

НОВАЯ СТРАТЕГИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ: ГИПОКСИЯ — ИНДУЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР

Т. В. Серебровская

Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины

New Strategy in Treatment of Diseases: Hypoxia — Inducible Factor

T. V. Serebrovskaya

Bogomoletz Institute of Physiology, Ukrainian National Academy of Science

Нормальное функционирование тканей у млекопитающих зависит от адекватного снабжения тканей кислородом. Не соответствие между снабжением и потреблением (гипоксия) вызывает ряд специфических адаптационных механизмов. Эти механизмы частично приходят в действие с помощью активации вызывающих гипоксию транскрипционных факторов (HIF-1, HIF-2, HIF-3). Один из них — HIF-1 α активируется на физиологически релевантных уровнях кислорода, обеспечивая быстрый и адекватный ответ на гипоксию. HIF-1 α цели включают гены вовлеченные в ангиогенез, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, апоптоз, врожденную иммунную защиту. Как следствие этих различных функций HIF-1 α также вовлекается в патофизиологию многих человеческих заболеваний. Схема HIF-обусловленных путей обеспечивает новые цели для терапевтической интервенции. Имеются новые свидетельства того, что активация HIF является протективной в ишемически-гипоксически индуцированных заболеваниях, при болезнях Паркинсона и может вызвать продуктивный ангиогенный ответ. Описана новая и существенная роль HIF-1 α в регуляции некоторых важных полиморфонуклеарных функций лейкоцитов. В то же самое время торможение HIF-1 может обеспечить новую стратегию лечения и профилактики легочной гипертензии и высокогорного отека легких и в тоже время может предохранить альвеолярные эпителиальные клетки от разрушения. Таким образом, функции HIF-1 α в организме являются полисемантическими и требуют дальнейшего тщательного изучения.

Normal tissue function in mammals depends on adequate supply of oxygen. A discrepancy between oxygen supply and consumption (hypoxia) induces a variety of specific adaptation mechanisms. These mechanisms are in part governed by the activation of hypoxia-inducible transcription factors (HIF-1, HIF-2, HIF-3). HIF-1 α is activated at physiologically relevant oxygen levels, ensuring fast and adequate response to hypoxia. HIF-1 α targets include genes involved in angiogenesis, vasomotor control, energy metabolism, apoptosis, innate immune defence. As a consequence of these various functions, HIF-1 α is also implicated in the pathophysiology of many human diseases. Delineation of HIF-hydroxylation pathways provides new targets for therapeutic intervention. There is increasing evidence that activation of HIF is protective in ischemic/hypoxic disease, Parkinson's disease and can generate a productive angiogenic response. A novel and essential role for HIF-1 α in regulation of several important polymorphonuclear leukocyte functions is described. At the same time, the inhibition of HIF-1 could provide new strategy for the treatment and prophylaxis of pulmonary hypertension and high-altitude edema as well as prevent alveolar epithelial cells from the destruction. Thus, the functions of HIF-1 α in the organism are polysemantic and demand further scrupulous investigations.

Непрерывное снабжение организма кислородом является абсолютным условием существования человека и высших животных. Реакция клетки на недостаток кислорода имеет особое значение для понимания патологических процессов, происходящих в организме. Тонкий баланс между потребностью в кислороде и его доставкой нарушается при заболеваниях сердца, раке, хронических обструктивных заболеваниях легких, которые являются основными причинами смертности населения. Несколько лет тому назад стало известно, что важнейшую роль в этих процессах играет кислородчувствительный протеиновый комплекс, обладающий транскрипционной активностью — гипоксия-индуцибельный фактор (hypoxia-inducible factor — HIF). Этот транскрипционный фактор впервые был идентифицирован Греггом Семензой с сотрудниками из университета

Джона Хопкинса в Балтиморе в 1992 году как регулятор экспрессии эритропоэтина (ЕРО). Он активируется в физиологически важных местах регуляции кислородных путей, обеспечивая быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс. Можно выделить несколько основных функции HIF — фактора. Это — экспрессия генов, улучшающих доставку кислорода (среди них — синтез эритропоэтина, эндотелиального фактора роста VEGF, трансферрина и других белков); реакции, контролирующиеся метаболические пути (ферменты гликолиза и транспорта глюкозы). Кроме того, HIF активно участвует в процессах канцерогенеза, вызывая повышенную пролиферацию раковых клеток и метастазирование. Многочисленные обзоры последних лет свидетельствуют о пристальном внимании физиологов, генетиков и клиницистов к этой проблеме. Мы сконцентрируемся на

некоторых последних сообщениях об участии HIF в развитии патофизиологических процессов и в связи с этим о возможных новых стратегиях в лечении болезней человека.

Несколько слов о структуре и локализации этого фактора. Комплекс HIF- α существует в виде множества изоформ (HIF-1 α , HIF-2 α и др) и является гетеродимером, состоящим из α и β субъединиц, каждый из которых является базисным транскрипционным фактором. HIF-1 α (ARNT) является ядерным белком, который постоянно экспрессируется и не зависит от напряжения кислорода. В противоположность ему, HIF-1 β является цитоплазматическим белком, зависимым от уровня кислорода. В хорошо оксигенированных клетках HIF-1 α постоянно разлагается благодаря двум независимым путям гидроксирования: пролил и аспарагин гидроксированию. В условиях же гипоксии эти ферменты инактивируются, и отсутствие гидроксирования ведет к стабилизации HIF. HIF- β субъединицы перемещаются к ядру, где они гетеродимеризуют с HIF-1 α субъединицами. Результирующий продукт является активным HIF-1 белком, который связывается со специфическими кислород-чувствительными элементами, которые присутствуют в генах-мишенях, активируя транскрипцию этих генов [3, 8, 13].

HIF-зависимые реакции на гипоксию могут модулироваться клеточным окружением. Такими факторами могут быть особенности роста, дифференциации или апоптоза клетки, метаболизм железа, интермедиаты и кофакторы реакций энергетического метаболизма, а также факторы роста и онкогены. Поскольку ферментативное гидроксирование HIF-1 α осуществляется группой оксоглутарат-зависимых оксигеназ, использующих молекулярный кислород и поэтому обеспечивающих прямую связь между наличием кислорода и регуляцией HIF, то HIF стали считать прямым кислородным сенсором [5, 10].

Достижения последних лет в области исследований механизмов регуляции активности HIF открывают новые возможности для понимания развития патофизиологических процессов и осуществления терапевтических вмешательств.

Так, у некоторых пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких альвеолярная гипоксия ведет к развитию легочной гипертензии. Главным компонентом этого процесса является выработка таких пептидов, как эндотелин-1 и ангиотензин II, которые вызывают сокращение гладких мышц и гипертрофию сосудистой стенки [4]. Было прямо доказано, что синтез ангиотензина II вызывается экспрессией HIF-1 α [11]. Эти результаты свидетельствуют, что HIF играет первостепенную роль в развитии гипертрофии гладких мышечных клеток сосудов гипоксических легких. Таким образом, локальное торможение HIF-1 в легких может представлять терапевтическую стратегию для лечения или предупреждения развития легочной гипертензии у пациентов с фактором риска этого

заболевания, а также предотвратить развитие острого отека легких в условиях высокогорья [7].

Поскольку выраженная степень гипоксии может вызывать повреждения легочного эпителия и участвовать в развитии фиброза, были проведены исследования по изучению возможного участия HIF-1 α в этих процессах. В опытах на крысах было показано, что гипоксия воздействует на эпителиальные клетки II типа посредством активации HIF-1 α , который в свою очередь активирует проапоптотический белок, подавляет пролиферацию клеток альвеолярного эпителия и усиливает апоптоз (запрограммированную гибель клетки) [2]. Отсюда следует, что целенаправленное воздействие на HIF, а именно торможение его активации, может быть новой стратегией, препятствующей деструкции альвеолярного эпителия при легочной патологии.

Несколько слов о воспалительном процессе и иммунной защите. В первые дни начала инфекционного процесса лейкоциты находят, идентифицируют, фагоцитируют и обезвреживают микробы, используя как кислород-зависимые, так и кислород-независимые антимикробные системы. Новейшие данные свидетельствуют о том, что важнейшую роль в этих процессах играет HIF-1 α , включая регуляцию транскрипции катионных антимикробных полипептидов и индукцию NO-синтазы [9, 14]. Лейкоциты сосредотачиваются в местах воспаления или инфекции и, активируясь, высвобождают антимикробные факторы, в том числе активные формы кислорода. Респираторный взрыв сопровождается снижением уровня кислорода в воспаленном участке. Вполне возможно, что эта локальная гипоксия вызывает активацию HIF-1 α , что приводит к увеличению синтеза свободных радикалов лейкоцитами. Благодаря выяснению роли HIF-1 α в иммунной защите, некоторые ученые предлагают новые стратегии для терапевтической иммуномодуляции - а именно - методы активации HIF-1 α . Однако, для разработки новых способов лечения крайне необходимы дополнительные исследования.

Одной из областей применения новых знаний о HIF может быть использование их в лечении болезни Паркинсона. В мозге постоянный уровень HIF-1 является ответственным за синтез эритропоэтина (ЕРО) при гипоксии. Последние данные свидетельствуют о том, что ЕРО оказывает положительный протектирующий эффект на больных паркинсонизмом. На мышинной модели экспериментального паркинсонизма показано, что введение ЕРО в паренхиму мозга превентивует гибель дофаминергических нейронов и улучшает локомоторную активность [1]. Эти исследования легли в основу первых совместных проектов украинских и американских ученых по разработке новых методов лечения паркинсонизма.

Неоднозначную роль играет HIF в раковом процессе. Дело в том, что этот транскрипционный фактор может обеспечивать как адаптацию тканей к гипоксии и ангиогенез, способствуя поддержанию кислородного гомеостаза в физиологических условиях, так и провоцировать рост опухолевых тканей. Повышенный уровень

HIF-1 α в опухолевых тканях по сравнению с уровнем в окружающих нормальных тканях обычно коррелирует со степенью развития рака и смертностью [6, 12]. Это связано с тем, что в развитии раковых опухолей важным фактором является гипоксия. Пока первичная опухоль не сформировала адекватное кровоснабжение, уменьшенная диффузия кислорода провоцирует экспрессию HIF-1 α , а следовательно васкуляризацию, рост опухоли и метастазирование. Вместе с тем, остается невыясненным, на каких стадиях развития заболевания следует тормозить его продукцию.

Данные об участии HIF-1 в физиологических и патологических процессах увеличиваются с экспоненциальной скоростью. Понимание этих процессов на молекулярном уровне может привести к новым стратегиям для предупреждения и лечения угрожающих жизни расстройств. Вместе с тем, неоднозначность поведения этого фактора в различных условиях не позволяет на сегодня давать четкие практические

рекомендации. Действительно, с одной стороны, гипоксия-индуцибельный фактор улучшает снабжение ткани кислородом; оптимизирует митохондриальное энергообеспечение; стимулирует синтез эритропоэтина и эндотелиального фактора роста; улучшает васкуляризацию ишемизированного сердца; усиливает противовоспалительные процессы; препятствует гибели дофаминергических нейронов и улучшает локомоторную активность. С другой стороны, он подавляет пролиферацию клеток альвеолярного эпителия и усиливает апоптоз; вызывает гипертрофию гладких мышечных клеток сосудов гипоксических легких; усиливает высокогорный отек легких; провоцирует тромбоз легочных сосудов; провоцирует опухолевый рост и метастазирование.

Данное научное направление сейчас активнейшим образом развивается, и ближайшем будущем следует ожидать революционных изменений в стратегии лечения основных болезней человека.

Литература

1. *Gene S., Kuralay F., Gene K., Akhisaroglu M. et al.* Erythropoietin exerts neuroprotection in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated C57/BL mice via increasing nitric oxide production. *Neurosci Lett.* 2001. — Feb 2; 298 (2). 139—141.
2. *Krick S., Eul B. G., Hanze J., Savai R. et al.* Role of HIF-1{alpha} in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005. Feb 4.
3. *Lando D., Gorman J. J., Whitelaw M. L., Peet D. J.* Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation. *Eur J Biochem.* 2003. — V. 270 (5). 781—790.
4. *Li H., Chen S. J., Chen Y. F., Meng Q. C. et al.* Enhanced endothelin-1 and endothelin receptor gene expression in chronic hypoxia. *J Appl Physiol.* — 1994. V. 77. 1451—1459.
5. *Masson N., Ratcliffe P. J.* HIF prolyl and asparaginyl hydroxylases in the biological response to intracellular O₂ levels. *J. Cell Sci.* 2003. V. 116. 3041—3049.
6. *Maxwell P. H., Pugh C. W., Ratcliffe P. J.* Activation of the HIF pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2001. V. 11 (3). 293—299.
7. *Mortimer H., Patel S., Peacock A. J.* The genetic basis of high-altitude pulmonary oedema. *Pharmacol Ther.* 2004. V. 101 (2). 183—192.
8. *Murphy B. J.* Regulation of malignant progression by the hypoxia-sensitive transcription factors HIF-1 α and MTF-1. *Comparative Biochemistry & Physiology.* 2004. V. 139, #3. 495—507.
9. *Peyssonmaux C. et al.* HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. 1806—1815.
10. *Pugh, C. W. and Ratcliffe, P. J.* Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat. Med.* 2003. V. 9. 677—684.
11. *Semenza G. L.* O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol.* 2004. V. 96 (3). 1173—1177.
12. *Swinson D. E., Jones J. L., Cox G., Richardson D. et al.* Hypoxia-inducible factor-1 alpha in non small cell lung cancer: relation to growth factor, protease and apoptosis pathways. *Int J Cancer.* 2004. V. 111 (1). 43—50.
13. *Wang G. L., Semenza G. L.* Desferrioxamine induces erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor 1 DNA-binding activity: implications for models of hypoxia signal transduction. *Blood.* 1993. V. 82. 3610—3615.
14. *Zarembek K. A., Malech H. L.* HIF-1 α : a master regulator of innate host defenses? *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. 1702—1704.