

Генетические аспекты и молекулярно-клеточные механизмы патогенеза ХОЗЛ: практическое значение

Серию публикаций по материалам научно-практической конференции «Новые возможности в терапии обострений ХОЗЛ» (7 октября 2011 года, г. Ялта) завершает обзор доклада члена-корреспондента НАМН Украины, заведующей кафедрой медицинской генетики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Наталии Григорьевны Горovenko. Докладчик осветила некоторые генетические и патогенетические аспекты хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и обратила внимание на их практическое значение.



— Прежде чем перейти к рассмотрению вопроса о генетической предрасположенности к ХОЗЛ, следует напомнить некоторые основополагающие понятия, в частности такие, как генотип, фенотип и онтогенез. Генотип индивида формируется при образовании зиготы и в течение жизни является неизменной характеристикой организма (за исключением соматических мутаций). Фенотип (совокупность внешних и внутренних признаков организма) в отличие от генотипа является изменчивой характеристикой организма, которая зависит от генотипа и особенностей сочетания разных генов, с одной стороны, и от воздействия факторов внешней среды — с другой. В результате один и тот же генотип в различных внешних реалиях может обуславливать формирование как сходных, так и различных фенотипов. Процесс реализации наследственной генетической информации организма в определенных условиях внешней среды, то есть формирование фенотипа, называют онтогенезом.

Если попытаться кратко охарактеризовать ХОЗЛ, то можно сказать, что это воспалительное многофакторное гетерогенное по клиническим проявлениям заболевание.

Врачам хорошо известно, что в основе развития ХОЗЛ лежит хроническое воспаление в нижних дыхательных путях, ассоциированное с фиброзом, необратимым поражением мелких бронхов, деструкцией легочной паренхимы и эмфиземой.

Наличие множества клинических вариантов течения ХОЗЛ свидетельствует о гетерогенности данной патологии. С точки зрения генетики выделяют фенотипическую и генетическую гетерогенность заболевания. Говоря о фенотипической гетерогенности ХОЗЛ, мы подразумеваем различные клинические варианты течения заболевания, называемые фенотипами (с хроническим бронхитом, эмфиземой, частыми обострениями и т. д.).

Что касается генетической гетерогенности заболевания, то выделяют два ее вида — аллельную и неаллельную. Аллельная гетерогенность обусловлена мутациями одного гена. Вследствие различных мутаций (изменений

в нуклеотидной последовательности) формируются альтернативные варианты гена — аллели. Аллели одного гена занимают один и тот же локус на определенной хромосоме, отвечают за развитие одного и того же признака, но детерминируют его различные качественные и количественные варианты у разных индивидов. Количество аллелей гена может варьировать от двух до сотен и даже тысяч (множественный аллелизм). Неаллельная гетерогенность обусловлена мутациями разных генов, занимающих разные локусы на одной или на разных хромосомах и отвечающих за развитие разных признаков (синтез разных белков), которые при этом являются звеньями патогенеза данного заболевания.

Следует напомнить, что в отличие от моногенных болезней для многофакторных заболеваний, к которым относится и ХОЗЛ, характерно участие в их патогенезе многочисленных генов (генетический компонент) и факторов среды (средовой компонент). Роль различных генов в патогенезе многофакторных заболеваний неодинакова и может быть как главной, так и вспомогательной (модифицирующей).

Уже было отмечено, что фенотип является результатом реализации генотипа и влияния факторов внешней среды, но важно подчеркнуть их взаимодействие между собой. Так, с одной стороны, имеет место генетическая детерминация индивидуальной восприимчивости организма к факторам внешней среды, а с другой — внешняя среда заставляет различные гены включаться и выключаться, тем самым модифицируя проявления генотипа.

В результате генносредовых взаимодействий один и тот же генотип при различных условиях внешней среды может определять как сходные, так и различные фенотипы; точно так же и влияние одной и той же среды на различные генотипы может определять формирование как сходных, так и различных фенотипов. И наконец, различные генотипы при различных условиях внешней среды могут приводить к формированию как сходных, так и различных фенотипов.

Среди факторов внешней среды, повышающих риск развития ХОЗЛ,

следует выделить курение, ожирение (в особенности абдоминальное), малоподвижный образ жизни, неблагоприятную экологическую обстановку, наличие острого и хронического стресса. У 90% больных ХОЗЛ основным причинным фактором развития заболевания является курение. В то же время значительный интерес вызывает тот факт, что среди лиц европеоидной расы, которые много и длительно курят, только у 10–20% появляются симптомы ХОЗЛ. Это свидетельствует о существенном вкладе генетических факторов в развитие ХОЗЛ.

Как опосредуется роль генетических факторов в развитии ХОЗЛ? Курение и воздействие аэрополлютантов способствуют развитию окислительного стресса в нижних дыхательных путях с образованием активных форм кислорода, а также образованию токсичных промежуточных метаболитов. От того, насколько эффективно функционируют микросомальная монооксигеназная и антиоксидантная системы и насколько активно происходит детоксикация ксенобиотиков, зависит реализация патологического действия неблагоприятных факторов окружающей среды. А эффективность указанных защитных систем организма, в свою очередь, во многом обусловлена генотипом. Так, повышенная восприимчивость к неблагоприятным экзогенным факторам и, соответственно, повышенный риск развития заболевания связаны с наличием определенных аллельных вариантов генов, регулирующих синтез и активность ферментов биотрансформации ксенобиотиков и факторов антиоксидантной защиты.

Таким образом, в настоящее время уже доказана наследственная предрасположенность к развитию ХОЗЛ. Эта предрасположенность обусловлена полиморфизмом различных генов, отвечающих за синтез как защитных факторов, например антиоксидантной системы, так и провоспалительных медиаторов.

Определение степени корреляции полиморфных вариантов генов с хроническими заболеваниями органов дыхания позволит в будущем не только оценить их роль в формировании патологии, но и разработать принципы

молекулярного скрининга в качестве прогностического теста для выделения групп повышенного и высокого генетического риска. Это является важным этапом развития технологии генотипирования как ключевого подхода персонализированной медицины.

Определить роль некоторых генетических маркеров в развитии ХОЗЛ позволило завершившееся недавно масштабное исследование ECLIPSE. Была установлена связь следующих генетических локусов с отдельными фенотипами ХОЗЛ:

- ген *CHRNA3/5* кодирует никотиновый холинергический рецептор, ассоциируется с большей интенсивностью курения, более выраженной эмфиземой и бронхообструкцией;

- ген *HHIP* кодирует протеин *HHIP* (hedgehog interacting protein), связан с системным компонентом ХОЗЛ и частотой обострений;

- ген *FAM13A* кодирует белок *FAM13A* (family with sequence similarity 13 member A), ассоциируется со снижением функции легких.

Следует, однако, подчеркнуть, что даже наличие полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ХОЗЛ, не означает, что у данного человека обязательно сформируется заболевание, поскольку ХОЗЛ — многофакторная патология, развитие которой обусловлено взаимодействием генотипа и факторов внешней среды. Если изменить генотип мы не можем, то на факторы внешней среды возможно оказывать активное воздействие. Например, выраженным профилактическим эффектом обладает отказ от курения. Таким образом, зная о генетической предрасположенности индивида, мы можем рекомендовать ему соответствующий образ жизни, поддержание которого может воспрепятствовать проявлению неблагоприятного генотипа.

В начале лекции было отмечено, что в основе развития ХОЗЛ лежит воспаление. Воспаление при ХОЗЛ, как и любое другое воспаление, реализуется через привлечение и активацию клеток воспаления и экспрессию медиаторов воспалительного каскада и сопровождается изменениями со стороны структурных клеток дыхательных путей. Воспалительный процесс при ХОЗЛ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

имеет хронический и неуклонно прогрессирующий характер.

В патогенезе ХОЗЛ принимают участие такие клетки, как нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты и др. Медиаторы, включенные в воспалительный каскад при ХОЗЛ, представлены фактором некроза опухоли α , интерлейкином-8, лейкотриеном В₄, протеазами и др.

Казалось бы, известны почти все клетки и медиаторы воспаления, принимающие участие в патогенезе ХОЗЛ, однако вопрос эффективности противовоспалительной терапии этого заболевания по-прежнему остается открытым. Наиболее мощными противовоспалительными средствами на сегодняшний день являются кортикостероиды. Однако тот факт, что при ХОЗЛ их эффективность является достаточно скромной, а также отсутствие каких-либо других мощных противовоспалительных средств, способных подавить специфическое для ХОЗЛ воспаление, свидетельствуют о том, что мы еще многого не знаем о патогенезе этого заболевания.

Кортикостероиды включены в современные схемы лечения ХОЗЛ, тем не менее, назначая эти препараты, не стоит ожидать выраженного симптоматического эффекта или значительного влияния на скорость прогрессирования заболевания. Почему же при ХОЗЛ кортикостероиды не дают такого же результата, как в случае бронхиальной астмы? Причиной этого является изменение мишеней их действия у пациентов с ХОЗЛ.

Известно, что мишенями действия кортикостероидов являются гены, которые отвечают за секрецию провоспалительных медиаторов. Кортикостероид, соединяясь с соответствующим рецептором клетки, образует комплекс кортикостероид-рецептор, который транспортируется к ядру клетки. Там он связывается со специфическими элементами генов-мишеней, что приводит к усилению либо уменьшению транскрипции. Однако следует подчеркнуть, что эффект кортикостероидов зависит от активности двух ферментов – гистоновой ацетилтрансферазы и гистоновой деацетилазы 2 типа. Эти ферменты обеспечивают включение и выключение генов, которые отвечают за синтез провоспалительных медиаторов. Так, гистоновая ацетилтрансфераза присоединяет ацильную группу к гистону, что приводит к активации генов и стимуляции синтеза провоспалительных медиаторов. Гистоновая деацетилаза 2 типа оказывает противоположное действие – удаляет ацильную группу, что приводит к выключению гена и прекращению продукции провоспалительных цитокинов. Была установлена четкая корреляционная связь между степенью тяжести ХОЗЛ и степенью снижения активности гистоновой деацетилазы 2 типа. Предполагается, что причиной значительного снижения уровня гистоновой деацетилазы 2 типа, который у больных ХОЗЛ может быть снижен более чем в 10 раз (К. Ito et al., 2005), является окислительный стресс.

Одной из наиболее эффективных при ХОЗЛ групп препаратов являются М-холинолитики. Взаимодействие с мускариновыми холинорецепторами, которые расположены на гладкомышечных, альвеолярных клетках,

клетках подслизистых желез бронхов и др., обеспечивает не только мощный бронхолитический эффект, но и оказывает влияние на холинергические механизмы воспаления.

О вовлечении мускариновых рецепторов в воспалительный ответ при ХОЗЛ свидетельствуют данные исследования М. Profta и соавт. (2004), в котором установлено значительное усиление экспрессии М₁- и М₃-холинорецепторов, а также снижение экспрессии М₂-холинорецепторов у больных ХОЗЛ по сравнению с соответствующими показателями у курильщиков и здоровых участников исследования

($p < 0,05$). Это же исследование показало, что ингибирование М₁- и М₃-рецепторов с помощью тиотропия предотвращает ацетилхолининдуцированное высвобождение лейкотриена В₄ (медиатора воспаления), а также может уменьшать инфильтрацию и активность нейтрофилов при ХОЗЛ. Результаты других экспериментальных исследований подтвердили, что применение тиотропия способствует снижению количества нейтрофилов в мокроте и уменьшению хемотаксической активности макрофагов, моноцитов и эпителиальных клеток (F. Buhling et al., 2004). Клинически противовоспалительные эффекты тиотропия проявляются снижением частоты и тяжести обострений заболевания, что было показано в ряде клинических плацебо контролируемых исследований, включая масштабное исследование UPLIFT.

Таким образом, с учетом роли воспаления в патогенезе ХОЗЛ данные о противовоспалительных свойствах тиотропия являются еще одним весомым аргументом в пользу его использования в базисной терапии указанного заболевания.

Подготовила **Наталья Мищенко**



СПИРИВА® – препарат, що найчастіше призначається у світі для підтримуючої терапії ХОЗЛ – представляє результати 4-річного глобального дослідження UPLIFT®*1

* UPLIFT® – Розуміння Довготривалих Потенційних Впливів при використанні Тиотропію

РАННІЙ ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ | активне життя довше

SPIRIVA®
(тіотропіум)

Життя. Триває.

Підтримуюча терапія при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ), що включають хронічний бронхіт та емфізему; підтримуюча терапія задишки, зумовленої ХОЗЛ, та профілактика загострення захворювання.

Посилання: 1. Annual Report 2009. Boehringer Ingelheim GmbH, 2010. http://www.boehringer-ingelheim.com/corporate_profile/annual_report.html

Будь ласка, прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату для отримання докладнішої інформації. Інформація для розповсюдження серед лікарів під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.



Представництво Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ в Україні: Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Регістраційне посвідчення: UA/6495/01/01