

Генетические механизмы эссенциальной эмфиземы легких

Т.О.Амирова

Клиника "Laboratoires Reunis, Dr. Amirova": 119296, Россия, Москва, Ленинский просп., 62 / 1

Резюме

Персонализированный подход к лечению полигенного заболевания, каким является эмфизема легких, предоставляет возможность выбора наиболее эффективных препаратов для каждого отдельного клинического случая. Прогресс в понимании молекулярных механизмов этого заболевания позволяет по-новому взглянуть на классификацию, причины variability фенотипа, прогноз, возможность превентивных мер до развития развернутой клинической картины. **Целью** данной работы было собрать воедино имеющиеся данные о вкладе генетических мутаций в развитие эмфиземы легких, охарактеризовать эндотипы, определить направления персонализированного лечения. **Результаты.** Внимание клиницистов при диагностике эссенциальной эмфиземы сфокусировано на определении в сыворотке крови уровня α_1 -антитрипсина и мутаций гена *SERPINA1* в 3, 4, 5 и 6-м экзонах. Это важная, но не полная информация о причинах и прогнозе течения заболевания. Она не учитывает влияния генов-модификаторов и межгенных взаимодействий. При этом интактный ген *SERPINA1* не является гарантом отсутствия предпосылок к развитию эссенциальной эмфиземы. На сегодняшний день определен спектр генетических дефектов, в большей или меньшей степени способных вызывать заболевание, определять его клинические проявления, тяжесть и частоту обострений. **Заключение.** Полноэкзомное секвенирование с определением пораженных метаболических путей дает возможность увидеть полный молекулярный «портрет» эмфиземы, определить эндотип и выбрать таргетную терапию для каждого отдельного клинического случая.

Ключевые слова: генетика эмфиземы, *SERPINA1*, гены-модификаторы, полноэкзомные исследования, эндотипы эмфиземы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Для цитирования: Амирова Т.О. Генетические механизмы эссенциальной эмфиземы легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 608–615. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-608-615

Genetic mechanisms of primary lung emphysema

Tatyana O. Amirova

Clinic "Laboratoires Reunis, Dr. Amirova": Leninskiy prosp. 62/1, 119296, Moscow, Russia

Abstract

A personalized approach to the treatment of a polygenic disease, such as pulmonary emphysema, provides unique opportunities for selection of effective treatment in each clinical case. Progress of understanding molecular mechanisms behind emphysema allows to take a new look at classification, causes of phenotype variability, prognosis and preventive measures before clinical manifestation. **The aim** of this review was to bring together the available data of genetic mutations impact to lung emphysema, its endotypes characteristics, and determine the personalized treatment approaches. **Results.** The attention of clinicians in the diagnosis of essential emphysema is focused on measurement the level of α_1 -antitrypsin in serum and mutations of *SERPINA1* gene in exons 3, 4, 5 and 6. This is important, though not complete information about the causes and disease prognosis. This routine approach do not take into account the influence of genes-modifiers and gene-gene interactions. At the same time, intact *SERPINA1* does not guarantee a zero risk of primary emphysema. To date, a wide range of genetic defects has been identified. These defects are capable, to a varying degree, to cause the disease, determine its clinical manifestations, severity and frequency of exacerbations. **Conclusion.** Whole-exome sequencing with the identification of affected metabolic pathways makes it possible to see a complete molecular portrait of emphysema, determine the endotype and select targeted therapy for each clinical case.

Key words: emphysema genetics, *SERPINA1*, modifier genes, whole-exome studies, emphysema endotypes.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

For citation: Amirova T.O. Genetic mechanisms of primary lung emphysema. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 608–615 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-608-615

«Наблюдая больного, необходимо помнить, что диагноз есть более или менее вероятная гипотеза».

С.П.Боткин

Рассмотрим семантику термина «эссенциальный» применительно к клиническому диагнозу. Он означает, что патология возникла самостоятельно, идиопатически, без предшествующих заболеваний или других очевидных причин. Насколько оправдано использование этого термина в эпоху развития знаний о молекулярных

механизмах заболеваний? Современные возможности геномного секвенирования, протеомные и метаболомные профили позволяют охарактеризовать причинно-следственную связь возникновения и распространения патологии в организме конкретного больного. Более того, позволяют определить терапевтическую мишень.

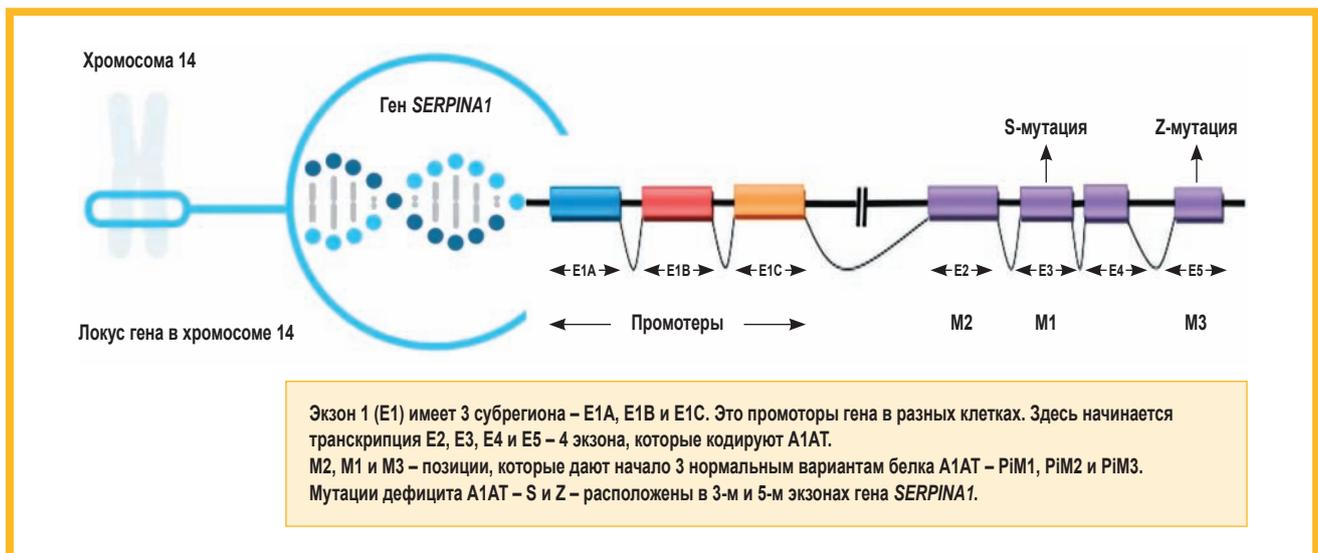


Рисунок. Геномная организация гена *SERPINA1* (ингибитор α_1 -протеиназы, α_1 Pi)

Примечание: α_1 -антитрипсин – A1AT.

Figure. Genomic organization of *SERPINA1* gen

Бесспорно, курение сигарет является наиболее значимой причиной хронической эмфиземы легких. Около 10–15 % курильщиков в течение жизни заболевают эмфиземой, и это зависит от интенсивности и продолжительности курения. Эмфизема обычно развивается после ≥ 20 пачко-лет курения. Генетические факторы, в первую очередь, дефицит α_1 -антитрипсина (A1AT) – аутомно-рецессивное заболевание, возникающее вследствие мутации в гене *SERPINA1*, также являются причиной эмфиземы. Однако считается, что фенотип такого заболевания другой: заболевание возникает в молодом возрасте, поражаются преимущественно нижние доли легких. Напротив, эмфизема, ассоциированная с курением сигарет, чаще развивается в возрасте старше 50 лет, при этом поражаются в основном верхние доли легких [1].

Однако такое деление является весьма условным. Не каждый носитель мутации в гене *SERPINA1* заболевает эмфиземой легких. Эмфизема может возникнуть в молодом возрасте в отсутствие дефицита A1AT. Почему же такой низкий процент курильщиков заболевают эмфиземой легких, а 80 % курильщиков как будто защищены от разрушительного воздействия оксидантов? Ответы на эти вопросы содержатся в данной публикации.

Задачей данной работы явилось описание молекулярно-генетического «портрета» эмфиземы с целью определения подходов для персонализированной терапии.

Дефицит α_1 -антитрипсина – сложное моногенное нарушение

Исторически принято считать, что генетической причиной эссенциальной эмфиземы легких является врожденный дефицит A1AT. Однако в клинической практике не наблюдается фенотип простого моногенного наследования: мутация – белок – фенотипический признак. Спектр клинических проявлений

весьма широк. Причина в том, что ген, кодирующий белок A1AT, имеет сложное строение. Он называется *SERPINA1* (ингибитор α_1 -протеиназы, α_1 Pi).

Ген *SERPINA1* кодирует белок A1AT. Он находится в кластере генов, включающем в себя α_1 -антихимотрипсин, псевдоген AAT, кортизол-связывающий глобулин и ингибитор протеина С. Ген *SERPINA1* имеет размер 12,2 т. п. н. и состоит из 7 экзонов (Ia, Ib, Ic и II–V) и 6 интронов (см. рисунок).

Экзоны Ia и Ib содержат элементы, предназначенные для специфичной для макрофагов транскрипции, а экзон Ic оснащен промотором, необходимым для транскрипции, направленной на гепатоциты.

Кодирующая область гена *SERPINA1* распределена по 4 экзонам, каждый из которых кодирует A1AT. Такая структура гена *SERPINA1* объясняет его свойство кодировать различающиеся белки.

Дефицит A1AT – это сложное моногенное нарушение, которое наследуется как аутомно-доминант. Кодоминирование – это полноценное проявление 2 аллелей, т. е. у гетерозигот наблюдается полноценная экспрессия обоих аллелей и образование 2 различных белков. Поэтому мутации *SERPINA1* могут обуславливать широкий спектр фенотипических проявлений.

Рассмотрим варианты генотипов *SERPINA1* (PI) и их клинические проявления. Уровень A1AT в сыворотке крови в зависимости от генотипа представлен в табл. 1.

Вариант гена, который производит нормальное количество A1AT, называется M.

Генотип PI*MM. Аллели M, составляющие около 95 % аллелей, наблюдаемых в европеоидной популяции, характеризуются нормальным уровнем A1AT в сыворотке.

Высокий риск развития эмфиземы легких обуславливается дефицитными или нулевыми аллелями, когда они сочетаются в гомозиготном, гетерозиготном или сложном гетерозиготном состояниях. При

Таблица 1
Дефицит α_1 -антитрипсина при различных вариантах генотипа

Table 1
 α_1 -Antitrypsin deficiency in different genotypes

Генотип	Сывороточный уровень α_1 -антитрипсина, мг / дл (мкмоль / л)	Риск развития эмфиземы
PI*ZZ	13,6–38 (2,5–7)	Высокий
PI*MZ	92–179 (17–33)	Повышен минимально
PI*SZ	43,5–87 (8–16)	Немного повышен
PI*SS	81,5–179 (15–33)	Повышен минимально
PI*ноль-ноль	0	Высокий
PI*Z-ноль	0–27 (0–5)	Высокий
PI*MM	109–261 (20–48)	Норма

этом уровень А1АТ в сыворотке — ниже защитного порога.

Вариант Z гена *A1AT* — наиболее распространенный дефицитный вариант. Он характеризуется выраженным снижением уровня А1АТ и встречается в европейской популяции с частотой около 1 : 2 000.

Три возможных генотипа Z — MZ, ZZ или SZ — обуславливают различные фенотипы.

Генотип PI*MZ — гетерозиготное состояние, при котором один — аллель M, а другой — Z.

Фенотип: уровень А1АТ в крови — примерно на 40 % ниже нормы. Вероятно, такой уровень А1АТ недостаточно мал, чтобы вызвать заболевание, и достаточен для защиты от повреждений. Однако, если пациент курит, риск эмфиземы резко возрастает.

Генотип PI*ZZ — гомозиготное состояние. Наличие 2 копий мутантного Z-аллеля связано с тяжелым дефицитом А1АТ (10–25 %_{долж.}). Примерно 80 % пациентов с тяжелой недостаточностью А1АТ и эмфиземой гомозиготны по Z-аллели. Заболевание развивается в возрасте 30–40 лет и моложе, особенно у курильщиков. Если пациент не курит, эмфизема может не развиться. У курильщиков с генотипом PI*ZZ продолжительность жизни ниже, чем у некурящих людей с этим же генотипом, которые, в свою очередь, живут меньше, чем курящие и некурящие люди с генотипом PI*MM.

Вариант S-аллеля А1АТ — дефицитный вариант, вызывает умеренную недостаточность А1АТ. Чаше встречается в популяции, проживающей в районе Средиземноморья.

Низкий уровень А1АТ ассоциирован с S-вариантом только в сочетании с Z-аллелем.

Генотип PI*SZ обуславливает развитие более легкой формы дефицита А1АТ. У пациентов с вариантом SZ риск заболеваний легких ниже, чем при ZZ-варианте. Курение является основным фактором риска.

Генотипы с неэкспрессирующими аллелями — **PI*Z-ноль** и **PI*ноль-ноль**. Нулевой фенотип означает, что А1АТ не синтезируется и в сыворотке крови не определяется. Заболевание развивается даже в отсутствие курения.

Очень редкие мутации — **Pi*Mmalton** и **Pi*Mduarte** — обуславливают искажение структуры А1АТ. Пациенты имеют нормальный уровень А1АТ в сыворотке

крови, однако белок не функционирует и эмфизема развивается независимо от курения.

Снижение уровня А1АТ приводит к повышению активности эластазы нейтрофилов в легких. Возникает дисбаланс протеазы и антипротеазы; вследствие деградации эластина и разрушения тканей легких развивается эмфизема. Риск заболевания легких ассоциирован с уровнем А1АТ в сыворотке крови ниже «защитного порога» — 11 мкмоль / л (50 мг / дл) [2].

Несмотря на логичность классификации риска эмфиземы по генотипам, развитие и течение заболевания легких в каждой подгруппе варибельно. Каждый конкретный пациент имеет индивидуальную историю воздействия курения, факторов окружающей среды, а также других генетических модификаций, влияющих на экспрессию белков А1АТ. Основные **модифицирующие гены** для *SERPINA1* исследованы в семьях с развитием эмфиземы, обусловленной дефицитом А1АТ.

Наиболее высокий риск развития тяжелых форм заболевания ассоциирован с мутациями в следующих генах:

- *SERPINA2* (ингибитор сериновых протеаз: тромбина, урокиназы, плазмина и трипсина) гомологичен *SERPINA1*. Нефункциональный аллель гена приводит к развитию дефицита А1АТ, эмфиземы легких и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).
- *IL-10* кодирует противовоспалительный цитокин — интерлейкин (IL)-10, участвует в развитии иммунного ответа при воспалении, ингибируя синтез цитокинов Т-хелперов (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-2, -3 и -6, интерферона- γ , антигенов МНС (*Major Histocompatibility Complex*) 2-го класса). *IL-10* усиливает выживаемость и пролиферацию В-клеток и продукцию антител; активируется микрофлорой. Дефицит IL-10 усиливает риск развития эмфиземы.

Активация генов, кодирующих провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β и IL-6), также влияет на экспрессию *SERPINA1*.

Ген *NOS* кодирует синтазу оксида азота (NO) — группа ферментов, катализирующих образование NO из аргинина + O₂ + NADPH. NO, в частности, вырабатывается фагоцитами при борьбе с бактериальной инфекцией. Дефекты *NOS* играют роль в развитии патологии легких при муковисцидозе и модифицируют экспрессию *SERPINA1*.

Нарушения антиоксидантной защиты легких определяют предрасположенность к окислительному стрессу. Соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона в клетке является одним из важнейших показателей уровня окислительного стресса. Дефект гена *GSTP1* (глутатион S-трансфераза P1) ассоциирован с развитием эмфиземы.

Ген *GPR126* — рецептор, связанный с G-белком адгезии. Его активация регулирует функциональную активность *SERPINA1*. Дефект *GPR126* вносит изменения в развитие клеточного цикла и пролиферацию клеток, играет роль в ремоделировании дыхательных путей и является независимым кандидатом в развитии эмфиземы и ХОБЛ.

Ген *IREB2* (белок реакции железа 2, IRP2) играет важную роль в клеточном метаболизме железа и активен при более низком напряжении кислорода. Локализуется *IREB2* в эпителиальных, эндотелиальных, гладкомышечных клетках и макрофагах дыхательных путей. Мутации в гене *IREB2* связаны со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и развитием ХОБЛ, причем независимо от курения сигарет.

Важно отметить, что гены-модификаторы не только влияют на фенотип эмфиземы при дефиците А1АТ, но также вносят большой или меньший вклад в развитие эмфиземы и ХОБЛ при отсутствии мутаций гена *SERPINA1* [3].

Эмфизема легких как часть патогенеза хронической обструктивной болезни легких

Эмфизема является частью симптомокомплекса ХОБЛ. В группу этой легочной патологии, помимо эмфиземы, включены бронхиальная астма (БА), хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь. Некоторые авторы относят к этой группе также муковисцидоз [4]. Это абсолютно верно, поскольку данные состояния имеют одни и те же молекулярные механизмы, различия в степени экспрессии тех или иных генов, вовлеченных в развитие обструкции дыхательных путей, нарушения мукоцилиарного клиренса и эластогенеза, ограничения воздушного потока, способность к репарации легочной ткани и противостоянию токсическому действию сигаретного дыма, воспалительную и иммунную реакции в ответ на факторы внешней среды и / или эндогенные факторы. В зависимости от степени нарушения того или иного метаболического пути можно ожидать преобладающий фенотип обструктивного бронхита или эмфиземы, склонность к фиброзу, частые обострения, развитие легочной гипертензии.

Мутации гена *CFTR* (трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза) — хороший пример варибельности фенотипов, зависящих от типа мутации и общего генетического контекста. Известно, что наиболее опасная мутация — делеция фенилаланина в положении 508 (F508del) — приводит к развитию муковисцидоза — аутосомно-рецессивного заболевания. Однако описаны более 2 000 вариантов гена *CFTR*, обуславливающих различные эффекты на функцию белка. Трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза обладает способностью адаптироваться к окружающей среде посредством регуляции секреции хлоридов и бикарбонатов эпителия дыхательных путей и модулировать характеристики слизи. Дефекты *CFTR* приводят к обезвоживанию и закислению поверхности дыхательных путей, повышению вязкости слизи, нарушению мукоцилиарного клиренса, хронической инфекции и воспалению дыхательных путей. Все это — условия, предрасполагающие к развитию эмфиземы и ХОБЛ. Для вариантов R75Q и M470V гена *CFTR* связь с развитием ХОБЛ доказана [5]. *CFTR* может представлять потенциальную мишень для терапии ХОБЛ.

Для понимания полигенной природы частых заболеваний требуются исследования ген-ген- и белок-

Таблица 2
Основные гены-кандидаты, ассоциированные с развитием эмфиземы и хронической обструктивной болезни легких

Table 2
Key Genes-candidates associated with Emphysema and COPD

<i>SERPINA1</i>	Антипротеаза
<i>EPHX1, GSTP1, GSTT1, GSTM1</i>	Детоксификация ксенобиотиков, окислительно-восстановительные процессы
<i>TNF-α, IL-13, IL-27, IL-1β, IL-6, IL-10</i>	Цитокины
<i>TGF-β1</i>	Фиброгенная активность
<i>TNS1</i>	Нарушение функции сократительных белков
<i>ADR-β2</i>	Активность β ₂ -адренергического рецептора
<i>SOD3</i>	Антиоксидант
<i>ACE, ADAM33</i>	Активность пептидаз
<i>CFTR</i>	Трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза
<i>HMOX1</i>	Катаболизм гема
<i>SERPINA3</i>	Антипротеаза
<i>SFTPБ</i>	Белок сурфактанта
<i>GC Vitamin D binding protein</i>	Протеин, связывающий витамин D
<i>MMP9 и MMP12</i>	Матриксные металлопротеазы
<i>SERPINE2</i>	Ингибитор сериновой протеазы
<i>CHRNA3 и CHRNA5</i>	Субъединицы никотинового холинэргического рецептора
<i>AGER</i>	Рецептор конечных продуктов гликирования
<i>HHIP</i>	Морфогенез легких
<i>FGF7</i>	Фактор роста фибробластов
<i>FBLN5, ELN, LTBP2, MFAP4</i>	Белки внеклеточного матрикса
<i>EPAS1</i>	Регулятор транскрипции генов воспаления
<i>SIGLEC14</i>	Защита легких от бактериальной инвазии

белок-взаимодействий (интерактом). Они выявляют связь между генетическим дефектом и его влиянием на метаболический путь, который, возможно, определяет фенотип заболевания. В развитии сложных заболеваний, таких как эмфизема и ХОБЛ, вовлечено несколько метаболических путей, взаимосвязанных между собой. Несмотря на общность клинического диагноза, каждый пациент имеет свою драйверную мутацию или группу мутаций, обеспечивающих причинно-следственную связь последовательного нарушения метаболических путей, приводящую к развитию заболевания. Причем эти мутации не всегда могут быть биаллельными. В зависимости от типа наследования и структуры эти мутации могут приводить к потере количества кодируемого белка или его избыточной экспрессии, нарушению структуры и функции белка, вносить вклад в дисфункциональность метаболического пути. Таким образом, каждый пациент имеет индивидуальный «молекулярный портрет» болезни и индивидуальную восприимчивость к внешним триггерам заболевания. Изучение такого «молекулярного портрета» для каждого пациента позволит проводить упреждающую диагностику воз-

можного будущего заболевания, а также определять мишени для лекарственного воздействия.

Методом GWAS (полногеномный поиск ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками) выявлены 163 гена-кандидата для эмфиземы и ХОБЛ. GWAS идентифицирует варианты, в т. ч. распространенные, с небольшим эффектом на развитие заболевания. Экзомное секвенирование определяет гены, кодирующие белок, и позволяет выявить редкие варианты с большим вкладом в патогенез заболевания. Определенные секвенированием экзома / генома патогенные варианты генов, верифицируются по уровню их экспрессии в альвеолярных макрофагах, ткани легких, мокроте, крови у больных по сравнению с контрольной группой.

Рассмотрим некоторые варианты генов, в первую очередь ассоциированных с развитием эмфиземы легких и ХОБЛ (табл. 2).

Гены, ассоциированные с предрасположенностью к курению и риском развития эмфиземы

Гены *CHRNA3* и *CHRNA5* кодируют субъединицы никотинового холинергического рецептора. Эти белки реагируют на никотин [6]. Существует ассоциация между никотиновой зависимостью и генетическими вариантами этих генов. На модели мышей с нокаутом *CHRNA5* показано, что никотин активирует поводково-межжонковый путь (*Habenulointerpeduncularis tractus*) через α_5 -никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nAChR), вызывая ингибирующий мотивационный сигнал. Он ограничивает потребление никотина [7]. Варианты генов *CHRNA3* и *CHRNA5* связаны с уровнем их экспрессии в образцах крови и мокроты больных эмфиземой легких [8]. *CHRNA3* и *CHRNA5* влияют на патогенез ХОБЛ двояко. Прямо — путем усиления воспалительного процесса в альвеолах и косвенно, усиливая желание курить.

Гены-кандидаты обструкции легких

Ген *HHIP* (*Hedgehog Interacting Protein*) кодирует мембранный гликопротеин и имеет решающее значение для морфогенеза легких.

У мышей с гаплонедостаточностью *HHIP*, подвергшихся окуриванию сигаретным дымом, наблюдались сильное увеличение воздушного пространства и усиление путей активации лимфоцитов в тканях легких [9].

Дефекты *HHIP* были описаны у пациентов с фенотипом максимально достигнутого ОФВ₁ ниже популяционного уровня и обструкцией дыхательных путей.

Ген *TNS1* кодирует тензин-1. Белок сшивает актиновые филаменты в местах прикрепления клетки к внеклеточному матриксу и участвует в клеточной адгезии. Существует значительная связь между обструкцией дыхательных путей и дефектами *TNS1*. Экспрессия тензина-1 в клетках гладкой мускулатуры дыхательных путей увеличивается при эмфиземе (не при БА). Тензин-1 ослабляет действие α -гладкомышечного актина и сокращение коллагеновых нитей. Нарушение функции сократительных

белков — вклад в развитие обструкции дыхательных путей. [10].

Важно отметить, что тензин-1 в гладкомышечных клетках не активируется сам по себе. Его уровень повышают 2 важных фактора: трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1) и фибронектин-1 (FN1).

TGF- β_1 — центральный белок в развитии воспалительных заболеваний дыхательных путей. Это сигнальный белок с множеством регуляторных функций. На уровне дыхательных путей он контролирует продукцию внеклеточного матрикса и иммуносупрессию. Свои функции он выполняет совместно с фибронектином-1 (гликопротеин внеклеточного матрикса, который связывается с мембранными рецепторными белками: интегринами, коллагеном, протеогликанами гепарансульфата).

TGF- β_1 и фибронектин высвобождаются альвеолярными макрофагами и обладают фиброгенной активностью — формируют фиброз. Это спонтанное высвобождение стимулируется курением, окислительным стрессом, липополисахаридами грамотрицательных бактерий, простагландинами, лейкотриенами, брадикинином.

Избыточная экспрессия *TGF- β* и фибронектина в активированных макрофагах наблюдается при формировании эмфиземы, хроническом бронхите и, в меньшей степени, БА.

Ограничение воздушного потока

Фенотип быстрого снижения ОФВ₁ в раннем взрослом возрасте ассоциирован прежде всего с генотипом MZ гена *AIAT*.

Однако дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе с последующим развитием окислительного стресса также вносит вклад в раннее развитие эмфиземы у курильщиков. Он приводит к развитию ограничения воздушного потока и обструкции.

В защите легких от вдыхаемых токсичных продуктов и активных форм кислорода важную роль играют ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков.

Показана выраженная ассоциация между снижением ОФВ₁ в раннем взрослом возрасте и минорными вариантами микросомальной эпоксидгидролазы (EPHX1) [11].

Ген *CCDC38* (*Coiled-Coil Domain Containing 38*) экспрессирует в бронхиальных эпителиальных клетках. Мутации *CCDC38* связаны с сужением дыхательных путей и снижением показателя соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких. Интересно, что нормальное функционирование данного белка сильно коррелирует с резистентностью к курению, т. е. эмфизема не развивается, независимо от количества выкуренных сигарет и стажа курения [12].

Защита от сигаретного дыма

Ген *FAM13A* (*Family With Sequence Similarity 13 Member A*) защищает респираторный эпителий от сигаретного дыма. *FAM13A* выраженно экспрессирует в эпителии дыхательных путей, значительно повышая

резистентность эпителия за счет стимуляции синтеза E-кадгерина (мембранный гликопротеин клеточной адгезии и пролиферации эпителия).

Экспрессия *FAM13A* выражена значительно слабее в дыхательных путях пациентов с эмфиземой по сравнению с контрольной группой здоровых людей. *FAM13A* подавляется сигаретным дымом у пациентов с эмфиземой и способствует нейтрофилии эпителия дыхательных путей. Это частично объясняет различия в ответе на курение в группах пациентов в зависимости от экспрессии *FAM13A* [13].

Интересно и показательно, что дефекты гена *FAM13A* могут приводить как к эмфиземе, так и интерстициальному легочному фиброзу.

Резистентность к курению также развита у пациентов с хорошим состоянием генов цилиарного аппарата дыхательных путей. И напротив, дефект гена *RIN3* (*Ras Rab Interactor 3* — маркер цилиарной дискинезии) усиливает токсическое воздействие сигаретного дыма и вносит вклад в развитие эмфиземы.

Сигналы воспаления и иммунитета

Дисбаланс системы «протеаза-антипротеаза» — один из основных механизмов патогенеза ХОБЛ.

А1АТ — основная сериновая антипротеаза, отвечающая за защиту легких от действия сериновых протеаз нейтрофильного происхождения. Ее дефицит считается главной генетической причиной ХОБЛ.

Однако спектр протеаз, вовлеченных в развитие ХОБЛ и обуславливающих тяжесть ее течения, не ограничивается сериновыми протеазами нейтрофилов.

Существует 4 типа протеаз, участвующих в патогенезе ХОБЛ (сериновая, цистеиновая, аспарагиновая и матриксные металлопротеиназы — ММП). Среди сериновых протеаз нейтрофильная эластаза (NE), дипептидилпептидаза 4, катепсин G, протеиназа 3, катепсин С, триптаза тучных клеток и химаза связаны с развитием тяжелых форм ХОБЛ. Цистеиновые протеазы (каспазы 1, 3, 7, 8, 9 и 11, катепсины К и S, аспарагиновые протеазы — катепсин D и E) повышаются у пациентов с ХОБЛ.

ММП активируются и / или понижаются при ХОБЛ, в первую очередь при эмфиземе. Они участвуют в протеолитической атаке матрикса альвеолярной стенки. Кроме того, ММП играют важную роль в развитии или прекращении воспаления, а также в изменении высвобождения фиброгенных факторов роста.

Наиболее активную роль в развитии эмфиземы играет ММП-12, кодируемая одноименным геном. Она экспрессируется в альвеолярных макрофагах и малых дыхательных путях. Нокаут ММП-12 в эксперименте предотвращает ремоделирование малых дыхательных путей [14].

Терапия, направленная на селективное ингибирование ММП-12, может быть целесообразной стратегией лечения эмфиземы и ремоделирования мелких дыхательных путей.

Поскольку ХОБЛ — хронический воспалительный процесс с повреждением тканей и процессов репарации, неудивительно, что здесь важную роль играют

многие цитокины. Наиболее сильная ассоциация между дефектами генов, кодирующих цитокины, и развитием ХОБЛ показана для TNF- α , IL-13, -27, -1 β , -6, -10.

Дефекты IL-27 играют критическую роль в патогенезе ХОБЛ. IL-27 кодируется 2 различными генами:

- *EBI3* (ген 3, индуцированный вирусом Эпштейна–Барр и IL-27p28). IL-27 экспрессируется антигенпрезентирующими клетками и взаимодействует со своим рецептором клеточной поверхности, запуская спектр сигнальных путей. IL-27 индуцирует дифференцировку различных популяций Т-клеток в иммунной системе, а также активирует противовоспалительный цитокин IL-10. Поэтому существует 2 типа ответов (провоспалительный и противовоспалительный), в которых участвуют макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-клетки. Активируемый ответ очень сильно зависит от типа мутаций и внешнего окружения IL-27 [15].
- *AGER* (*Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor*) — специфический рецептор конечных продуктов гликирования. Посредует взаимодействие конечных продуктов гликирования (AGE), которые накапливаются в тканях и действуют как медиатор острого и хронического воспаления. Передача сигналов AGE / RAGE играет важную роль в регуляции продукции / экспрессии TNF- α и других провоспалительных медиаторов и окислительного стресса. Повреждающие эффекты, характерные для ХОБЛ, вызываются через провоспалительные сигнальные пути в RAGE-экспрессирующих альвеолярных эпителиальных клетках и резидентных альвеолярных макрофагах. Прямая стимуляция RAGE табачным дымом, генерация AGE *de novo* в среде табачного дыма или генетическая активация RAGE в легких приводят к воспалению, дестабилизации матрикса и апоптозу. Ассоциация дефектов *AGER* с развитием ХОБЛ описана у пожилых людей [16].

Частота обострений хронической обструктивной болезни легких

Существует связь между предрасположенностью к обострениям ХОБЛ и генными вариациями в *SFTPB* (белок сурфактанта В), *MBL2* (маннозосвязывающий лектин) и *CXCL1* (C-X-C Motif хемокиновый лиганд 1).

Белки, кодируемые этими генами, — поверхностно-активные. Лектин и хемокин обладают способностью защищать от бактерий или вирусов. Генетические вариации, увеличивающие эту способность, снижают восприимчивость к инфекциям и, следовательно, к обострениям ХОБЛ.

SIGLEC14 (Ig, подобный лектину 14, связывающему сиаловую кислоту) — белок, распознающий гликаны. Он вырабатывается клетками врожденного иммунитета и участвует в усилении защиты легких от бактериальной инвазии. SIGLEC14 связывается с патогенными бактериями и может вызывать чрезмерный ответ с развитием местного и системного воспаления. Было показано, что экспрессия SIGLEC14 связана с фенотипом

частых обострений ХОБЛ. Напротив, гомозиготные мутации *SIGLEC14* обуславливают резкое снижение или отсутствие данного белка. При этом у пациентов отмечается гораздо меньшее (почти на 80 %) количество эпизодов обострений по сравнению с пациентами, у которых этот белок есть [17].

Мутации *SIGLEC14* встречаются довольно часто. Например, в японской популяции примерно 1 из 4 человек не может вырабатывать *SIGLEC14*. В связи с этим было предположено стратифицировать больных ХОБЛ на основе генотипа *SIGLEC14* с целью более эффективного и персонализированного лечения. Разрабатывается соединение, которое блокирует воспалительные процессы, вызванные участием *SIGLEC14*, для предотвращения или лечения обострений ХОБЛ.

EPAS1 (Endothelial PAS Domain Protein 1) кодирует фактор транскрипции, участвующий в индукции генов, регулируемых кислородом. Он индуцируется при падении уровня кислорода. *EPAS1* — единственный ключевой регулятор транскрипции, чьи нижележащие гены связаны с тяжестью заболевания ХОБЛ. Профиль метилирования *EPAS1* в ткани легких человека с ХОБЛ ниже по сравнению с контрольной группой без заболевания. Экспрессия гена *EPAS1* снижена у мышей, хронически подвергающихся воздействию сигаретного дыма, причем ХОБЛ развивается через 2 мес. воздействия [18].

Репарация легких

Ген *FGF7* — фактор роста фибробластов-7. Передача сигналов *FGF* — эволюционно консервированный путь, который участвует в регенерации и восстановлении органов, в т. ч. легких. *FGF7* — член суперсемейства факторов роста фибробластов — играет особую роль в восстановлении поврежденных легких у курильщиков, подверженных риску развития ХОБЛ. Он обладает широким спектром физиологических действий: индуцирует пролиферацию альвеолярных пневмоцитов; стимулирует экспрессию сурфактантного белка и фосфолипидов; стимулирует трансэпителиальный транспорт жидкостей и электролитов; может ослаблять эпителиальный ответ на медиаторы воспаления. Гапло-недостаточность *FGF7* усиливает предрасположенность к развитию ХОБЛ [19]. Подкожное введение рекомбинантного *FGF7* перед введением эластазы в эксперименте защищает мышей от развития эмфиземы легких путем подавления воспалительной реакции и ингибирования альвеолярной гибели клеток.

Эластогенез

Самые активные гены, вовлеченные в эластогенез, — фибулин-5 (*FBLN5*), эластин (*ELN*) — белок эластиновых волокон, латентный трансформирующий фактор роста β , связывающий белок 2 (*LTBP2*), и микрофибрилярно-ассоциированный белок 4 (*MFAP4*). Все эти белки являются белками внеклеточного матрикса и коэкспрессируют в легочной ткани, обеспечивая формирование эластических волокон. При ХОБЛ их

экспрессия компенсаторно усиливается для восстановления ткани альвеол. Нефункциональность этих белков будет приводить к нарушению эластогенеза [20].

Обсуждение

Эмфизема — сложное гетерогенное заболевание. Стратификация пациентов по фенотипу дает ограниченную информацию о биологическом механизме патологического процесса, прогнозе и рациональной терапии. Один и тот же клинический фенотип может быть результатом различных метаболических изменений. Достаточно хорошо изучены мутации гена *SERPINA1*, которые обуславливают различные генотипы. Внутри каждого генотипа можно ожидать целый спектр клинических проявлений, зависящих не только от курения и поллютантов, но и от ген-ген взаимодействий. При этом интактный *SERPINA1* не является гарантом отсутствия предпосылок к развитию эссенциальной эмфиземы.

Дефекты генов, отвечающих за развитие обструкции легких, нарушения эластогенеза и сурфактанта, снижение процессов репарации резко повышают риск развития заболевания. Если в этом же организме генетически снижена антиоксидантная защита, защита от протеаз, нарушен врожденный иммунитет, можно ожидать фенотип раннего начала эмфиземы, развития ХОБЛ с высокой частотой обострений. У каждого пациента есть свои причинно-следственные связи, приведшие к эмфиземе, но в основе всегда лежит его уникальная генетическая конструкция.

Определение у каждого конкретного пациента «молекулярного портрета» как эмфиземы, так и других гетерогенных заболеваний, возможно уже сейчас. Полноэкзомные и полногеномные исследования с дальнейшей идентификацией пораженного метаболического пути позволяют стратифицировать пациентов по ведущему патогенетическому механизму заболевания и определить его эндотип. Будущие варианты лечения, безусловно, должны быть нацелены на эндотип конкретного больного. Простой пример — выбор бронходилататора при доминировании механизма ограничения воздушного потока или противовоспалительных препаратов, нацеленных на сигналы воспаления и / или конкретные цитокины. Например, канакинумаб — для подавления $IL-1\beta$; тоцилизумаб — для подавления $IL-6$; инфликсимаб и этанерцепт — для подавления $TNF-\alpha$. Исследуются несколько молекул, направленных на конкретные механизмы развития воспаления и повреждения легочной ткани при эмфиземе и ХОБЛ.

Антиоксиданты также могут быть выбраны индивидуально, в зависимости от преимущественного поражения. Например, активаторы *SIRT1* (сиртуин 1) — ресвератрол и другие новые молекулы; активаторы *SOD* (супероксиддисмутазы); активаторы *NRF2* (аналог 2 ядерного фактора эритроидного происхождения) — сульфарафан; субстраты глутатион-трансфераз — *N*-ацетилцистеин, глутамин.

Разрабатываются препараты, направленные на различные типы протеаз, в т. ч. *MMP-9* и *-12*.

Ингибитор TGF- β снижает фиброзное ремоделирование дыхательных путей и подавляет экспрессию MMP, ингибиторов эндотелина, предотвращает прогрессирование легочной гипертензии при ХОБЛ.

Ранняя генетическая диагностика пациентов с эмфиземой и ХОБЛ в семейном анамнезе позволит проводить таргетную профилактику и в большинстве случаев – предупредить развитие заболевания. Генетическая диагностика заболевших позволит врачу подобрать лекарственные препараты персонально для каждого пациента и быть уверенным в эффективности выбора.

Заключение

ХОБЛ – состояние со сложной генетической архитектурой, возникающее в результате сложных взаимодействий между внешней средой, генетической предрасположенностью и взаимодействием генов с окружающей средой.

Полноэкзомные и полногеномные исследования доступны, однако трудоемки и дороги, требуют квалифицированной интерпретации. Такие исследования наряду с протеомными и метаболомными измерениями – массив информации для выявления надежных биомаркеров эмфиземы и ХОБЛ. Это интересное и клинически значимое направление для дальнейших разработок.

Системно-биологический анализ болезней человека дает возможность улучшить понимание их патобиологии, помочь в разработке новых альтернативных методов лечения и, возможно, в переклассификации сложных заболеваний. Все эти разработки должны открыть путь к персонализированному лечению больных эмфиземой и ХОБЛ в клинической практике.

Литература / References

- Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (6): 585–596. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
- Brode S.K., Ling S.C., Chapman K.R. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease. *CMAJ.* 2012; 184 (12): 1365–1371. DOI: 10.1503/cmaj.111749.
- de Serres F., Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J. Intern. Med.* 2014; 276 (4): 311–335. DOI: 10.1111/joim.12239.
- Чучалин А.Г. Эмфизема. *Пульмонология.* 1998; (1): 6–13. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3206/2602> / Chuchalin A.G. [Emphysema]. *Pul'monologiya.* 1998; (1): 6–13. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3206/2602> (in Russian).
- Cantin A.M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Implications in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 2): S150–155. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-588KV.
- Thorgeirsson T.E., Gudbjartsson D.F., Surakka I. et al. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat. Genet.* 2010; 42 (5): 448–453. DOI: 10.1038/ng.573.
- Fowler C.D., Lu Q., Johnson P.M. et al. Habenular alpha5 nicotinic receptor subunit signalling controls nicotine intake. *Nature.* 2011; 471 (7340): 597–601. DOI: 10.1038/nature09797.
- Castaldi P.J., Cho M.H., Zhou X. et al. Genetic control of gene expression at novel and established chronic obstructive pulmonary disease loci. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24 (4): 1200–1210. DOI: 10.1093/hmg/ddu525.
- Tobin M. Common and rare genetic variants in respiratory health: the UK Biobank Lung Exome Variant Evaluation (UK BiLEVE) consortium. 2012. <https://www.ukbiobank.ac.uk/enable-your-research/approved-research/common-and-rare-genetic-variants-in-respiratory-health-the-uk-biobank-lung-exome-variant-evaluation-uk-bileve-consortium>
- Stylianou P., Clark K., Gooptu B. et al. Tensin1 expression and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Nature.* 2019; 9 (1): 18942. DOI: 10.1038/s41598-019-55405-2.
- Sandford A.J., Chagani T., Weir T.D. et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (2): 469–473. DOI: 10.1164/ajrcm.163.2.2006158.
- Pare P.D. The smoking gun: Genetics and genomics reveal causal pathways for COPD. *Canadian J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2017; 1 (3): 126–132. DOI: 10.1080/24745332.2017.1361203.
- Chen Q., de Vries M., Nwozor K.O. et al. A protective role of FAM13A in human airway epithelial cells upon exposure to cigarette smoke extract. *Front. Physiol.* 2021; 12: 690936. DOI: 10.3389/fphys.2021.690936.
- Churg A., Zhou S., Wright J.L. Matrix metalloproteinases in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 197–209. DOI: 10.1183/09031936.00121611.
- Qiu S.L., Duan M.C., Liang Y. et al. Cigarette smoke Induction of Interleukin-27/WSX-1 regulates the differentiation of Th1 and Th17 cells in a smoking mouse model of emphysema. *Front. Immunol.* 2016; 7: 553. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00553.
- Sharma A., Kaur S., Sarkar M. et al. The AGE-RAGE axis and RAGE genetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021; 60 (2): 244–258. DOI: 10.1007/s12016-020-08815-4.
- Angata T., Ishii T., Motegi T. et al. Loss of Siglec-14 reduces the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70 (17): 3199–3210. DOI: 10.1007/s00018-013-1311-7.
- Yoo S., Takikawa S., Geraghty P. et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression data identifies EPAS1 as a key regulator of COPD. *PLoS Genet.* 2015; 11 (1): e1004898. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004898.
- Brehm J.M., Hagiwara K., Tesfaigzi Y. et al. Identification of FGF7 as a novel susceptibility locus for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2011; 66 (12): 1085–1090. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-200017.
- Brandsma C.A., van den Berge M., Postma D.S. et al. A large lung gene expression study identifying fibulin-5 as a novel player in tissue repair in COPD. *Thorax.* 2015; 70 (1): 21–32. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2014-205091.

Поступила: 26.03.22

Принята к печати: 20.06.22

Received: March 26, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Амирова Татьяна Олеговна – врач персонализированной медицины, генетик Клиники «Laboratoires Reunis, Dr. Amirova», член исследовательской группы по изучению системных биологических моделей полигенных заболеваний, аффилированной со Школой системной биологии, Университет Джорджа Мейсона (Фэрфакс, США), руководитель Школы прецизионной метаболомной медицины, Институт PreventAge, член Коалиции персонализированной медицины, преподаватель UniCapital Corp.; тел.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com

Tatyana O. Amirova, Doctor of personalized medicine, geneticist at Laboratoires Reunis, Member of polygenic diseases biological modelling research group, affiliated with School of Systems Biology, George Mason University (Fairfax, USA), Head of Precision Metabolomic Medicine School, PreventAge Institute; Member of Personalized Medicine Coalition, Faculty member of UCPC; tel.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com