

## ТРЕФОЇЛОВІ ФАКТОРИ ЯК НОВІ МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ

Уваренко В. Л.

Науковий керівник: к.мед.н. Козар В.В.

Національний фармацевтичний університет м. Харків, Україна

**Актуальність.** Сучасні молекулярно-генетичні технології дозволяють по новому і більш точно визначити роль багатьох пептидів в фізіологічних процесах в організмі та при різних хворобах.

Ще в 1984 році Thim з колегами описали нове сімство пептидів, які синтезуються та виділяються епітелієм слизових оболонок і які було названо у зв'язку із трипетлистістю структури, яка нагадує трилистник, Trefoil factors (trefoil factor family, TFF). Згодом детальна структурна інформація, яка була отримана за допомогою рентгенівської кристалографії та ЯМР-спектроскопії, підтвердила трипетлистість пептидів як окрему структурну одиницю з компактною структурою. Унікальна триконтурна структура мотиву триліста, утворена внутрішньоланцюговими дисульфідними зв'язками у конфігурації 1-5, 2-4, 3-6 між шістьма збереженими залишками цистеїну, є визначальною рисою даного сімейства пептидів. Спочатку вони були названі : рS2 – пептид з одним трилистником, високий рівень експресії якого характерний для шлунку; hSP або SP – (спазмолітичний поліпептид людини) пептид із подвійним трилистником, який також має високий рівень експресії в шлунку, особливо антральними залозами, а також залозами Бруннера в дванадцятипалій кишці; та ITF (кишковий фактор трилісника) – пептид із одним трилистником, яким багаті келихоподібні клітини по всій тонкій і товстій кишці. На теперішній час ці три відомі пептиди – треоїлові фактори – позначають відповідно: TFF1, TFF2, TFF3.

В результаті ряду проведених досліджень було зрорблено припущення, що компактна структура мотива трилісника може бути відповідальною за помітну стійкість пептидів сімейства трилісника до протеолітичного травлення, що дозволяє їм функціонувати в суворих умовах просвіту шлунково-кишкового тракту. Також було встановлено, що пептиди трилісника екктопічно експресуються поруч із зонами запалення шлунково-кишкового тракту, а отже можуть відігравати важливу роль як у підтримці бар'єрної функції поверхонь слизової, так і у сприянні загоєнню після травми.

Сучасні дослідження цих пептидів показали, що вони не лише широко представлені в організмі, а й виконують важливі регуляторні функції.

**Мета роботи.** Висвітлити сучасні аспекти інтересу до білків сімейства треоїлових факторів.

**Матеріали і методи.** Проаналізовані відкриті джерела медичної та наукової інформації, доступні на інтернет-ресурсі.

**Результати і висновки.** На сьогодні встановлено, що представники сімейства треоїлових факторів TFF1, TFF2, TFF3 являються типовими складовими слизового епітелію, такими як шлунково-кишковий, дихальний та сечостатеві шляхи, кон'юнктива, внутрішнє вухо, де вони експресуються конститутивно епітеліальними клітинами (ко-експресуються) разом із муцинами. Пептиди TFF також з'являються у слині, шлунковому соку, сечі, крові та грудному молоці. Вони також секретуються ендокринним способом, наприклад, в імунній та центральній нервовій системах. Лише нещодавно було повідомлено, що рецептори хемокінів типів 4 і 7 (CXCR4 і CXCR7) опосередковують TFF2- і TFF3-

індукований хемотаксис. Інші дані про передачу сигналу, що стосуються TFF, залишаються невизначеними і, в основному, є результатом аналізів процесів міграції та апоптозу, оскільки цільові рецептори та механізм дії ще не встановлені. Тому продовжуються дослідження щодо уточнення/встановлення фізіологічної ролі трефолілових факторів в організмі людини, їхнього вкладу в розвиток патологічних процесів, застосування в якості мішеней фармакотерапії тощо.

Пептиди TFF відіграють важливу роль у відповідь на пошкодження слизової оболонки та запалення. Патологічно TFF-пептиди експресуються після поранення, при запальних захворюваннях та при різних пухлинах. Численні дослідження *in vivo* та *in vitro* підтвердили, що пептиди TFF є ключовими гравцями у процесах захисту та відновлення слизової. Являючись складовими слизового бар'єру, TFF-пептиди підвищують в'язкість слизу, приймаючи участь у захисті слизової оболонки від ульцерогенних агентів, виявляють лектиноподібну поведінку, посилюють відновлення слизової (міграція клітин), одночасно модулюючи клітинні сполучення, апоптоз, ангиогенез та процеси диференціювання слизової. TFF здатні при ексериментальних колітах інгібувати прозапальні цитокіни слизової кишки і стимулювати вироблення дефензину, введення рекомбінатних трифолілових факторів сприяло зменшенню проявів запалення і підвищенню регенеруючого потенціалу слизової. У відповідь на гостре ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту пептиди TFF прискорюють міграцію клітин, щоб запечатати пошкоджену ділянку від просвіту, тоді як хронічне запалення призводить до збільшення експресії TFF для запобігання подальшому прогресуванню захворювання.

Встановлено, що TFF мають особливі терапевтичні перспективи при запальних розладах ШКТ, а також при мукозиті порожнини рота, який розвинувся як побічний ефект радіо- та хіміотерапії. У дослідженні І фази, AG013, препарат для полоскання рота *Lactococcus lactis*, що секретує TFF1, зменшив мукозит порожнини рота у хворих на рак, які отримували хіміотерапію. AG013 отримав статус монопрепарату в Європейському Союзі та схвалений організацією з питань харчових продуктів та медикаментів (FDA, США). Крім того, було встановлено, що гомодимерний TFF3 також добре переносився пацієнтами і зменшував частоту та тяжкість індукованого хіміотерапією орального мукозиту у хворих на рак. Обидва випробування підтримують терапевтичний потенціал TFF та висвітлюють різні стратегії їх застосування.

Продовжуються активно досліджуватися TFF-пептиди в онкології, як в якості діагностичного маркера, так і фармакотерапевтичної мішені. Дані пептиди розглядаються як потенційні біомаркери та ключові предиктори прогресування ряду онкологічних захворювань. Було показано, що у ноккаутних за TFF-пептидами мишей розвиваються антральна та пілорична гіперплазія та дисплазія шлунка. Рядом досліджень продемонстровано, що рівень TFF-пептидів мав тісну кореляцію зі стадією розвитку, інвазивністю ракових пухлин різної локалізації (колоректальний рак, рак шлунка, холангіокарцинома, рак молочної залози, ретинобластома, карцинома щитовидної залози тощо), із виживанням пацієнтів після лікувальної резекції.

Таким чином, не зважаючи на те, що продовжують визначатися основні сигнальні шляхи реалізації дії сімейства TFF-пептидів, дані білки можуть розглядатися як перспективні маркери запальних, дистрофічних та онкологічних захворювань слизових тканин людини.