

# **BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ: INTERCONEXIUNEA GENELOR CANDIDATE ACE CU MANIFESTĂRI CLINICE DE BOALĂ (SINTEZA DE LITERATURĂ)**

**Anna MOSCOVCIUC<sup>1</sup>**, dr. în șt. med., conf. cercet., **Iurie SIMIONICĂ<sup>1</sup>**, dr. în șt. med., conf. cercet.  
**Irina ȘINCARENCO<sup>2</sup>**, , **Valentina SCALEȚCHI<sup>1</sup>**, dr. în șt. med.

<sup>1</sup> IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

<sup>2</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## **Rezumat**

În lucrare este prezentat sumarul literaturii, în care se aduc rezultatele cercetărilor consacrate interconexiunii variantelor alele a genelor candidate ale ACE. În analiza pe tema dată au fost incluse publicațiile din mai mult țări (China, Japonia, Rusia, Marea Britanie, Germania și alte). Informația propusă în sumarul de literatură despre rezultatele elaborărilor științifice căpătate de diferiți autori certifică neidenticitatea lor și este una discutabilă. Analizând influența polimorfizmului genei ACE rezultatele sunt contradictorii. Din diferite cercetări reiese, că în BPOC purtătorii alelei D genei ACE au un nivel mai înalt al presiunii pulmonare, iar rezistența fizică a acestor bolnavi este scăzută și boala decurge mai dificil. Lista publicațiilor propuse din bază de informație certifică despre un grad înalt de actualitate în studierea tematicii în cauza. Analiza datelor bibliografice a arătat, că perspectivele și problematica BPOC rareori este legată de dificultățile diagnosticii precoce, particularităților de evoluție și terapiei adecvate, necesitatea includerii unei atenționări din partea cercurilor largi a specialiștilor din domeniul medicinei din lumea întreagă.

Totodată datele altor cercetări ne vorbesc despre lipsa diferențelor semnificative în repartizarea alelelor I și D și evaluării clinice a BPOC. Cercetările genelor candidate ACE în BPOC nu sunt suficiente, iar rezultatele sunt contradictorii.

**Cuvinte-cheie:** Bronhopneumopatia obstructivă cronică, gen ACE, genotip I/D.

**Summary. Chronic obstructive pulmonary disease: the relationship of ACE candidate genes with the clinical manifestations of the disease (article review)**

The article presents a review of the literature, which contains the results of researches devoted to the study of the relationship of allelic variants of candidate ACE genes. The analysis on this issue included publications from different

countries (China, Japan, Russia, Great Britain, Germany, etc.). The information presented in the review of scientific researches, obtained by various authors, certifying their non-identity and subjecting them to discussions. Analyzing the effect of polymorphism of the ACE gene, contradictory results were obtained. From a number of studies, it follows that with COPD in the carrier of the D allele of the ACE gene, a higher level of pulmonary pressure, the physical endurance of these patients is reduced, the disease is more severe. At the same time, data from other studies suggest that there are no significant differences in the distribution of alleles I and D and the clinical course of COPD. Studies of the candidate genes for ACE in COPD are few, their results are contradictory.

**Key-words:** chronic obstructive pulmonary disease, ACE gene, I / D genotypes.

**Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких: взаимосвязь генов-кандидатов ACE с клиническими проявлениями заболевания (обзор литературы)**

В статье представлен обзор литературы, в котором приводятся результаты исследований, посвященные изучению взаимосвязи аллельных вариантов генов-кандидатов ACE. В анализ по данному вопросу были включены публикации из разных стран (Китай, Япония, Россия, Великобритания, Германия и др.). Представленная в обзоре информация о результатах научных разработок, полученная различными авторами, свидетельствуют об их неоднозначности и дискуссионности. При рассмотрении влияния полиморфизма гена ACE получены противоречивые результаты. Из ряда исследований вытекает, что при ХОБЛ у носителя аллеля D гена ACE, более высокий уровень легочного давления, физическая выносливость этих больных снижена, заболевание протекает тяжелее. В тоже время, данные других исследований говорят об отсутствии достоверных различий в распределении аллелей I и D и клинического течения ХОБЛ. Исследования генов-кандидатов ACE при ХОБЛ немногочисленны, их результаты противоречивы.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ген ACE, генотипы I/D, клиническая картина.

**Introducere**

Bronhopneumopatie obstructiva cronică (BPOC) este o boală a sistemului bronhopulmonar cu o vază răspândire, care conduce la reducerea calității vieții, invalidizării și la moarte precoce [32]. Conform pronosticului Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) răspândirea BPOC continuă neconținut să crească. Conform datelor „Cercetărilor prejudiciului global în urma bolilor” BPOC către anul 2030 va trece pe locul 3 ca cauză a decesului [6, 27]. BPOC este o boală cronică, ecologic mediată, inflamatorie a sistemului respirator. La persoanele predispușe ca rezultat a expoziției inhalatorii îndelungate a aerourilor are loc dezvoltarea unor procese morfopatologice consecutive în perețele bronșic și a țesutului pulmonar, care conduc la formarea BPOC [19].

Ne cătând la unele succese în diagnosticul și tratamentul bolnavilor cu BPOC, cerințele de cunoaștere a BPOC au fost și continue să fie la un nivel destul de avansat. Precum demonstrează practica clinică medicului pneumolog este necesar de a tinde spre noi cunoștințe reieșind din faptul că anual apar informații noi. Din diversitatea de publicații în diagnostică, tratament și profilaxie un loc aparte îl ocupă cercetările ce reflectă date actuale despre mecanismele genetice a BPOC. Un rol incontestabil în dezvoltarea BPOC îl are predispunerea ereditară și sistemul complicat de interconexiune a genotipurilor I/D gene ACE și a mediului.

În ultimii ani un spectru larg de cercetări au fost consacrate aportului factorilor genetici în formarea particularităților de evoluție a BPOC. A fost demon-

strată legătura variantelor polimorfe a unor gene-candidate cu particularitățile clinice de evoluție a BPOC. În particular variantele alele genei ACE se asociază cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare și cordului pulmonar [16, 25]. Informația despre interconexiunea frecvenței alelei genei ACE și caracterului evoluției tabloului clinic la momentul actual se află în stadiu de acumulare.

Toate cele expuse mai sus au determinat raționamentul alcătuirii sumarului analitic a surselor bibliografice în care este elucidată determinarea genetică a particularităților evoluției BPOC.

**Scopul.** A prezenta informația despre răspândirea și interconexiunea variantelor de alele genelor ACE cu manifestările clinice ale BPOC.

**Materiale și metode.**

Pentru realizarea obiectivului trasat a fost studiată literatura contemporană relatată în PubMed, Raportul grupei de lucru a OMS și Institutului Național a cordului, plămânilor și sângelui (SUA); Strategia globală, diagnosticul, tratamentul și profilaxia BPOC (GOLD) [2] referitor la răspândirea și interconexiunea variantelor de alele genelor ACE cu manifestările clinice ale BPOC.

Cercetarea literaturii s-a efectuat după cuvinte cheie: boala obstructivă cronică, genotipuri I/D genei ACE, evoluție clinică. Au fost selectate articole publicate între anii 2000-2018, perioada când cercetarea componentei genetice a BPOC genei ACE a fost efectuată mai intensiv.

## Rezultate.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică prezintă un exemplu clasic de boală multifactorială în dezvoltarea BPOC. O importanță aparte o au factorii de mediu exterior și cei genetici [2, 23, 32]. Din factorii de mediu exterior mai importanți în plan de dezvoltare BPOC se consideră fumatul. Însă apariția simptomelor certe a obstrucției căilor respiratorii, care conduc la dezvoltarea BPOC se observă la 20-25% fumători ceea ce indică asupra unui rol important în dezvoltarea bolii și a altor factori precum sunt cele genetice [8, 17, 25, 33].

În lucrările lui Busquets X. et al. [1] se demonstrează că din 151 de bărbați fumători doar la 74 s-a dezvoltat BPOC ( $62 \pm 2$  ani;  $FEV_1 - 44,4 \pm 6\%$ ) în rest (77 pacienți) funcția respiratorie a fost în limitele normei. Un factor prioritar ale cercetării date a fost predominarea purtătorilor alelei D gene ACE în evoluția gravă a BPOC. Una din complicațiile importante a BPOC o constituie dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. În BPOC hipertensiunea pulmonară se determină la 25-40% pacienți și condiționează evoluția clinică și pronosticul bolii, deteriorează calitatea vieții, conduce la invalidizarea precoce și a deceselor premature a pacienților [13, 14, 18, 24, 26, 29, 30].

În ultimul deceniu în formarea hipertensiunii pulmonare secundare se atribuie o importanță sporită activării sistemului renin – angiotenzinaldosteronică (RAAS). RAAS constituie un regulator important ale sistemelor organismului, veriga cheie a lui este fermentul enzimei de conversie (angiotensinconversion-enzyme ACE) [11, 20, 21, 31]. Kuzubova N. et al. evoluând interconexiunea dintre polimorfismul genei ACE și răspândirii simptomelor clinice pentru BPOC au ajuns la concluzia că disfuncția endotelială depistată la pacienții cu BPOC corelează cu alela D, iar reacțiile vasculare deteriorate pot să moduleze diferite simptome a BPOC [4].

Cercetarea multicentrică în studierea importanței clinice a polimorfismului genei enzimei de conversie la pacienții cu BPOC s-a efectuat în China [7]. În studiu au participat 2634 pacienți cu BPOC. Aparte a fost evidențiată subgrupa de pacienți cu BPOC (288 pacienți) la care s-a dezvoltat hipertensiunea pulmonară. Un nivel mai sporit al hipertensiunii pulmonare s-a înregistrat la purtătorii genotipului DD a locusului I/D genei enzimei de conversie, în comparație cu purtătorii genotipului II. Date analogice au fost obținute în Japonia în studiul lui Kanazawa H. et al. [3] în care a fost relevată creșterea presiunii medii în artera pulmonară la pacienții cu BPOC purtători ai genotipului DD locusului polimorf genei I/D a genei enzimei de conversie în comparație cu purtătorii genotipurilor ID, II.

Este important de a menționa că tenacitatea fizică a pacienților cu BPOC este considerabil redusă la pacienții purtători de alela D [28]. În studiul Tanabe N. et al. [15] a analizat indicele tenacității fizice a pacienților cu BPOC la efectuarea probei de 6 minute. Acest indice a fost mult mai redus la purtătorii D-alele în comparație cu alela I. S-a atras atenția asupra înrăutățirii marcate de supraviețuire la pacienții cu BPOC purtători de alela D. Rezultate asemănătoare au fost căpătate în lucrarea Pabst S. et al. [9]. Pentru studierea influenței polimorfismului genei de conversie asupra evoluției BPOC pacienții au fost împărțiți în 2 grupe: 1) cu evoluție stabilă a bolii – mai puțin de 3 spitalizări în ultimii 3 ani și 2) evoluție nestabilă a BPOC – mai mult de 3 spitalizări în ultimii 3 ani. În modelul dominat (II, ID, DD) s-a constatat o interconexiune mai distinctă dintre alela I și evoluție stabilă a BPOC. Această presupune o evoluție mai ușoară și stabilă a bolii care a avut loc în alela I gena ACE.

Simsek S. et al. [12] studiind polimorfismul genei ACE au relevat o dezvoltare mai frecventă a BPOC în genotipul DD în comparație cu II.

În timpul studierii influenței genotipurilor I/D genei ACE asupra evoluției clinice a BPOC au fost evidențiate diferite puncte de vedere. Conform datelor Yildiz P. et al. [17] rezultatele cercetărilor efectuate confirmă despre lipsa diferențelor semnificative în distribuirea I și D alele în grupele de pacienți cu BPOC și BPOC complicate cu hipertensiune pulmonară. Li W. et al. [5] au depistat că alela D a genei ACE poate fi un marker genetic pentru dezvoltarea BPOC la asiatici în comparație cu europenii.

Conform datelor Shaw J.G. et al. [10] obținute în rezultatul cercetărilor a 580 pacienți cu BPOC a fost depistată o evoluție mai gravă a bolii care se manifestă prin indici  $FEV_1$  mai reduși la purtătorii genotipului genei ACE comparativ cu DD genotip. Cercetarea genelor candidate ACE în BPOC sunt la început de cale, iar rezultatele sunt contradictorii [22].

## Concluzie

Analiza informației din sursele publicate a diferitor autori a arătat, că în momentul de față cercetările științifice, ce țin de studierea interconexiunii variantelor alelelor a genelor candidate ACE cu manifestări clinice de BPOC sunt direcții prioritare în dezvoltarea medicinei respiratorii. Despre sporirea preocupărilor față de tema marcată ne certifică numărul și calitatea publicațiilor. Luând în considerare accesul multisectorial față de problematica BPOC sumarul literaturii propus ne dă temei a presupune că informația ce se conține în el va atrage atenția nu doar a medicilor pneumologi, dar și va contribui la creșterea nivelului de cunoștință a specialiștilor din alte domenii ale medicinei.

### Bibliografie

1. Busquets X., MacFarlane N.G., Heine-Suñer D., Morlá M., Torres-Juan L., Iglesias A., Lladó J., Sauleda J., Agustí A.G. *Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease*. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2007; 2(3):329-34.
2. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018 report. – Mode of access: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
3. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. *Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study*. *Thorax*, 2003 Jul; 58(7):629-31.
4. Kuzubova N.A., Chukhlovin A.B., Morozova E.B., Totolian A.A., Titova O.N. *Common intronic D variant of ACE gene is associated with endothelial dysfunction in COPD*. *Respiratory Medicine*, 2013; 107(8):1217-21. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.12.025>
5. Li W., Lan F., Yan F., Shen H. *Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism is associated with COPD risk in Asian population: evidence from a meta-analysis*. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2013 Feb; 10(1):35-39. Doi: 10.3109/15412555.2012.727047. Epub 2012 Dec 28.
6. Lopez D., Shibuya K., Rao C. et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections*. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27(2):397-412.
7. Ma Y., Tong X., Liu Y., Liu S., Xiong H., Fan H. *ACE gene polymorphism is associated with COPD and COPD with pulmonary hypertension: a meta-analysis*. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018 Aug 13; 13:2435-46. Doi: 10.2147/COPD.S168772.
8. Mlak R., Homa-Mlak I., Powryzek T., Mackiewicz B., Michnar M., Krawczyk P., Dziedzic M., Rubinsztajn R., Chazan R., Milanowski J., Małeczka-Massalska T. *Impact of I/D polymorphism of ACE gene on risk of development and course of chronic obstructive pulmonary disease*. *Arch. Med. Sci.*, 2016; 12(2):279-87. Doi: 10.5114/aoms.2015.50757.
9. Pabst S., Theis B., Gillissen A., Lennarz M., Tuleta I., Nickenig G., Skowasch D., Grohé C. *Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur. J. Med. Res.*, 2009 Dec 7; 14 Suppl. 4:177-81.
10. Shaw J.G., Dent A.G., Passmore L.H., Burstow D.J., Bowman R.V., Zimmerman P.V., Fong K.M., Yang I.A. *Genetic influences on right ventricular systolic pressure (RVSP) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *BMC Pulm. Med.*, 2012 Jun. 13; 12:25. Doi: 10.1186/1471-2466-12-25.
11. Shrikrishna D., Astin R., Kemp P.R., Hopkinson N.S. *Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease*. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2012 Oct; 123(8):487-98. Doi: 10.1042/CS20120081.
12. Simsek S., Tekes S., Oral D., Turkyilmaz A., Isik B., Isik M.R., Akkoc H. *The insertion/deletion polymorphism in the ACE gene and chronic obstructive pulmonary disease*. *Genet. Mol. Res.*, 2013 Apr. 25; 12(2):1392-8. Doi: 10.4238/2013.April.25.10.
13. Smith M.C., Wrobel J.P. *Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD*. *Intern. Journ. of COPD*, 2014; 9:871-88.
14. Suylen R.J. van, Wouters E.F., Pennings H.J., Cheriex E.C., Pol P.E. van, Ambergen A.W., Vermelis A.M., Daemen M.J. *The DD Genotype of the Angiotensin Converting Enzyme Gene Is Negatively Associated with Right Ventricular Hypertrophy In Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159:1791-5.
15. Tanabe N., Amano S., Tatsumi K., Kominami S., Igarashi N., Shimura R., Matsubara H., Kasahara Y., Takiguchi Y., Kuriyama T. *Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Circ. J.*, 2006 Sep; 70(9):1174-9.
16. Tkáčová R., Joppa P., Stančák B., Šalagovič J., Mišíková S., Kalina I. *The link between angiotensin-converting genotype and pulmonary artery pressure in patients with COPD*. *Wien Klin Wochenschr*, 2005; 117/5–6:210-4. Doi: 10.1007/s00508-005-0333-z.
17. Yildiz P., Oflazb H., Cinec N., Erginel-Ünaltunac N., Erzeninb F., Yilmaza V. *Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthases enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD*. *Respiratory Medicine*, 2003; 97(12):1282-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.06.001>.
18. Авдеев С.Н. *Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких*. *Consilium medicum*, 2004; 6(1):14-17.
19. Айткулова А.М., Акпарова А.Ю. *Роль полиморфизма генов в развитии хронической обструктивной болезни легких*. Сборник Евразийского Национального Университета. Астана, 2013; 10-12.
20. Альтшулер Б.Ю., Ройтман А.П., Федорова Т.А., Новоженев В.Г., Белков С.А., Гордеев М.Н., Яровая Г.А., Устинов А.А. *Изменение активности ангиотензинпревращающего фермента при пневмонии и хронических обструктивных болезнях легких*. *Терапевтический архив*, 2003; 3:36-40.
21. Демикова О.В., Дегтярева С.А., Серебряная Б.А. *Оценка эффективности длительного применения эналаприла в комплексной терапии хронического легочного сердца*. *Клиническая медицина*, 2003; 7:32-36.
22. Ёлшин Н.Д., Чухловин А.Б., Кузубова Н.А., Шаханова И.А., Титова О.Н. *Роль ангиотензин-превращающего фермента при хронической обструктивной болезни легких*. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*, Т. XXIV, 2017; 3:65-70.
23. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Полунина Е.А. *Клинико-диагностическое значение исследования полиморфизма гена NAT2 при хронической обструктивной болезни легких*. *Русский медицинский журнал*, 2018; 10(1):11-14.
24. Максимов В.В., Буторов И.В., Буторов С.И.

*Клиническая эффективность курсовой и длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом у больных хронической обструктивной болезнью легких и легочным сердцем. Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2006; 6:20-24.*

25. Невзорова В.А., Вахрушева С.Е., Тилик Т.В., Исаева М.П. *Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпоксидгидролазы ERNХ1 у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология, 2013; 1:32-37.*

26. Неклюдова Г.В. *Роль эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов легких в формировании легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим легочным фиброзом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 47 с.*

27. Огородова Л.М., Черняк Б.А., Козина О.В., Фрейдин М.Б., Трофименко И.Н., Куликов Е.С., Селиванова П.А. *Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Пульмонология, 2013; 1:5-11.*

28. Рыскова А.А., Даутова А.З., Галикеева Г.Ф., Воробьева Е.В., Горбунова В.Ю., Шамратова В.Г. *Особенности кислородтранспортной системы организма у лиц с разными полиморфными вариантами гена анги-*

*отензин-превращающего фермента. Фундаментальные исследования, 2014; 3-4:755-758.*

29. Сарыбаев А.Ш. *Клинико-функциональная характеристика и принципы лечения высокогорной легочной гипертензии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Бишкек, 2002. 48 с.*

30. Уклистая Т.А., Галимзянов Х.М., Полунина О.С., Перова Н.Ю., Уклистая Е.А. *Анализ ассоциации полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и ренин-ангиотензиновой системы с легочной гипертензией у больных хронической обструктивной болезнью легких. Современные проблемы науки и образования, 2015; 4. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21003>.*

31. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Устинов А.А., Ройтман А.П., Рыбакова М.К. *Активность ангиотензинпревращающего фермента в клиническом течении и формировании легочного сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Клиническая медицина, 2006; 4:31-34.*

32. *Хроническая обструктивная болезнь легких. Монография* /ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 568 с.

33. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. *Полиморфизм гена ADRB<sub>2</sub>; роль в предрасположенности к заболеванию, тяжести течения и терапевтическом ответе при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология, 2013; 2:5-9.*