

# Система цитохрома P450 в лёгких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетике лекарственных средств

Пономаренко Т. М.<sup>1</sup>, Сычёв Д. А.<sup>1,2</sup>, Чикало А. О.<sup>2</sup>, Бердникова Н. Г.<sup>1</sup>, Кулес В. Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup> — Центр клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития РФ, Москва

## Резюме

В обзоре рассмотрены основные цитохромы, синтезируемые в лёгких, их связь с различными заболеваниями лёгких и участие в метаболизме лекарственных средств (ЛС). Показано, что измененная активность местных цитохромов, таких как CYP1 A1, CYP2 A6, CYP3 A5 и некоторых других, может приводить к более активному окислению проканцерогенов, в том числе содержащихся в табачном дыме, а значит, увеличивать риск развития лёгочных заболеваний. Продемонстрировано, что полиморфизмы CYP1 A1 связаны с повышенной чувствительностью к раку лёгкого, ХОБЛ, эмфиземе. С другой стороны, у «медленных метаболизаторов» по CYP2 A6 и CYP3 A5 предрасположенность к раку лёгкого может снижаться. Активность изоферментов цитохрома P450 может вносить определённый вклад в биотрансформацию различных лекарственных средств. Так, снижение активности CYP3 A5 в лёгких, увеличивает концентрацию ингаляционных глюкокортикостероидов в ткани лёгких и в системном кровотоке, а CYP2 A13 способен изменять метаболизм теофиллина. Таким образом, интерес к системе цитохрома P450 в лёгких связан с её высокой значимостью для патогенеза заболеваний лёгких и фармакокинетики ряда лекарственных средств.

**Ключевые слова:** цитохромы P450, биотрансформация, ксенобиотики, лёгкие, генетический полиморфизм, фармакокинетика, канцерогенез, рак легкого.

Наиболее часто, говоря о метаболизме (биотрансформации) ксенобиотиков, речь ведут о системе цитохрома P450 в печени. Причём имеется в виду метаболизм как экзогенных токсинов, так и лекарственных средств (ЛС). Несомненно, печёночные изоферменты цитохромы P450 играют центральную роль в метаболизме экзогенных и эндогенных соединений, но гены, кодирующие изоферменты цитохрома P450, кроме того, активно экспрессируются и во внепеченочных тканях, что отражается на биотрансформации ЛС, активации проканцерогенов, метаболизме некоторых гормонов.

Для дыхательных путей характерно, что они постоянно «контактируют» с вредными соединениями до того, как те пройдут через печень, то же касается и ингаляционных препаратов. Именно поэтому возрастает научный интерес к «местным» системам цитохрома P450, и, в частности, в лёгких.

Говоря о значении «местных» изоферментов цитохрома P450, следует помнить, что в лёгочной ткани существуют семейства цитохрома P450 (CYP4) и подсемейства (CYP2 J), связанные не с метаболизмом ксенобиотиков, а с синтезом эйкозаноидов, что может сказываться на течении

и развитии различных заболеваний, однако в данном обзоре эти ферменты не рассматриваются.

Значение подсемейств цитохрома P450, представленных в ткани лёгких, в основном связывали с их способностью превращать проканцерогены в активные канцерогены, тем самым потенцируя развитие рака лёгкого. Позже было показано, что полиморфизм некоторых изоферментов цитохрома P450 влияет и на развитие эмфиземы лёгких и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), а также было показано, что некоторые полиморфизмы могут влиять на количество потребляемых сигарет.

Интересно, что помимо межиндивидуальных различий в экспрессии изоферментов цитохрома P450, их экспрессия отличается в разных отделах лёгких [1]. В целом цитохромы выявляются в бронхиальном и альвеолярном эпителии, клетках Клара, альвеолярных макрофагах. При этом CYP1 A1 в основном представлен в эпителии периферических бронхов (и в большей степени экспрессируется у курильщиков) и в некоторых случаях в эндотелии. CYP1 B1 находят только в альвеолярных макрофагах. CYP3 A представлен во всех изученных образцах лёгких, как в эпителии, так

и в макрофагах. CYP2 J2 выявляют в эпителии бронхов от трахеи до альвеол и в макрофагах, а также в гладких мышцах бронхов и эндотелии. CYP2 E1 расположен в эпителии, макрофагах и эндотелии. CYP2 B6 определяли в клетках Клара, а CYP2 C — в серозных клетках бронхиальных желёз. МРНК CYP2 A6 была определена в бронхиальном эпителии [2].

У курящих и некурящих обследуемых профиль экспрессии изоферментов цитохрома P450 различается. Так экспрессия CYP1 A1, CYP1 B1 и CYP2 S1 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) курильщиков выше, а экспрессия CYP2 B6/7 и CYP3 A5 — ниже. При этом в случае определения экспрессии цитохромов в бронхиальных биопсиях были выявлены различия от БАЛ: CYP1 A1, CYP1 B1 и CYP2 C9 у курильщиков повышались, в отношении CYP3 A5 отмечалась та же тенденция, но статистически не значимая, а экспрессия CYP2 J2, неизменная в БАЛ, подавлялась [3].

Значение различных семейств цитохрома P450 для лёгких различно. Например, ферменты семейства CYP1 способны метаболизировать полициклические углеводороды в их ДНК-связывающие формы, таким образом увеличивая вероятность развития неоплазий. Также для всех представителей этого семейства характерна индукция синтеза на фоне введения полициклических углеводородов табачного дыма [2].

Было показано, что некоторые полиморфизмы CYP1 A1 (A4889 G=I462 V, 3801 T/C), а также гаплотипы CYP1 A1 и CYP1 A2 (462 V:3860 G и 462 V:3801 T:3860 G) связаны с повышенной чувствительностью к оксидативному стрессу и предрасположенностью к развитию ХОБЛ [4]. Эти же полиморфизмы CYP1 A1 связаны с более высоким риском рака лёгкого, особенно в азиатской популяции, для европейской популяции результаты были неоднозначными [2, 5]. При изолированном исследовании полиморфизма I462 V, при котором валин в 462 положении даёт более активный фермент CYP1 A1, было показано, что наличие этого полиморфизма в европейской популяции имеет значение при сочетании рака лёгкого и эмфиземы, увеличивая риск развития заболеваний [6]. Гомозиготы по аллели CYP1 A1\*2 A (3801 T>C, увеличивает индуцибельность фермента и обуславливает большую метаболическую активность) заметно чаще встречаются среди больных с тяжёлым течением ХОБЛ, а при сочетании гомозиготности по аллели \*2 A и T аллели матриксной металлопротеиназы-9 выражено повышается предрасположенность к ХОБЛ (OR=3.3) [5]. Другая связанная с риском развития ХОБЛ ассоциация генов — GSTT1 нулевой фенотип и CYP1 A1\*1 A/\*2 A — увеличивает вероятность

развития заболевания в 3,7 раза [7]. В отношении профессиональных бронхитов (пылевой и токсический) показано, что присутствие полиморфизма I462 V CYP1 A1 увеличивает предрасположенность к этим заболеваниям [8]. Вероятно, что присутствие более активного CYP1 A1 будет приводить к более активному окислению воздушных токсинов, что будет предрасполагать к различным заболеваниям лёгких.

Возрастает интерес к CYP2 A6, так как он метаболизирует никотин и активирует один из основных канцерогенов табачного дыма — NNK. Известно, что ферментная активность CYP2 A6 ослаблена у носителей CYP2 A6\*2 или CYP2 A6 del, CYP2 A6\*1 считается диким типом [9].

Анализ показал, что количество потребляемых сигарет у носителей хотя бы одной редуцированной аллели ниже, но с другой стороны, это же носительство, по-видимому, связано с более трудным отказом от курения. Это объясняется тем, что у носителей редуцированных аллелей сохраняется более высокий уровень никотина в крови после выкуренной сигареты. Другим важным выводом исследования стало то, что у носителей CYP2 A6 del отмечалась меньшая выраженность эмфиземы, в связи с чем было предположено, что неспецифические вещества, метаболизируемые CYP2 A6, могут быть ответственны за различия в степени эмфиземы между курильщиками с различными генотипами и могут модифицировать специфические воспалительные процессы в лёгких [9]. Ранее в одном японском исследовании показали, что делеция в гене CYP2 A6 имеет защитный эффект против рака лёгкого за счёт уменьшенной активации канцерогенов [10]. В 2004 году было проведено крупное исследование, изучившее многочисленные полиморфизмы CYP2 A6 и выявившее, что у носителей любой из редуцированных аллелей (а значит, у более «медленных метаболизаторов») отмечается снижение дневного потребления сигарет, причём эта связь ожидаемо сильнее у гомозигот. Схожие данные были получены и для снижения риска рака лёгкого, при этом чем больше было количество пачко-лет, тем сильнее снижение активности CYP2 A6 было связано с более низким уровнем риска рака лёгкого [11]. В одном из российских исследований было показано, что полиморфизм CYP2 A6 имеет этнические различия: в группе татар более частое развитие ХОБЛ ассоциировалось с наличием аллели \*1 A (OR=2,15), а делеционный полиморфизм CYP2 A6\*4 у больных ХОБЛ встречался реже, чем у контрольной группы, в то время как среди русских обследуемых подобной связи выявлено не было [12].

Однако в лёгких в большем количестве представлен другой изофермент цитохрома P450 это-

го семейства — CYP2 A13. Было показано, что CYP2 A13, экспрессируемый в основном в дыхательных путях, способен метаболизировать теофиллин, тем самым, возможно, меняя его концентрацию в лёгких и терапевтическую эффективность [13].

Экспрессия CYP3 A в лёгких в основном представлена CYP3 A5. Значение этого подсемейства определяется участием в метаболизме NNK, а также в метаболизме препаратов, используемых при лечении ХОБЛ и астмы [3]. Было показано, что на фоне введения глюкокортикоидов (ГКС) отмечается индукция синтеза изоферментов цитохрома P450 подсемейства 3 A в 4 раза, которая опосредована через глюкокортикоидный рецептор. Однако гипотеза, что ингаляционные ГКС могут повышать уровень CYP3 A5 в альвеолярных макрофагах, не подтвердилась. Возможно, это связано с тем, что целевыми клетками для ГКС являются клетки бронхиального эпителия. Интересно также, что сигаретный дым заметно снижал уровни CYP3 A5 в альвеолярных макрофагах [2].

Что касается значения полиморфизма CYP3 A5, то было показано, что у носителей даже одной аллели CYP3 A5\*1 («быстрые метаболизаторы» с большей активностью фермента) отмечается более быстрое ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ. Кроме того, для них характерно более частое развитие ХОБЛ (OR=4,3) по сравнению с гомозиготами CYP3 A5\*3/\*3 [14]. С другой стороны, этот же полиморфизм, возможно, связан с меньшим риском рака лёгкого в тайваньской популяции [15]. При этом было показано, что при более высокой концентрации CYP3 A (CYP3 A4 и CYP3 A5 совместно) в бронхоальвеолярных макрофагах отмечается более частое связывание ДНК с полициклическими углеводами, а значит, увеличивается риск повреждения ДНК [16]. Интересно, что полиморфизм CYP3 A4\*1 B, связанный с более высокой промоторной активностью, повышает риск мелко-клеточного рака лёгкого и находится в неравновесном сцеплении с полиморфизмом CYP3 A5\*1 [17].

Кроме описанных выше, в лёгких синтезируются и другие изоферменты цитохрома P450, в том числе участвующие в метаболизме проканцерогенов. Например, показано, что полиморфизм CYP2 E1\*1 A/\*5 B (ассоциирован с повышенной активностью фермента) связан у увеличением риска ХОБЛ в 6 раз [7]. А инсерционный полиморфизм CYP2 F1 ассоциирован с особенностями течения ХОБЛ у татар: частота аллели без инсерции гена CYP2 F1 в группе татар с крайне тяжёлой стадией

ХОБЛ и манифестацией после 55 лет значимо выше (OR=2,268) [18]. Полиморфизм же CYP2 D6 может быть связан с изменённой предрасположенностью к раку лёгкого. У «медленных метаболизаторов» отмечалось некоторое снижение риска рака лёгкого (OR=0,69) [19], при этом частота встречаемости «медленных метаболизаторов» довольно небольшая. С другой стороны полиморфизм CYP2 D6 влияет на характер потребления сигарет за счёт вовлечения в допаминэргические пути в головном мозге [2].

Помимо влияния на предрасположенность к различным заболеваниям лёгких, «местная» система цитохрома P450 также потенциально способна влиять на фармакокинетику препаратов, используемых ингаляционно.

В целом, в отношении лекарственной терапии наиболее изученными остаются печёночная система цитохрома P450, однако несколько исследований было посвящено значению и системы цитохрома P450 в лёгких. Выше уже упоминалось, что CYP2 A13, экспрессируемый в основном в дыхательных путях, способен метаболизировать теофиллин, тем самым, возможно, меняя его концентрацию в лёгких и терапевтическую эффективность. Хотя в отношении теофиллина у CYP1 A2 (синтезируется в основном в печени) отмечается заметно большая активность [13]. А недавно в отношении CYP3 A5 было показано, что ингаляционные ГКС (а именно флутиказон) способны необратимо инактивировать фермент в дозо- и время-зависимой «манере», причём действие на другие изоформы значительно меньше. Потеря активности лёгочного CYP3 A5 может существенно снижать скорость метаболизма флутиказона, что будет приводить к увеличению его концентрации в лёгких, а значит, повышению эффективности терапии. Но с другой стороны, абсорбция ГКС также повысится, что может послужить источником побочных системных эффектов [20].

В настоящее время большинство исследований семейств цитохрома P450 CYP1, CYP2, CYP3, ответственных за метаболизм ксенобиотиков, связано с метаболизмом воздушных поллютантов, так как именно это, вероятно, влияет на предрасположенность к развитию различных заболеваний, в том числе связанных с курением. Но целью дальнейших работ должно стать изучение метаболизма именно ЛС, так как ингаляционные препараты в настоящее время занимают центральное место в терапии таких распространённых лёгочных заболеваний, как бронхиальная астма и ХОБЛ.

Литература

1. *Leclerc J., Tournel G., Courcot-Ngoubo Ngangue E., Pottier N., Lafitte J.J., Jaillard S., Mensier E., Lhermitte M., Broly F., Lo-Guidice J.M.* Profiling gene expression of whole cytochrome P450 superfamily in human bronchial and peripheral lung tissues: Differential expression in non-small cell lung cancers // *Biochimie*. 2010. Vol. 92, № 3. P. 292-306.
2. *Leclerc J., Courcot-Ngoubo Ngangue E., Cauffiez C., Allorge D., Pottier N., Lafitte J.J., Debaert M., Jaillard S., Broly F., Lo-Guidice J.M.* Xenobiotic metabolism and disposition in human lung: transcript profiling in non-tumoral and tumoral tissues // *Biochimie*. 2011. Vol. 93, № 6. P. 1012-27.
3. *Thum T., Erpenbeck V.J., Moeller J., Hohlfeld J.M., Krug N., Borlak J.* Expression of Xenobiotic Metabolizing Enzymes in Different Lung Compartments of Smokers and Nonsmokers // *Environ Health Perspect*. 2006. Vol. 114, № 11. P. 1655-61.
4. *Vibhuti A., Arif E., Mishra A., Deepak D., Singh B., Rahman I., Mohammad G., Pasha M.A.* CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD // *Clin. Chim. Acta*. 2010. Vol. 411, № 7-8. P. 474-80.
5. *Cheng S.L., Yu C.J., Yang P.C.* Genetic polymorphisms of cytochrome p450 and matrix metalloproteinase in chronic obstructive pulmonary disease // *Biochem. Genet*. 2009. Vol. 47, № 7-8. P. 591-601.
6. *Cantlay A.M., Lamb D., Gillooly M. et al.* Association between the CYP1A1 gene polymorphism and susceptibility to emphysema and lung cancer // *Clin. Mol. Pathol*. 1995. Vol. 48, № 4. P. M210-4.
7. *Cantlay A.M., Lamb D., Gillooly M., Norrman J., Morrison D., Smith C.A., Harrison D.J.* CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, and TP53 polymorphisms: do they indicate susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer? // *Clin Mol Pathol*. 1995. Vol. 48, № 4. P. M210-4.
8. *Ахмадишина Л.З., Корытина К.Ф., Мингазова С.П.* Роль полиморфизма генов CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1 и GSTP1 в развитии хронических бронхитов профессионального генеза // *Экологическая генетика*. 2005. Т. 3, № 1. С. 18-24.
9. *Minematsu N., Nakamura H., Iwata M., Tateno H., Nakajima T., Takahashi S., Fujishima S., Yamaguchi K.* Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema // *Thorax*. 2003. Vol. 58, № 7. P. 623-8.
10. *Miyamoto M., Umetsu Y., Dosaka-Akita H., Sawamura Y., Yokota J., Kunitoh H., Nemoto N., Sato K., Ariyoshi N., Kamataki T.* CYP2A6 Gene Deletion Reduces Susceptibility to Lung Cancer // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1999. Vol. 261, № 3. P. 658-60.
11. *Fujieda M., Yamazaki H., Saito T., Kiyotani K., Gyamfi M.A., Sakurai M., Dosaka-Akita H., Sawamura Y., Yokota J., Kunitoh H., Kamataki T.* Evaluation of CYP2A6 genetic polymorphisms as determinants of smoking behavior and tobacco-related lung cancer risk in male Japanese smokers // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25, № 12. P. 2451-8.
12. *Ахмадишина Л.З., Янбаева Д.Г., Корытина Г.Ф.* Делеционный полиморфизм гена цитохрома P450 (CYP2A6) и его возможная роль в развитии хронической обструктивной болезни лёгких // *Медицинская генетика: ежемесячный научно-практический журнал*. 2005. Т. 4, № 12. С. 578-582.
13. *Fukami T., Nakajima M., Sakai H., Katoh M., Yokoi T.* CYP2A13 Metabolizes the Substrates of Human CYP1A2, Phenacetin, and Theophylline // *Drug Metab. Dispos*. 2007. Vol. 35, № 3. P. 335-9.
14. *Seo T., Pahwa P., McDuffie H.H., Yurube K., Egoshi M., Umemoto Y., Ghosh S., Fukushima Y., Nakagawa K.* Association between cytochrome P450 3A5 polymorphism and the lung function in Saskatchewan grain workers // *Pharmacogenet Genomics*. 2008. Vol. 18, № 6. P. 487-93.
15. *Yeh K.T., Chen J.C., Chen C.M., Wang Y.F., Lee T.P., Chang J.G.* CYP3A5\*1 is an Inhibitory Factor for Lung Cancer in Taiwanese // *Kaohsiung J. Med. Sci*. 2003. Vol. 19, № 5. P. 201-7.
16. *Piipari R., Savela K., Nurminen T., Hukkanen J., Raunio H., Hakkola J., Mäntylä T., Beaune P., Edwards R.J., Boobis A.R., Anttila S.* Expression of CYP1A1, CYP1B1 and CYP3A, and polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adduct formation in bronchoalveolar macrophages of smokers and non-smokers // *Int. J. Cancer*. 2000. Vol. 86, № 5. P. 610-6.
17. *Dally H., Edler L., Jäger B., Schmezer P., Spiegelhalder B., Dienemann H., Drings P., Schulz V., Kayser K., Bartsch H., Risch A.* The CYP3A4\*1B allele increases risk for small cell lung cancer: effect of gender and smoking dose // *Pharmacogenetics*. 2003. Vol. 13, № 10. P. 607-18.
18. *Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В.* Частота полиморфных вариантов генов CYP1B1 и CYP2F1 в трех этнических группах жителей Республики Башкортостан и у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Молекулярная биология*. Т. 44, № 1. С. 33-41.
19. *Rostami-Hodjegan A., Lennard M.S., Woods H.F., Tucker G.T.* Meta-analysis of studies of the CYP2D6 polymorphism in relation to lung cancer and Parkinson's disease // *Pharmacogenetics*. 1998. Vol. 8, № 3. P. 227-38.
20. *Murai T., Reilly C.A., Ward R.M., Yost G.S.* The Inhaled Glucocorticoid Fluticasone Propionate Efficiently Inactivates Cytochrome P450 3A5, a Predominant Lung P450 Enzyme // *Chem. Res. Toxicol*. 2010. Vol. 23, № 8. P. 1356-64.