий спектр регуляции апоптоза. Так, пирин значительно усиливает формирование апоптосом при участии ASC и проявляет при этом про-апоптотическую активность [27, 30]. С другой стороны, пирин проявляет антиапоптотический эффект при сверхактивации ASC [9, 31]. Есть также данные, указывающие на тканеспецифичность про- или антиапоптотического эффекта пирина [38]. Эти данные в целом свидетельствуют о том, что пирин-ASC и PYD-PYD взаимодействия с другими белками являются важнейшими внутриклеточными регуляторами апоптоза, индукция которого зависит как от типа, так и от состава кооперативно взаимодействующих структурных блоков апоптосомы. Центральным блоком ASC-индуцированного апоптоза, естественно, является каспаза-1, которая активируется при взаимодействии про-каспазы-1 с CARD-доменом ASC. Белковый состав апоптосом включает также и другие проапоптотические белки, например, каспазу-8, белки семейства Bcl2/Bax, которые регулируют митохондриальный путь и p53-опосредованную индукцию апоптоза с выбросом цитохрома C [10, 36]. Таким образом, ASC является важнейшим молекулярным мостиком апоптосомы, связывающим разные белки-индукторы апоптотической гибели клеток, индуцированных как в ответ на провоспалительные сигналы, так и на инфекционные и ДНК-повреждающие агенты. При этом пирин и другие PYD-содержащие белки являются весьма важными регуляторами активности ASC.

Помимо регуляции апоптоза пирин является также важнейшим регулятором провоспалительной активации клеток, что обусловлено функционированием сложного белкового комплекса называемого "инфламсомой" [29, 47]. Центральными белками инфламсомы являются про-каспазы-1, -5 и киназная система IkB [25]. Инфламсома, функционирующая одновременно как инициатор, так и ингибитор воспаления, является центральным регулятором клеточного ответа на стресс и инфекционные агенты. На стадии инициации воспаления, активация инфламсомы приводит к

индукции синтеза провоспалительных цитокинов и супрессии апоптоза, а на стадии резолуции – к индукции противовоспалительных молекул и стимуляции апоптоза [24].

На стадии индукции воспаления активируется каспаза-1, что приводит к протеолитической деградации и активации плеiotропных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-18 [46]. Важнейшим структурным блоком инфламсомы – активатором прокаспазы-1 помимо ASC является другой CARD- и PYD-доменосодержащий белок – NALP1 [29]. NALP1 с помощью CARD-домена активирует про-каспазу-5, а с помощью PYD-домена взаимодействует с ASC и амплифицирует воспалительный ответ путем активации про-каспазы-1. Пирин и криопирин также способны образовывать комплексы с NALP1 и модулировать активность инфламсомы [32]. В отличие от нормальных белков, наследственные миссенс-мутации в пирине и криопирине приводят к спонтанному взаимодействию PYD-белков с ASC и NALP1 и гиперпродукции ИЛ-1 β . В макрофагах больных ССЛ, MWS и NOMID/CINCA наблюдается спонтанная активация про-каспазы-1 и повышенная секреция ИЛ-1 β [5, 9, 12]. Мутации в структуре PYD-взаимодействующего белка PSTPIP1 также приводят к гиперпродукции ИЛ-1 β у больных PAPA [42]. Исходя из этого можно предположить, что PYD-белки в норме являются ингибиторами продукции провоспалительных цитокинов или блокируют аутокатализ про-каспазы-1, -5 и тем самым являются важнейшими компонентами резолуции воспаления. Об этом косвенно свидетельствуют данные о том, что PYD-белки могут модулировать активность системы NF- κ B (киназа семейства IkB), взаимодействуя с последними с помощью других адапторных белков (кардиак, кардинал) [19]. Пирин (криопирин) активирует NF- κ B опосредовано ASC, однако в условиях его избыточной продукции ингибирует активность NF- κ B [13, 45]. Миссенс-мутации пирина, наоборот, способствуют гиперактивации NF- κ B и индукции провоспалительной активации клеток. Более того, показано, что комплекс пирин-ASC активирует, а пирин без ASC ингибирует активность NF- κ B [35].

Таким образом, внутриклеточное сетевое взаимодействие между PYD-доменами является тонким настройщиком порога чувствительности индукции про- или противовоспалительной активации и апоптоза клеток, что зависит как от соотношения, так и от типа взаимодействующих PYD-белков в составе апоптосомы и/или инфламсомы. Следовательно, аутовоспаление как по клеточному субстрату, так и по механизмам индукции существенно отличается от "иммунного" или "инфекционного" воспаления при аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, клеточный субстрат которых ограничивается адаптивной иммунной системой. Клетки естественной иммунной системы вовлечены в индукцию "иммунного" и "инфекционного"

воспаления транзитивно и предшествуют индукции адаптивного иммунного ответа, которая в конечном итоге и определяет направленность типа иммунного и воспалительного ответа. При этом индукция и реализация воспаления находится под контролем антиген (аутоантиген)-специфических клонов Т- и В-лимфоцитов или их продуктов, а также соотношения популяции регуляторных клеток, таких как Th1, Th2, CD25⁺, $\gamma\delta^+$ Т-лимфоцитов и т. д. С другой стороны, молекулярные механизмы индукции "иммунного" и "инфекционного" воспаления замыкаются на внеклеточном уровне (взаимодействие лиганд-рецептор: иммунные комплексы, цитотоксическая клетка – клетки-мишени, Fas-анти-Fas и т.д.) а при аутовоспалении – на уровне внутриклеточного функционирующего апоптозом и инфламсомом. Естественно, не существует жестких границ между ауто- и иммунным (инфекционным) воспалением, о чем свидетельствует наличие промежуточной группы воспалительных заболеваний, например, болезни Бехчета и Крона, синдром Балу, воспалительный кишечный синдром, которые не являются классическим аутовоспалением, но и не являются аутоиммунными болезнями или заболеваниями с доказанной инфекционной природой. При этом возникает вопрос: в чем же заключается биологическая мотивация аутовоспаления и функционирование апоптозом и инфламсомом.

Биологическая и патологическая мотивация PYD-белков и индукция естественного иммунного ответа. Иммунная система имеет два этажа: системы естественного и адаптивного иммунитета, которые тесно взаимосвязаны и дополняют друг друга. Эти две системы реализуют свою защитную функцию по-разному, с использованием различных механизмов [4,22]. Стереотипность канонического естественного иммунного ответа осуществляется путем фагоцитоза, выделения микробицидных веществ, продукции плеiotропных цитокинов и не характеризуется иммунологической памятью. Рецепторы клеток естественной иммунной системы распознают инвариантные, эволюционно консервативные патоген-ассоциированные молекулярные матрицы (эндотоксины, ЛПС пептидогликаны, липопотеины, ДНК Грам⁻ и Грам⁺ бактерий) – факторы патогенности больших групп или классов микроорганизмов. Молекулярное распознавание инвариантных матриц и индукция канонического провоспалительного ответа запускается триплетным мембранным кластером, состоящим из CD14, MD-2 и рецепторов семейства Toll (TLR) [33]. Система адаптивного иммунитета, напротив, развертывает строго специфичный ответ, осуществляющийся цитотоксическими лимфоцитами или синтезом высокоаффинных антител и характеризуется иммунологической памятью. Эти две системы иммунитета используют также различные стратегии индукции толерантности путем отбора супрессорных антигенспецифических клонов

Т-клеток и идиотипов В-лимфоцитов (адаптивная иммунная система) или путем координированной регуляции сигнальных путей (или "сигналомом") активации клеток (естественная иммунная система). Классическим примером последнего является феномен "эндотоксиновой толерантности" моноцитов при повторном воздействии субпороговых доз ЛПС, модулирующих активность ИЛ-1-рецепторассоциированной киназы (IRAC) [49]. IRAC и другие киназы модулируют активность сигналомомом и дистальные процессы, опосредованные апоптосомомом и инфламсомомом [21].

Отсутствие нулевых аллелей при ССЛ, а также высокая частота миссенс-мутаций в определенных этнических группах позволили сделать заключение о том, что селекция по гетерозиготности MEFV мутаций определяет селективное преимущество носителей к определенному классу до сих пор неизвестного инфекционного агента [2]. В настоящее время накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о том, что в ходе прогрессивной эволюции человека и приматов PYD-белки и их миссенс-мутации подвергались позитивной дарвиновской селекции, которые в гетерозиготном состоянии определяли селективное преимущество – усиление порога чувствительности "воспалительной тревоги" организма или индукция острофазного ответа к ничтожно малым концентрациям патогенов [8]. Об этом может свидетельствовать также обнаружение в геноме мышей и крыс множества сплайсинговых вариантов PYD-белков, гомологичных миссенс-мутациям гена MEFV при ССЛ [40].

В чем же заключается биологический смысл аутовоспаления и/или позитивной селекции миссенс-мутаций в структуре PYD-белков? Парадоксально, но факт, что ответ на этот вопрос был найден при изучении растительных генов резистентности (R), продукты которых определяют гиперчувствительность или "альтруистический" тип гибели клеток при наличии внутриклеточных патогенов [34]. Продукты R-генов растений, также как и TLR и PYD-белки (криопирин) имеют цитоплазматические LRR-домены, или "лейциновые молнии", ответственные за связывание с инвариантными патоген-ассоциированными молекулами [50]. Эти данные свидетельствуют об удивительном феномене – наличии внутриклеточной системы распознавания патоген-ассоциированных молекул, что у человека представлено сетью цитоплазматических PYD-белков. Аналогично продуктам R-генов, LRR-домены PYD-белков могут функционировать как внутриклеточные регуляторы сигналомомом, апоптосомомом и инфламсомомом, так и рецепторы эндотоксинов и служить в качестве переключателя клеточного ответа на внутриклеточные патогены. Об этом свидетельствуют данные о том, что миссенс-мутации пирина увеличивают чувствительность к ЛПС путем гиперпродукции

ИЛ-1 [9], а нулевые аллели ASC, наоборот, усиливают резистентность к действию ЛПС [27].

Следовательно, биологическая мотивация аутовоспаления, по-видимому, заключается в подавлении индукции естественной иммунологической толерантности эффекторных клеток воспаления в ответ на эволюционно-консервативные факторы патогенности микроорганизмов, что и приводит к понижению порога чувствительности "воспалительной тревоги" организма при ничтожно малых концентрациях патогенов.

Однако клеточный субстрат, множественность внутриклеточной локализации и избыточность сетевой организации PYD-белков, регулирующих активность сигналов, апоптосом и инфламсом могут способствовать аутокаталитической индукции интегрального воспалительного ответа организма при наличии пороговых доз эндотоксинов (гетерозиготы) или даже при полном их отсутствии (гомозиготы по миссенс-мутациям генов PYD-доменсодержащих белков).

Поступила 23.12.05

Պարբերական տենդային համախտանիշների պարոգենեզը. աուтоբորբոքում և բնական իմունիտետ

Ս.Ա. Ավետիսյան, Տ.Կ. Դավթյան, Գ.Ս. Հակոբյան

Ներկայացված աշխատանքում ուսումնասիրվում են աուтоբորբոքային հիվանդությունների խմբում միավորված ժառանգական տենդային համախտանիշների պարոգենեզին վերաբերող հարցերը, գենո- և ֆենոտիպային առանձնահատկությունները: Հետազոտված և համակարգված են աուтоբորբոքային հիվանդությունների հիմնական ֆենոմենների վերաբերյալ ժամանակակից մոլեկուլյար-կենսաբանական տվյալները: Մասնավորապես, մանրամասն քննարկվում է աուтоբորբոքային պատասխանի մակաձևան խնդիրը՝ ապոպտոսի, ինֆլամատոսի և սիգնալոսոմի ներգրգային կանոնավորման մեխանիզմների գործունեության մակարդակով: Առաջարկվում է հիպոթեզ աուтоբորբոքման կենսաբանական մոտիվացիայի վերաբերյալ համակցված բնական իմուն համակարգի բջիջների էնդոտոքսինային տոլերանտության մակաձևան հետ:

վում է աուтоբորբոքային պատասխանի մակաձևան խնդիրը՝ ապոպտոսի, ինֆլամատոսի և սիգնալոսոմի ներգրգային կանոնավորման մեխանիզմների գործունեության մակարդակով: Առաջարկվում է հիպոթեզ աուтоբորբոքման կենսաբանական մոտիվացիայի վերաբերյալ համակցված բնական իմուն համակարգի բջիջների էնդոտոքսինային տոլերանտության մակաձևան հետ:

The pathogenesis of periodic febrile syndromes: auto-inflammation and innate immunity

S. A. Avetisyan, T. K. Davtyan, G. S. Hakobyan

This review examines various issues regarding the pathophysiology, as well as the genotypic and phenotypic peculiarities of hereditary febrile syndromes, which are grouped together as auto-inflammatory disorders. The latest biomolecular data regarding the main phenomena of auto-inflammatory disorders have been analyzed and systemized. In particular, the induction of an auto-

inflammatory reaction on the level of the intramolecular functional regulatory mechanisms of apoptosomes, inflammasomes and signalosomes is discussed in detail. A hypothesis is presented declaring the biological motivation of auto-inflammation in association with induction of the endotoxin tolerance of innate immune cells.

Литература

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
2. Алексанян Ю.Т., Арутюнян В.М., Давтян Т.К., Акопян Г.С. Роль суперантигенов в регуляции воспаления и местного иммунитета при периодической болезни. Иммунология. 1999, 2, с. 9–13.
3. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь: патогенетические и клинические аспекты. М., МИА, 2000.
4. Давтян Т. К., Геворкян Г.А., Погосян Д.А. Эволюция интегративной функции иммунной системы. 1. Эволюционное развитие иммунной системы. Успехи современной биологии. 2005, 125, с. 34–40.
5. Agostini L., Martinon F., Burns K. et al. NALP3 from an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder, Immunity, 2004, 20, p. 319–325.

6. *Cazeneuve C., Papin S., Jeru I., Duquesnoy P., Amselem S.* Subcellular localisation of marenostrin/pyrin isoforms carrying the most common mutation involved in familial Mediterranean fever in the presence or absence of its binding partner ASC, *J. Med. Genet.*, 2004, 41, p. 24.
7. *Centola M., Wood G., Frucht D.M. et al.* The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators, *Blood*, 2000, 95, p. 3223-3231.
8. *Chae J.J., Centola M., Aksentjevich I. et al.* Isolation, genomic organization, and expression analysis of the mouse and rat homologs of MEFV. The gene for familial Mediterranean fever, *Mamm. Genome*, 2000, 11, p. 428-435.
9. *Chae J.J., Komarow H.D., Cheng J. et al.* Targeted disruption of Pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis, *J. Mol. Cell.*, 2003, 11, p. 591-604.
10. *Chu Z.-L., Pio F., Xie K.Z. et al.* A novel enhancer of the Apaf1 apoptosome involved in cytochrome c-dependent caspase activation and apoptosis, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, p. 9239-9245.
11. *Diaz A.H., Kastner D.L., Schaner P. et al.* Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, p. 3679-3689.
12. *Dowds T.A., Masumoto J., Zhu L. et al.* Cryopyrin induced IL-1 secretion in monocytic cells. Enhanced activity of disease associated mutants and requirement for ASC, *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, p. 21924-21928.
13. *Dowds T.A., Masumoto J., Chen F.F. et al.* Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial mediterranean fever gene product, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 302, p. 575-580.
14. French FMF Consortium: A candidate gene for familial Mediterranean fever, *Nat. Genet.*, 1997, 17, p. 25-31.
15. *Galon J., Aksentjevich I., McDermott F. et al.* THFRESF1A mutation and autoinflammatory syndromes, *Curr. Opin. Immunol.*, 2000, 12, p. 479-486.
16. *Girardin S.E., Hugot J.P., Sansonetti P.J.* Lessons from Nod2 studies: towards a link between Crohn's disease and bacterial sensing, *Trends Immunol.*, 2003, 24, p. 652-658.
17. *Gumucio D.L., Diaz A., Schaner P. et al.* Fire and Ice: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, 20, p. 45-53.
18. *Houten S.M., Kuis W., Duran M. et al.* Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome, *Nat. Genet.*, 1999, 22, p. 175-177.
19. *Inohara N., Koseki T., Lin J. et al.* An induced proximity model for NF-kappa B activation in the Nod1/RICK and RIP signaling pathways, *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, p. 27823-27831.
20. International FMF Consortium: Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever, *Cell*, 1997, 90, p. 797-807.
21. *Jacinto R., Hartung T., McCall C., Liwu L.* Lipopolysaccharide- and lipoteichoic acid-induced tolerance and cross-tolerance: distinct alterations in IL-1 receptor-associated kinase, *J. Immunol.*, 2002, 168, p. 6136-6141.
22. *Janeway C.A.* How the immune system works to protect the host from infection, *Proc. Natl. Acad. USA*, 2001, 98, p. 7461-7468.
23. *Johnstone R.W., Trapani J.A.* Transcription and growth regulatory functions of the HIN-200 family of proteins, *Mol. Cell. Biol.*, 1999, 19, p. 5833-5838.
24. *Lawrence T., Gilroy D.W., Colville-Nash P.R., Willoughby D.A.* Possible new role for NF-kB in the resolution of inflammation, *Nat. Med.*, 2001, 7, p. 1291-1297.
25. *Li X., Strak G.R.* NF-kB-dependent signaling pathways, *Exp. Hematol.*, 2002, 30, p. 285-296.
26. *Mansfield E., Chae J.J., Komarow H.D. et al.* The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments, *Blood*, 2001, 98, p. 851-859.
27. *Mariathasan S., Newton K., Monack D.M. et al.* Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf, *Nature*, 2004, 430, p. 213-218.
28. *Martinon F., Hofmann K., Tschopp J.* The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation, *Curr. Biol.*, 2001, 11, R.118-120.
29. *Martinon F., Burns K., J.Tschopp.* The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β , *J. Mol. Cell.*, 2002, 10, p. 417-426.
30. *Masumoto J., Taniguchi S., Ayukawa K. et al.* ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells, *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, p. 33835-33838.
31. *McConnell B.B., Vertino P.M.* Activation of a caspase-9-mediated apoptotic pathway by subcellular redistribution of the novel caspase recruitment domain protein TMS1, *Cancer Res.*, 2000, 60, p. 6243-6247.
32. *McDermott M.F., Aksentjevich I., Galon J. et al.* Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes, *Cell*, 1999, 97, p. 133-144.
33. *Medzhitov R., Janeway C.A.* Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system, *Science*, 2002, 296, p. 298-300.
34. *Moffett P., Farnham G., Peart J., Baulcombe D.C.* Interaction between domains of a plant NBS-LRR protein in disease resistance-related cell death, *EMBO J.*, 2002, 21, p. 4511-4519.
35. *O'Conno W., Harton J.A., Zhu X. et al.* CIAS1/cryopyrin/PYPAF1/NALP3/CATERPILLER1.1 is an inducible inflammatory mediator with NF-kappaB suppressive properties, *J. Immunol.*, 2003, 171, p. 6329-6333.
36. *Ohtsuka T., Ryu H., Minamishima Y.A. et al.* ASC is a Bax adaptor and regulates the p53-Bax mitochondrial apoptosis pathway, *Nat. Cell. Biol.*, 2004, 6, p. 121-128.

37. Pawlowski K., Pio F., Chu Z. et al. PAAD - a new domain associated with apoptosis, cancer and autoimmune diseases, *Trend Biochem. Sci.*, 2001, 26, p. 85-87.
38. Richards N., Schaner P., Diaz A. et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, p. 39320-39329.
39. Salvesen G.S., Dixit V.M. Caspase activation: the induced-proximity model, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, p. 10964-10967.
40. Schaner P., Richards N., Wadhawa A. et al. Episodic evolution of pyrin in primates: human mutations recapitulate pituitary ancestral amino acid states, *Nat. Genet.*, 2001, 27, p. 318-321.
41. Shi Y. Apoptosome: the cellular engine for the activation of caspase-9, *Structure*, 2002, 10, p. 285-288.
42. Shoham N.G., Centola M., Mansfield E. et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, p. 13501-13506.
43. Staub E., Dahl E., Rosenthal A. The DAPIN family: a novel domain links apoptotic and interferon response proteins, *Trends Biochem. Sci.*, 2001, 26, p. 83-85.
44. Stehlik Ch., Reed J. C. The pyrin connection: Novel players in innate immunity and inflammation, *J. Exp. Med.*, 2004, 200, p. 551-558.
45. Stehlik C., L. Fiorentino, Dorfleutner A. et al. The PAAD/PYRIN family protein ASC is a dual regulator of a conserved step in nuclear factor kappaB activation pathways, *J. Exp. Med.*, 2002, 196, p. 1605-1615.
46. Stehlik C., Lee S.H., Dorfleutner A. et al. Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation, *J. Immunol.*, 2003, 171, p. 6154-6163.
47. Tak P.P., Firestein G.S. NF-kB: a key role inflammatory diseases, *J. Clin. Invest.*, 2001, 107, p. 7-11.
48. Touitou I., Magne X., Molinari N. et al. MEFV mutations in Behcet's disease, *Hum. Mutat.*, 2000, 16, p. 271-272.
49. Varma T.K., Toliver-Kinsky T.E., Lin C.Y. et al. Cellular mechanisms that cause suppressed gamma interferon secretion in endotoxin-tolerant mice, *Infect. Immunol.*, 2001, 69, p. 5249-5263.
50. Wang Y., Hasegawa M., Imamura R. et al. PYNOD, a novel Apag-1/CED4-like protein is an inhibitor of ASC and caspase-1, *Int. Immunol.*, 2004, 16, p. 777-786.
51. Wise C.A., Gillum J.D., Seidman C. E. et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder, *Hum. Mol. Genet.*, 2002, 11, p. 961-969.