

Фармакогенетика бронхиальной астмы

Фармакогенетика – наука, изучающая зависимость ответа организма на лекарственные средства от генетических факторов (рис. 1). На сегодня описаны многочисленные примеры наследственных различий в фармакокинетике (распределении и метаболизме препарата), приводящих к вариабельному ответу на лекарства. Помимо фармакокинетики, генетические факторы могут влиять на фармакодинамику (изменять точку приложения препарата), вызывать идиосинкразические ассоциации (редкие побочные эффекты у предрасположенных лиц), а также предрасположенность к заболеваниям, при которых показано назначение лекарственных препаратов.

Препараты для лечения бронхиальной астмы (БА) разделяются на две основные категории: симптоматические средства, устраняющие острую бронхоконстрикцию, и средства контроля, уменьшающие выраженность воспаления в дыхательных путях и частоту их обструкции. В свою очередь, основными симптоматическими средствами являются быстродействующие β_2 -агонисты (например, сальбутамол, метапротеренол, пирбутерол, левосальбутамол), также называемые бронходилататорами или бронхолитиками, поскольку они расслабляют гладкие мышцы бронхов путем активации β_2 -адренергических рецепторов. Быстродействующие β_2 -агонисты считаются препаратами выбора для лечения легкой интермиттирующей БА. При легкой персистирующей, средней тяжести и тяжелой БА симптоматическую терапию обычно комбинируют с препаратами для контроля заболевания, а именно ингаляционными кортикостероидами (ИКС) и модификаторами лейкотриенов. ИКС (например, будесонид, беклометазон, флутиказон) и модификаторы лейкотриенов (монтелукаст, zileuton) воздействуют на воспалительное микроокружение в дыхательных путях, в результате чего уменьшаются обструкция и гиперчувствительность бронхов.

По разным данным, примерно половина больных БА не отвечает на лечение β_2 -агонистами, антагонистами лейкотриенов и ИКС (рис. 2), что указывает на возможную роль фармакогенетики в определении ответа на терапию. В исследованиях, в которых принимали участие семьи и близнецы, было установлено, что эндогенные уровни и экзогенное назначение глюкокортикоидов, а также ответ на бронхолитики передаются по наследству и, следовательно, имеют генетическую природу. На этом основании были инициированы фармакогенетические исследования у пациентов с БА, направленные на поиск кандидатных генов и изучение индивидуального ответа на лекарственные препараты.

В исследованиях, проведенных до 2004 г., были обнаружены генетические варианты пяти генов, которые ассоциировались с измененным ответом на четыре класса противоастматических препаратов: ген, кодирующий β_2 -адренорецептор (ADRB2), – ответ β_2 -агонисты; гены, кодирующие 5-липоксигеназу (ALOX5) и лейкотриен C4-синтазу (LTC4S), – ответ на модификаторы лейкотриенов; ген, кодирующий рецептор кортикотропин-рилизинг-фактора 1 (CRHR1), – ответ на кортикостероиды; ген, кодирующий изофермент цитохрома P450 1A2 (CYP1A2), – ответ на метилксантины (теофиллин, который уже не относится к препаратам первой линии при БА). После 2004 г. были идентифицированы другие кандидатные гены, формирующие различные фенотипы ответа на кортикостероиды (STIP1, TBX2, DUSP1, FCER2) (рис. 3) и β_2 -агонисты (AC9, CRHR2, ARG1, GPCR5).

В наиболее современных исследованиях изучаются геномные ассоциации, при этом для поиска новых генов различные фенотипы лекарственного ответа связывают с однонуклеотидными полиморфизмами. Используя этот подход, Tantisira и соавт. выявили функциональный полиморфизм в промоторном регионе гена GLCC11, являющийся предиктором изменения легочной функции в ответ на ИКС; впоследствии значимость этого полиморфизма была подтверждена многими другими исследователями (рис. 4). С помощью геномного метода были идентифицированы два других гена – SPATS2L, определяющий ответ на быстродействующие β_2 -агонисты, и T-ген, изменяющий ответ на кортикостероиды. Современные тенденции в изучении фармакогенетики астмы направлены на идентификацию регуляторных вариантов генов с помощью оценки экспрессии локусов количественных признаков (eQTL) в человеческих immortalized клеточных линиях, а также на поиск биологически интерактивных генов с применением вычисленных сетей, позволяющих предсказывать ответ на лекарственные препараты. Финальная цель этих исследований – идентифицировать генетические

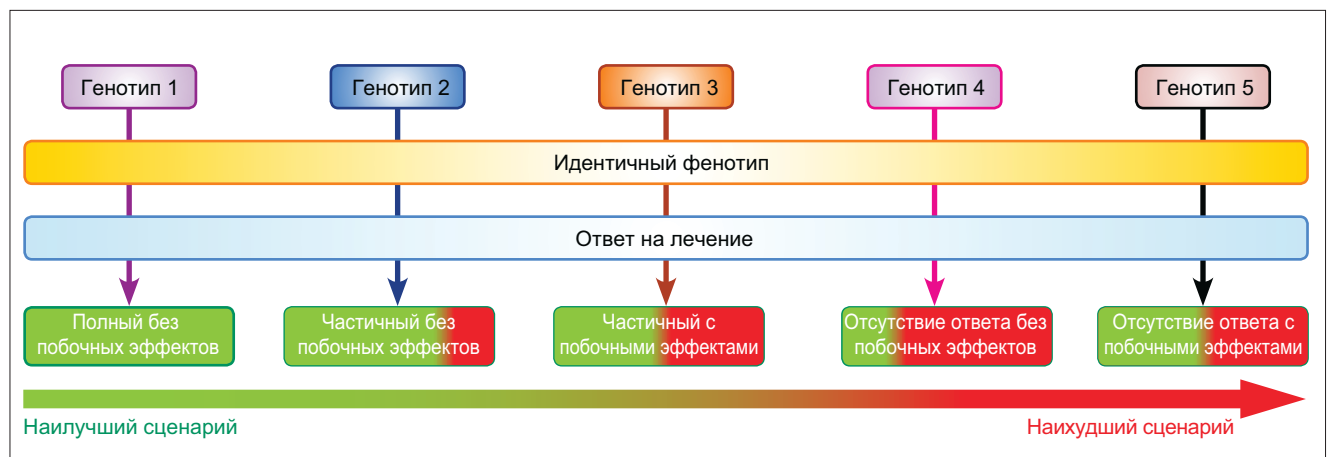


Рис. 1. Фармакогенетика – наука, изучающая зависимость ответа организма на лекарственные средства от генетических факторов. Финальная цель фармакогенетики – возможность персонализированно определять, у какого пациента лечение будет максимально безопасным и эффективным

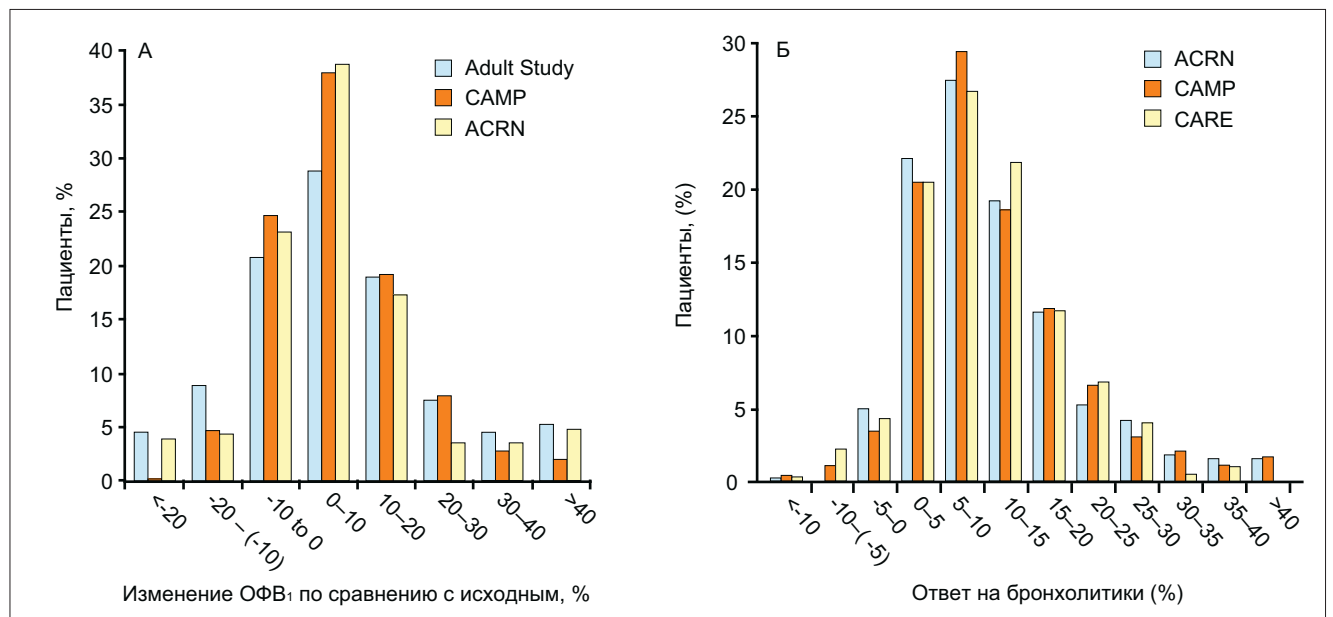


Рис. 2. Популяционный ответ на ингаляционные кортикостероиды (А) и короткодействующие β_2 -агонисты (Б). Для обоих классов препаратов наблюдается широкая межиндивидуальная вариабельность ответа, сохраняющаяся в различных популяциях

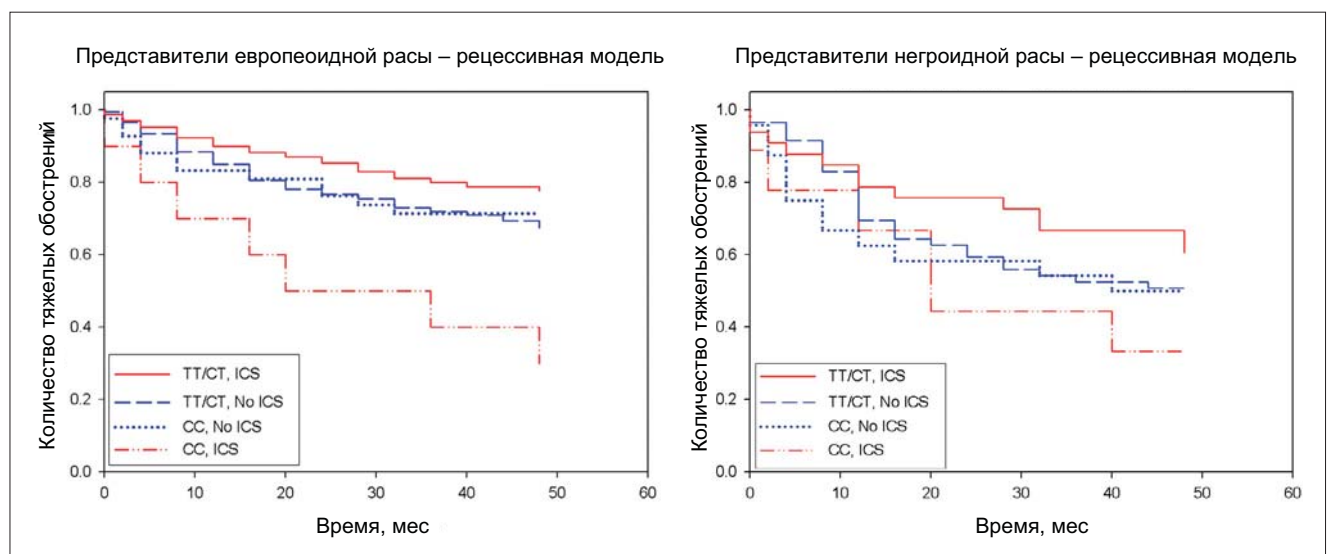


Рис. 3. Влияние генетического варианта FCER2 (гена IgE низкой аффинности) на риск тяжелых обострений БА (обострений, требующих неотложной медицинской помощи или госпитализации) на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами – препаратами, которые в целом снижают риск обострений. У пациентов, не получающих терапии, FCER2 никак себя не проявляет. Однако у представителей как европейской, так и африканской расы, которые являются носителями двух копий этого генетического варианта, риск обострений на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами в 3–4 раза выше по сравнению с таковым у пациентов с одной копией генетического варианта FCER2 или его отсутствием

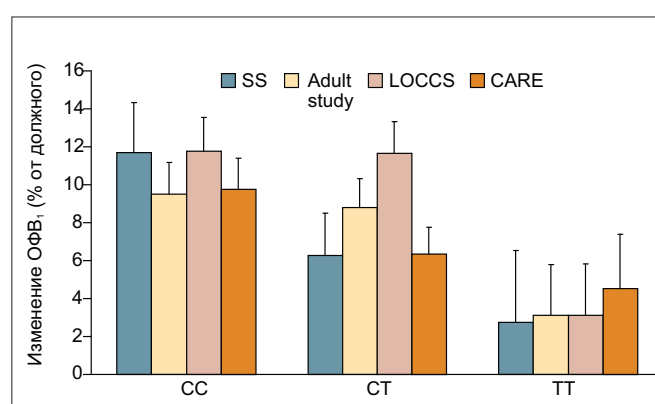


Рис. 4. Влияние варианта (rs37973, при котором аллель С отмечается чаще, а аллель Т – реже) гена GLCC11 на сниженный ответ на ИКС в четырех независимых популяциях

варианты, которые сделают возможным назначать персонализированную терапию БА с минимальным риском побочных эффектов и максимальной эффективностью в отношении контроля заболевания.

Литература

- Weinshilboum R. Inheritance and drug response. // N Engl J Med 2003; 348: 529–537.
- Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. // N Engl J Med 2003; 348: 538–549.
- Drazen J.M., Silverman E.K., Lee T.H. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. // Br Med Bull 2000; 56: 1054–1070.
- Tse S.M., Tantisira K., Weiss S.T. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy. // Pharmacogenomics J 2011; 11: 383–392.
- Tantisira K.G., Lasky-Su J., Harada M., et al. Genomewide association between GLCC11 and response to glucocorticoid therapy in asthma. // N Engl J Med 2011; 365: 1173–1183.

Global Atlas of Asthma, 2013. www.eaaci.org

Перевел с англ. Алексей Гладкий