Казахский национальный университет имени аль-Фараби

Факультет биологии и биотехнологии

Кафедра молекулярной биологии и генетики

Дисциплина «Фармакогенетика»

Лекция 9

Генетический полиморфизм АПФ и β2-брадикининовых рецепторов

Ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и калликреин-кининовая системы, Alu I/D полиморфизм гена ACE, BDKRB2 и безопасность ингибиторов АПФ

Автор: Амирова Айгуль Кузембаевна, к.б.н., ассоциированный профессор
Электронная почта: aigul_amir@mail.ru

Цель и структура лекции

Цель: изучить молекулярно-генетические особенности систем РААС и ККС и их влияние на эффективность и переносимость ингибиторов АПФ

01 Физиология систем РААС и ККС

Двойная каталитическая роль АПФ: синтез ангиотензина II и инактивация брадикинина

02 Ген ACE и полиморфизм I/D

Инсерция/делеция 287 п.н. Alu-повтора в 16-м интроне и уровень фермента в крови и тканях

03 Патологии и адаптация при I/D

Ассоциация D/D с ГЛЖ и ИМ; связь аллеля I с физической выносливостью и ВМД

04 Ответ на иАПФ, БРА и β-АБ

Влияние полиморфизма генов РААС (ACE, AGT, AGTR1) на антигипертензивную и нефропротекцию

05 β2-брадикининовый рецептор

Структура гена BDKRB2 (14q32), промоторный вариант -58T/C и делеция экзона 1 (±9 п.н.)

06 Профилактика НЛР ингибиторов АПФ

Генетические предикторы сухого кашля и ангионевротического отека; переход на БРА

Двойная ключевая роль АПФ на перекрестке РААС и калликреин-кининовой системы

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, пептидилдипептидаза А) одновременно включает прессорный и выключает депрессорный контуры

1 1. Ангиотензиноген → Анг I

Ренин почек отщепляет от АГТ неактивный декапептид Ангиотензин I (10 аминокислот)

2 2. АПФ активирует Анг II

АПФ эндотелия легких отщепляет дипептид His–Leu → мощный вазоконстриктор Ангиотензин II

3 3. Эффекты через АТ1-рецептор

Спазм артериол, секреция альдостерона, задержка Na^+/H_2O, фиброз и гипертрофия миокарда

4 4. АПФ разрушает брадикинин

Одновременно АПФ расщепляет вазодилатирующий нонапептид брадикинин до неактивных пептидов

5 5. Блокада ингибиторами АПФ

Эналаприл/периндоприл блокируют Анг II, но накапливают брадикинин → NO/простагландины и кашель

Таким образом, уровень экспрессии АПФ контролирует баланс между сосудосуживающим Ангиотензином II и сосудорасширяющим брадикинином.

Структура гена ACE (17q23) и инсерционно-делеционный Alu I/D полиморфизм

Наиболее изученный генетический маркер ренин-ангиотензиновой системы (rs4646994, I/D-полиморфизм)

Ген ангиотензинпревращающего фермента

- Содержит 26 экзонов; экспрессируется в эндотелии капилляров легких, сердце, почках, сосудах и макрофагах
- Ингибиторы АПФ ингибируют преимущественно тканевой АПФ сосудистой стенки и миокарда

Полиморфизм в 16-м интроне гена ACE

- Аллель I (Insertion) характеризуется наличием вставки мобильного элемента Alu длиной 287 пар нуклеотидов
- Аллель D (Deletion) не содержит этой инсерции; формируются три генотипа: II, ID и DD

Уровень АПФ в плазме и миокарде

- Хотя полиморфизм локализован в интроне, он жестко связан (в LD) с регуляцией транскрипции гена (до 47% вариабельности АПФ)
- У гомозигот DD активность и концентрация АПФ в плазме крови и сердце в 2 раза выше, чем у носителей генотипа II (ID — промежуточная)

Распределение генотипов II : ID : DD

- В европейских и казахской популяциях частоты аллелей D и I близки к 50% : 50% (II ~25%, ID ~50%, DD ~25%)
- В Восточной Азии (японцы, китайцы, корейцы) преобладает аллель I (~60–65%), а частота DD составляет лишь ~12–15%

Количественная зависимость активности АПФ от генотипа ACE I/D

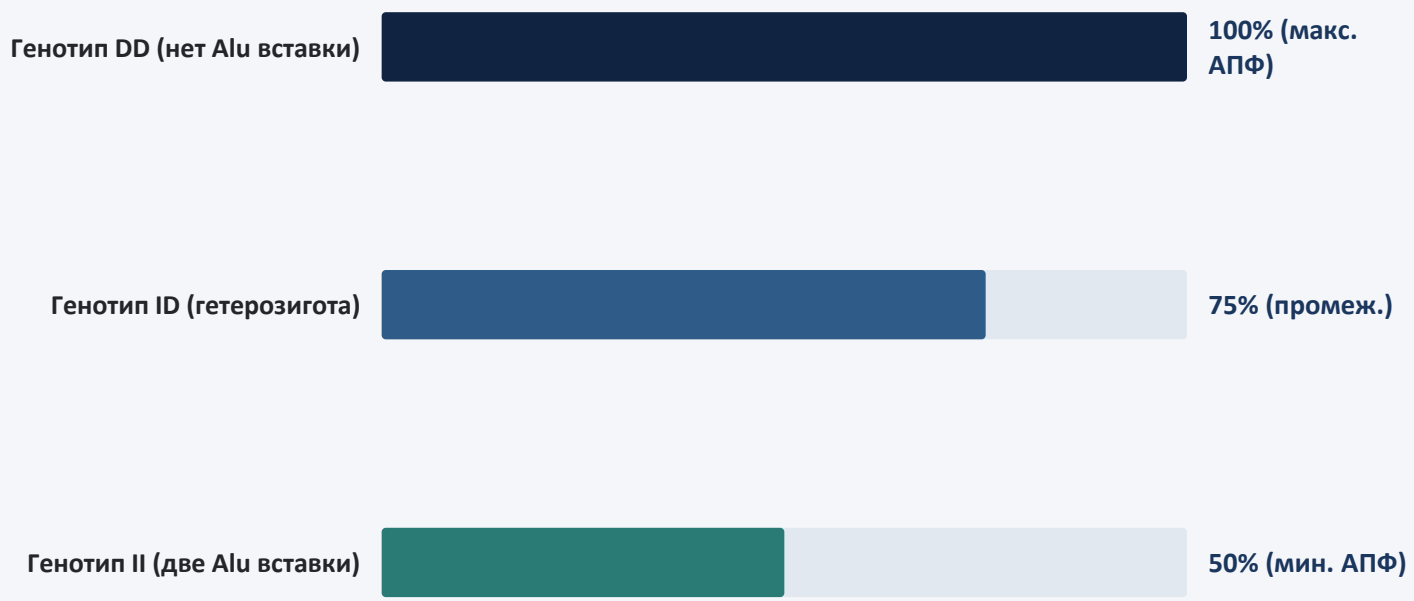
Кодоминантное влияние Alu-полиморфизма на концентрацию фермента и профиль сердечно-сосудистых и адаптивных фенотипов

2,0x
Выше АПФ при DD vs II

47%
Дисперсии АПФ по генотипу

67%
Частота BDKRB2 -58T при кашле

Относительная активность и концентрация АПФ в плазме (% от DD)



Поляризация фенотипов I и D

- Аллель D: хронически высокий ангиотензин II → риск гипертрофии миокарда, нефропатии, фиброза, но выше спринтерская взрывная сила
- Аллель I: экономичное потребление кислорода митохондриями и высокая капилляризация скелетных мышц → доминирует у альпинистов и стайеров
- Наличие аллеля D предрасполагает к повышенному ответу на силовые нагрузки, а аллеля I — на тренировку аэробной выносливости

Клинические ассоциации и плейотропные эффекты полиморфизма ACE I/D

Роль I/D-варианта в кардиоваскулярном континууме, офтальмологии и генетике спорта

Кардиометаболические и дегенеративные риски (DD vs II)

- Генотип DD ассоциирован с повышенным риском гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), инфаркта миокарда, ИБС и ишемического инсульта
- При сахарном диабете 1 и 2 типа носительство DD ускоряет прогрессирование диабетической нефропатии (внутриклубочковая гипертензия)
- Прямой связи с уровнем базового систолического АД в общей популяции часто не выявляется (кроме злокачественной формы АГ)
- Возрастная макулярная дегенерация (ВМД): выявлена ассоциация генотипа II с риском дегенеративных изменений сетчатки

↔

Физическая выносливость и костно-мышечный обмен (аллель I)

- У высококлассных спортсменов-стайеров (марафонцев, гребцов) и высотных альпинистов статистически повышена частота аллеля I и генотипа II
- Эффективность аэробной тренировки мышц у женщин с генотипом II достоверно выше за счет улучшенной перфузии и метаболизма глюкозы
- Аллель I способствует более высокой устойчивости организма к длительным физическим нагрузкам и гипоксии
- Низкая минеральная плотность кости и саркопения у пожилых коррелируют с пониженной активностью ангиотензина II при определенных гаплотипах

Влияние полиморфизма генов РААС (ACE, AGT, AGTR1) на антигипертензивную терапию

Данные клинических исследований по ответу на ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и β-адреноблокаторы

Ген (Полиморфизм)	Класс препаратов	Фармакогенетическая ассоциация	Статус доказательности
ACE (Alu I/D, rs4646994)	Ингибиторы АПФ (эналаприл, рамиприл, периндоприл)	Нефро- и кардиопротекция: ряд исследований показывают лучший ответ на иАПФ при II (или у белых с DD), однако результаты противоречивы	Уровень 3 PharmGKB (зависит от соли, диеты и этноса)
ACE (Alu I/D) + ХСН	β-адреноблокаторы (метопролол, карведилол)	В группе больных ХСН, получающих β-блокаторы, смертность достоверно ниже у II/ID по сравнению с DD (без β-АБ у DD прогноз хуже)	Доказан синергизм: β-блокада подавляет секрецию ренина у DD
AGT (M235T, rs699)	Ингибиторы АПФ (беназеприл, эналаприл)	Аллель 235T (TT) повышает уровень ангиотензиногена в плазме и часто ассоциирован с более выраженным снижением АД на иАПФ	Уровень 2B–3 (компонент панелей АГ)
AGTR1 (A1166C, rs5186)	БРА II (лозартан, ирбесартан, валсартан)	Вариант в 3'-UTR нарушает торможение микроРНК miR-155 → рост плотности AT1-рецепторов, вазоконстрикция и модуляция ответа на БРА	В сочетании с ACE DD усиливает риск ремоделирования ЛЖ

Калликреин-кининовая система и биология рецепторов брадикинина (B1 и B2)

Сравнение конститутивного рецептора BDKRB2 и индуцибельного BDKRB1 в регуляции тонуса сосудов и воспаления

Рецептор брадикинина B2 (ген BDKRB2, 14q32.2)

- G-белок-сопряженный рецептор (Gq/11) для нонапептида брадикинина и каллидина; постоянно экспрессируется на эндотелии сосудов и эпителии бронхов
- Активирует эндотелиальную NO-синтазу (eNOS → NO) и фосфолипазу A2 (простациклин PGI_2), обеспечивая мощную вазодилатацию
- Именно эффекты через B2-рецептор усиливают кардиопротективное действие ингибиторов АПФ
- В чувствительных нервных окончаниях дыхательных путей активация B2 стимулирует выброс нейропептидов (субстанция P, нейрокинин A) → кашлевой рефлекс

↔

Рецептор брадикинина B1 (ген BDKRB1)

- Лигандом служит метаболит дез-Arg^9-брадикинин (образуется под действием карбоксипептидаз)
- Практически отсутствует в здоровых тканях, но быстро индуцируется при тканевом повреждении, травме и воспалении (IL-1β, TNF-α)
- Участвует в механизмах хронической боли, гипералгезии и повышении проницаемости сосудистой стенки при сепсисе
- Накопление дез-Arg^9-брадикинина при блокаде АПФ может усиливать сосудистый отек через B1 и B2 рецепторы

Механизм развития специфических НЛР ингибиторов АПФ: сухой кашель и ангиоотек

Почему у 10–35% пациентов (чаще у женщин и в азиатских популяциях) возникают кинин-опосредованные осложнения

1 1. Блокада АПФ препаратом

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл) блокируют распад брадикинина

2 2. Дефицит деградации кининов

Низкая базальная активность АПФ (ACE II) или дефицит аминопептидазы P (XPNPEP2) усиливает кумуляцию

3 3. Гиперстимуляция BDKRB2

Избыток брадикинина связывается с B2-рецепторами бронхов (особенно при промоторе -58T)

4 4. Выброс субстанции P и NO

Раздражение немиелинизированных C-волокон блуждающего нерва в слизистой гортани и трахеи

5 5. Клиническая манифестация

Надсадный сухой першащий кашель или отек Квинке (языка, гортани) → замена иАПФ на БРА

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА / сартаны: лозартан, валсартан) не ингибируют АПФ и не накапливают брадикинин — кашель на них встречается <2%.

Полиморфизмы гена BDKRB2 и предикторы кашля при терапии ингибиторами АПФ

Как промоторный вариант -58T/C (rs1799722) и инсерция/делеция в экзоне 1 меняют риск побочных реакций

Регуляция транскрипции рецептора B2

- Замена цитозина (C) на тимин (T) в положении -58 промоторной области усиливает транскрипционную активность гена BDKRB2
- Классические данные Mukae et al.: частота аллеля -58T у пациентов с иАПФ-кашлем достигает 67%, тогда как у переносимых без кашля — лишь 38%

Нетранслируемый экзон 1 (BE1)

- Отсутствие 9-нуклеотидного повтора (-9 аллель) повышает экспрессию мРНК BDKRB2 по сравнению с аллелем +9
- Аллель -9 ассоциирован с лучшей антигипертензивной и антигипертрофической реакцией на иАПФ, но с более высокой реактивностью брадикининовых рецепторов

Резервный распад и транспорт иАПФ

- Когда АПФ заблокирован препаратом, брадикинин инактивируется аминопептидазой P (ген XPNPEP2 на X-хромосоме)
- Этим объясняется более высокая частота сухого кашля и ангиоотека у женщин и при полиморфизмах XPNPEP2 / SLCO1B1*5 (кумуляция эналаприлата)

Диагностика лекарственного кашля

- Сухой кашель на иАПФ не купируется противокашлевыми и антибиотиками, усиливается в горизонтальном положении и ночью
- Исчезает самостоятельно через 1–4 недели после отмены иАПФ и перевода пациента на БРА (валсартан, кандесартан)

Генетический и эпидемиологический профиль сухого кашля на ингибиторах АПФ

Сравнение частоты аллеля риска BDKRB2 -58T (при кашле vs без кашля) и распространенности иАПФ-кашля по полу и этносу

67% vs 38%
Аллель -58T (кашель vs норма)

2–3x
Чаще кашель у женщин

20–35%
Кашель в Вост. Азии

Встречаемость аллеля BDKRB2 -58T и частота иАПФ-индуцированного кашля (%)



Влияние сочетанного генотипа

- Наибольший риск иАПФ-кашля наблюдается при комбинации низкой базовой активности АПФ (ACE II) и высокой чувствительности рецептора BDKRB2 (-58T/T)
- В популяциях Азии, где одновременно преобладают ACE II и аллели BDKRB2 -58T, непереносимость иАПФ достигает 30%
- Для профилактики ангиоотека у носителей факторов риска стартовую терапию АГ/ХСН предпочтительно начинать сразу с БРА (сартанов)

Тактика врача при выборе между ингибиторами АПФ и сартанами (БРА)

Практическая трансляция фармакогенетических данных РААС и ККС (исключение дублирующих слайдов по β-АР)

Показания к приоритетному назначению ингибиторов АПФ

- Перенесенный инфаркт миокарда и ХСН с низкой ФВ (при хорошей переносимости)
- Носители генотипов с нормальным или повышенным тонусом РААС (AGT 235TT, ACE ID/DD без высокого риска кашля)
- При выборе препарата с высокой липофильностью и тканевой аффинностью (периндоприл, рамиприл) достигается стойкое подавление локального АПФ
- Профилактический контроль функции почек (креатинин, K^+) через 1–2 недели после старта и титрации

↔

Показания к переходу на блокаторы рецепторов АТ1 (БРА)

- Развитие стойкого сухого кашля (особенно у носителей BDKRB2 -58T/T + ACE II) — БРА не влияют на метаболизм брадикинина
- Ангионевротический отек в анамнезе на иАПФ (абсолютное противопоказание к иАПФ и сакубитрилу; осторожный переход на сартаны)
- Сочетанный полиморфизм AGTR1 1166AC/CC и ACE DD с выраженным ремоделированием миокарда (прямая селективная блокада АТ1-рецепторов)
- Учет метаболизма самих БРА (пролекарство лозартан активируется цитохромом CYP2C9 — вальсартан и кандесартан не зависят от CYP2C9)

Сводная панель генов РААС и калликреин-кининовой системы в кардиофармакогенетике

Ключевые локусы, молекулярные варианты и их суммарное клиническое значение

Ген (Локус)	Полиморфизм	Молекулярный эффект	Клинический и фармакогенетический исход
ACE (17q23)	Alu I/D (287 п.н., интрон 16)	Генотип DD → 2-кратный рост уровня АПФ в плазме и миокарде	Риск ГЛЖ и нефропатии; аллель I — выносливость, но в сочетании с -58T риск кашля на иАПФ
BDKRB2 (14q32)	-58T/C (промотор) и ±9 п.н.	Аллель -58T и -9 повышают транскрипцию B2-рецептора	Ведущий генетический предиктор иАПФ-индуцированного сухого кашля (67% у -58T)
AGT (1q42.2)	M235T (c.803T>C, rs699)	Вариант 235T повышает уровень циркулирующего ангиотензиногена	Повышенный риск эссенциальной АГ; модификация антигипертензивного ответа на иАПФ
AGTR1 (3q24)	A1166C (3'-UTR, rs5186)	Аллель 1166C отменяет сайленсинг рецептора AT1 микроРНК miR-155	Повышенная вазоконстрикция на Ангиотензин II; выбор БРА (вальсартан/лозартан)
XPNPEP2 (Xq26)	C-2399A (rs3788853)	Снижение активности аминопептидазы P (распад брадикинина)	Повышенный риск жизнеугрожающего ангиоотека при приеме ингибиторов АПФ

Клинический алгоритм профилактики осложнений терапии ингибиторами АПФ

Практический путь от оценки генетического и фенотипического риска до безопасного контроля артериального давления

1. Оценка профиля риска

Учет пола (женщины), этноса и семейного анамнеза непереносимости иАПФ

2. Панель РААС / ККС

При наличии показаний анализ ACE I/D, BDKRB2 -58T/C, AGT M235T, AGTR1 A1166C

3. Выбор класса терапии

Назначение иАПФ (при низком риске кининов) или прямой старт с БРА при -58T/T

4. Титрование и контроль

Мониторинг кашля в первые 4–12 недель, калия и СКФ крови

5. Замена без отмены защиты

При появлении сухого кашля — замена иАПФ на БРА (вальсартан, кандесартан)

Примечание: при выборе БРА у медленных метаболизаторов CYP2C9 (*3/*3) предпочтительны кандесартан или валсартан (не требуют активации CYP2C9, в отличие от лозартана).

Контрольные вопросы и ключевые выводы

Закрепление материала лекции 9

? Контрольные вопросы

- 1. Объясните двойную физиологическую роль ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой системах.
- 2. Что представляет собой Alu I/D полиморфизм гена ACE (16-й интрон) и как различается концентрация АПФ у генотипов II, ID и DD?
- 3. С какими сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциирован аллель D и с какими адаптивными признаками связан аллель I?
- 4. Раскройте молекулярный патогенез сухого кашля и ангионевротического отека при приеме ингибиторов АПФ.
- 5. Каково клиническое значение промоторного полиморфизма -58T/C и делеции ±9 п.н. гена β2-брадикининового рецептора (BDKRB2)?

✓ Ключевые выводы

- АПФ превращает ангиотензин I в вазоконстриктор ангиотензин II и одновременно разрушает вазодилататор брадикинин.
- Гомозиготы по делеции Alu (ACE D/D) имеют двукратно повышенный уровень АПФ, что увеличивает риск ГЛЖ, ИМ и нефропатии, тогда как аллель I связан с выносливостью.
- Блокада АПФ лекарством накапливает брадикинин и субстанцию P в бронхах; носители аллеля BDKRB2 -58T имеют повышенный риск сухого кашля.
- При развитии иАПФ-индуцированного кашля или высоком риске ангиоотека препаратами выбора являются сартаны (БРА).

Рекомендуемая литература

Источники по фармакогенетике систем РААС и брадикининовых рецепторов

1 Основная литература

- 1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
- 2. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.
- 3. Rigat B. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 86. — P. 1343–1346.
- 4. Mukae S. et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough // J. Hum. Hypertens. — 2002. — Vol. 16. — P. 857–863.

2 Дополнительная литература и ресурсы

- 1. Mahmoudpour S.H. et al. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis // Pharmacogenomics. — 2013.
- 2. Montgomery H.E. et al. Human gene for physical performance (ACE I/D) // Nature. — 1998. — Vol. 393. — P. 221–222.
- 3. PharmGKB Pathways: ACE Inhibitor Pharmacodynamics & Pharmacokinetics: https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2023
- 4. OMIM #106180 (ACE gene) & #113503 (BDKRB2 gene): https://www.omim.org

Благодарю за внимание! • Кафедра молекулярной биологии и генетики КазНУ