

ОТКРЫТИЕ, УДОСТОЕННОЕ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ ПО МЕДИЦИНЕ 2019 ГОДА, – НОВАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ПЕРЕЛИВАНИЮ КРОВИ

Жибурт Е.Б.* , Кузнецов С.И.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.55.86.022

Резюме. В 2019 году Нобелевская премия по медицине присуждена трем ученым, установившим, что ответ на гипоксию опосредуют специфические сегменты ДНК, расположенные рядом с геном эритропоэтина (ЭПО). Этот механизм восприятия кислорода присутствует практически во всех тканях. Белковый комплекс, который связывается с упомянутым выше сегментом ДНК кислородно-зависимым образом назвали фактором, индуцируемым гипоксией (hypoxia-inducible factor, HIF). Открытие пролилгидроксилазы, регулирующей стабильность HIF-1 α , позволило найти ингибиторы гидроксилазы для повышения уровня HIF, что открыло новые пути для фармакологических открытий. Фактически, создается ряд потенциальных лекарств, которые повышают функцию HIF за счет ингибирования ферментов пролилгидроксилазы. Таким образом, внедрение в практику открытия Нобелевских лауреатов 2019 года вписывается в кровесберегающую идеологию, принятую в Пироговском Центре.

Ключевые слова: анемия, кислород, эритропоэтин, индуцируемый гипоксией фактор, пролилгидроксилазы, менеджмент крови пациента.

Введение

В 2019 году Нобелевская премия по медицине присуждена трем ученым: Уильяму Келину, Петеру Ратклиффу и Греггу Семенце (William G. Kaelin Jr., Sir Peter J. Ratcliffe and Gregg L. Semenza) за их открытие того, как клетки чувствуют и адаптируются к доступности кислорода [1].

Животным нужен кислород для превращения пищи в полезную энергию. Фундаментальное значение кислорода понималось веками, но как клетки приспосабливаются к изменениям уровня кислорода, все еще было неизвестно.

Нобелевские лауреаты обнаружили, как клетки могут чувствовать и адаптироваться к изменяющейся доступности кислорода. Они определили молекулярный механизм, который регулирует активность генов в ответ на различные уровни кислорода.

Оригинальные открытия, сделанные нобелиатами 2019 года, раскрыли механизм одного из самых важных адаптационных процессов в жизни. Они заложили основу для нашего понимания того, как уровни кислорода влияют на клеточный метаболизм и физиологическую функцию. Их открытия также проложили путь к многообещающим новым стратегиям борьбы с анемией, раком и многими другими заболеваниями.

Кислород в центре внимания

Кислород с формулой O₂ составляет около одной пятой атмосферы Земли. Кислород необходим для жизни

NOBEL 2019 – A NEW ALTERNATIVE TO BLOOD TRANSFUSIONS

Zhiburt E.B.* , Kuznecov S.I.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. In 2019, the Nobel prize in medicine was awarded to three scientists who found that the response to hypoxia is mediated by specific segments of DNA located next to the erythropoietin (EPO) gene. This mechanism of oxygen perception is present in almost all tissues. A protein complex that binds to the above-mentioned DNA segment in an oxygen-dependent manner is called a hypoxia-induced factor (HIF). The discovery of prolylhydroxylases that regulate the stability of HIF-1 α allowed us to find hydroxylase inhibitors to increase the level of HIF, which opened new pathways for pharmacological discoveries. In fact, a number of potential drugs are being created that increase HIF function by inhibiting prolylhydroxylase enzymes. Thus, the implementation of the discovery of the Nobel laureates in 2019 fits into the blood-saving ideology adopted at the Pirogov center.

Keywords: anemia, oxygen, erythropoietin, hypoxia-inducible factor, prolylhydroxylase, patient blood management.

животных: он используется митохондриями, присутствующими практически во всех клетках животных, для преобразования пищи в полезную энергию. Отто Варбург, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1931 года, показал, что это превращение является ферментативным процессом.

В ходе эволюции были развиты механизмы, обеспечивающие достаточное снабжение кислородом тканей и клеток. Сонный клубочек (glomus caroticum), расположенный на задней поверхности бифуркации общей сонной артерии, содержит специализированные клетки, которые измеряют уровень кислорода в крови. Нобелевская премия по физиологии и медицине 1938 года присуждена Корнелю Хеймансу за открытия, показывающие, как измерение кислорода в крови сонным клубочком контролирует частоту дыхания, напрямую связываясь с мозгом.

Фактор, индуцируемый гипоксией

В дополнение к управляемой сонным клубочком системой быстрой адаптации к низким уровням кислорода (гипоксии) существуют и другие физиологические механизмы адаптации. Ключевым физиологическим ответом на гипоксию является повышение уровня эритропоэтина (ЭПО), что приводит к увеличению продукции эритроцитов [2]. Важность гормонального контроля эритропоэза была известна еще в начале XX века, но как сам этот процесс контролировался O₂, оставалось загадкой. Лауреаты-2019 установили, что ответ

* e-mail: ezhibert@yandex.ru

на гипоксию опосредуют специфические сегменты ДНК, расположенные рядом с геном ЭПО. Этот механизм восприятия кислорода присутствует практически во всех тканях, а не только в клетках почек, где обычно вырабатывается ЭПО. В культивируемых гепатоцитах обнаружили белковый комплекс, который связывается с упомянутым выше сегментом ДНК кислородно-зависимым образом. Этот комплекс назвали фактором, индуцируемым гипоксией (*hypoxia-inducible factor*, HIF). Установили, что HIF состоит из двух различных ДНК-связывающих белков, факторов транскрипции, названных HIF-1 α и ARNT.

VHL: новый партнер убиквитина

Когда уровень кислорода высокий, клетки содержат очень мало HIF-1 α . Однако, когда уровень кислорода низок, количество HIF-1 α увеличивается, так что он может связываться с геном ЭПО, и регулировать его так же, как и другие гены с HIF-связывающими сегментами ДНК. HIF-1 α , обычно быстро разлагается, но защищен от разложения при гипоксии. При нормальном уровне кислорода HIF-1 α разлагается клеточной протеасомой, выявленной Аароном Цехановером, Аврамом Гершко и Ирвином Розом (Нобелевская премия по химии 2004 года). В таких условиях к пептиду HIF-1 α добавляется небольшой пептид убиквитин. Убиквитин функционирует как метка для белков, предназначенных для деградации в протеасоме. Убиквитин связывается с HIF-1 α зависимым от кислорода способом, с помощью гена фон Гиппеля-Линдау (болезнь VHL). Болезнь VHL – генетическое заболевание с повышенным риском рака, обусловленное мутацией и отсутствием гена VHL. Раковые клетки, лишённые функционального гена VHL, экспрессируют аномально высокие уровни генов, регулируемых гипоксией; но при введении гена VHL в этих клетках экспрессия вышеуказанных генов нормализуется.

Баланс кислорода

Нормальные уровни кислорода контролируют быструю деградацию HIF-1 α с помощью двух независимых механизмов посттрансляционного ингибирования – чувствительных к кислороду ферментов: а) пролилгидроксилаз и б) гидроксилазы FIH-1.

Таким образом поддержание надлежащих уровней HIF точно регулируются клеточными уровнями кислорода.

Клиническое значение

Открытие пролилгидроксилаз, регулирующих стабильность HIF-1 α , позволило найти ингибиторы гидроксилазы для повышения уровня HIF, что открыло новые пути для фармакологических открытий. Фактически, создается ряд потенциальных лекарств, которые повышают функцию HIF за счет ингибирования ферментов пролилгидроксилаз.

Первый такой препарат роксадустан (Roxadustat) зарегистрирован в Китае 17 декабря 2018 года. Во многих странах он проходит клинические испытания. Как потенциальный допинг роксадустан включен в соответствующие реестры. Готовятся новые препараты этого класса: Desidustat, Daprodustat, Molidustat, Vadadustat.

Препарат показан пациентам с хронической анемией и сохранной возможностью продукции ЭПО. В первую очередь это пациенты с хронической почечной недостаточностью на додиализной стадии. В отличие от ЭПО роксадустан применяют *per os*.

В 29 больницах Китая с участием 154 пациентов с хронической почечной недостаточностью двойным слепым методом провели рандомизированное исследование, сравнивая роксадустан и плацебо. В начале исследования у всех пациентов уровень гемоглобина составлял от 70 до 100 г/л. Препарат принимали перорально три раза в неделю в течение 8 недель. В течение этого периода концентрация гемоглобина в группе роксадустана увеличилась на 19 \pm 12 г/л а в группе плацебо снизилась на 4 \pm 8 г/л ($P < 0,001$) [3].

Будущее приложения для ингибирования пути HIF – средство замедления прогрессирования некоторых видов рака, которые индуцируются мутациями VHL.

Фармакологически повышенная функция HIF может помочь в лечении широкого спектра заболеваний, поскольку было показано, что HIF необходим для таких разнообразных явлений, как иммунная функция, образование хрящей и заживление ран. И наоборот, ингибирование функции HIF также может иметь множество применений: повышенные уровни HIF наблюдаются при многих раковых заболеваниях, а также при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, включая инсульт, инфаркт и легочную гипертензию.

Заключение

Таким образом, внедрение в практику открытия Нобелевских лауреатов 2019 года вписывается в кровесберегающую идеологию, принятую в Пироговском центре [4].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nobelprize.org [Internet]. The Nobel Prize. About the prize. Explore prizes and laureates [cited 2019 Dec 9]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/>.
2. Шевченко Ю.Л., Данильченко В.В., Жибурт Е.Б., и др. Эритропоэтин в профилактике и лечении анемий // Военно-медицинский журнал. — 1996. — Т.317. — №11. — С. 45–48. [Shevchenko YuL, Daniil'chenko VV, Zhiburt EB, et al. Eritropoetin v profilaktike i lechenii anemii. Voen Med Zh. 1996;317(11):45–48. (In Russ).]
3. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1001–1010. doi: 10.1056/NEJMoa1813599.
4. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение кровесберегающей идеологии в практику Пироговского центра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2008. — Т.3. — №1. — С. 14–21. [Shevchenko YuL, Zhiburt EB, Shestakov EA. Introduction of blood-saving ideology in the practice of the Pirogov center. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2008;3(1):14–21. (In Russ).]