

УДК 614

Парамонов Алексей Александрович

Аспирант кафедры кожных и венерических болезней
лечебного факультета,

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
paramonov_aleksey@mail.ru,

Кочергин Николай Георгиевич

доктор медицинских наук, профессор

nkocha@yandex.ru

Alexey A. Paramonov

Graduate student of department of skin and venereal diseases
medical faculty,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

paramonov_aleksey@mail.ru,

Nikolay G. Kochergin

doctor of medical sciences, professor

nkocha@yandex.ru

Генетические маркеры терапевтического ответа при псориазе

Genetic markers of therapeutic response in psoriasis

***Аннотация:** Псориаз относится к воспалительным заболеваниям кожи со сложным патогенезом. Разработка новых методов лечения данного заболевания является актуальной задачей современной медицины. Разработан ряд методов лечения псориаза, в том числе биологическая терапия. В ряде случаев лечение не дает желаемого эффекта, а также приводит к развитию побочных эффектов. Поэтому актуальной задачей является поиск и внедрение в клиническую практику маркеров для определения эффективности терапии на молекулярном уровне. В статье приведены данные о некоторых биомаркерах, которые помогают спрогнозировать эффективность лечения псориаза.*

***Ключевые слова:** биомаркеры; Т-клетки; псориаз.*

***Annotation.** The development of new methods of treating this disease is an urgent task of modern medicine. A number of methods for treating psoriasis have been developed, including biological therapy. In some cases, treatment is not effective, and also leads to the development of side effects. Therefore, an urgent task is to find and introduce into the clinical practice markers for determining the effectiveness of therapy at the molecular level. The article presents data on some biomarkers that help predict the effectiveness of treatment of psoriasis.*

***Key words:** biomarkers; T-cells; psoriasis.*

В ряде исследований выявлены генетические отличия пациентов, страдающих ладонно-подошвенным псориазом и пациентов, страдающих бляшечным псориазом [1]. Кроме того, в ряде исследований показано, что методы терапии бляшечного псориаза могут быть менее эффективными при лечении ладонно-подошвенного псориаза. Данные факты говорят в пользу того, что ладонно-подошвенный псориаз является отдельным заболеванием с особым иммунопатогенезом [2]. Показано, что другая форма, генерализованный пустулезный псориаз, связана с мутациями в генах IL36RN и CARD14 [3].

Изучением взаимосвязи между индивидуальной вариацией генов у пациента и его реакцией на определенные виды терапии занимается фармакогенетика [4].

Наиболее распространенным фармакогенетическим подходом оценки эффективности и токсичности препаратов для лечения псориаза и псориатического артрита является оценка однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism), присутствующих в генах, кодирующих метаболизирующие лекарственное средство ферменты, транспортеры и рецепторы лекарственных средств [5].

В настоящее время при псориазе используют фармакогенетическую оценку SNP для генов ферментов, метаболизирующих лекарства, переносчиков лекарств и генов восприимчивости к псориазу.

Наиболее распространенным вариантом использования фармакогенетического тестирования в дерматологической практике является определение статуса тиопуринометилтрансферазы при назначении азатиоприна, так как сниженная активность данного фермента может привести к развитию тяжелых побочных эффектов при лечении данным препаратом [6,7].

Так ген рецептора витамина Д (VDR) может иметь ряд полиморфных сайтов, в частности, Таq 1. Обнаружена положительная корреляция полиморфизма гена VDR с ответом на лечение кальципотриолом. Наличие одного или двух аллелей данного гена было более частым у пациентов, у которых не наблюдалось ответа на лечение кальципотриолом [8].

Для лечения псориаза применяется метотрексат. Выделяют полиморфизмы, отвечающие за транспорт метотрексата через клеточную мембрану (ABCC1, ABCG2 и SLC19A1) и влияющие на его метаболизм (MTHFR, DHFR, TYMS,ATIC, ADORA2A) [9].

К ингибиторам ФНО- α , используемым для лечения псориаза относятся этанерцепт (белок-рецептор ФНО), инфликсимаб (химерные антитела к ФНО- α), адалимумаб (рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- α) и ряд других. ФНО- α является ключевым эффектором иммунных реакций и индуцирует образование воспалительных хемокинов, привлечение нейтрофилов, моноцитов и активированных Т-лимфоцитов [10]. По-

вышение уровня ФНО- α в крови коррелирует с тяжестью заболевания и возвращается к нормальным значениям при лечении ингибиторами ФНО. В настоящее время активно изучаются полиморфизмы генов, вовлеченных в сигнальные пути регуляции ФНО- α [11].

Показана потенциальная связь присутствия ряда однонуклеотидных полиморфизмов с уровнем ответа на терапию моноклональными антителами к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, анти-ФНО- α) в ходе терапии. В ряде исследований показана связь наличия у пациентов с псориазом некоторых SNP с эффективностью других видов терапии [12].

Показано, что присутствие определенного генотипа рецептора к интерлейкину 23 (ИЛ-23) коррелирует с увеличением терапевтического ответа на ингибиторы ФНО- α [5]. В другом исследовании показана связь между вариантом генотипа ИЛ-17 (rs763780) и положительным ответом на терапию инфликсимабом через 3 и 6 месяцев. В то же время при данном варианте генотипа показан отрицательный ответ на адалимумаб через 6 месяцев [13].

Fc-гамма-рецепторы (FCGRs), которые присутствуют на поверхности большинства клеток иммунной системы, могут запускать высвобождение ряда цитокинов, инициировать пути апоптоза и антителозависимую клеточную цитотоксичность. Показано, что у пациентов гомозиготных по двум низкоаффинным аллелям FCGR 2A-H131R и FCGR 3A-V158F была выше вероятность достижения показателя улучшения значения псориатического индекса площади и тяжести на 75% или более (PASI-75) в ходе 12 недель терапии ингибиторами ФНО- α [14].

Обсуждается потенциальная роль HLA-C *06 (Human Leukocyte Antigens, человеческие лейкоцитарные антигены) как фармакогенетического маркера терапевтического ответа на терапию моноклональными антителами к интерлейкину 12 и 23 (устекинумаб, анти-ИЛ-12/23). В исследовании 255 пациентов с псориазом (168 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 22 до 81 лет аллель HLA-C*06 определяли с помощью полимеразной цепной реакции с использованием специфических праймеров (5'TACTACAACCAGAGCGAGGA-3'; 5'-GGTCGCAGCCATACATCCA-3').

Показан более сильный терапевтический ответ на анти-ИЛ-12/23 терапию у пациентов, имевших аллель HLA-C*06. Кроме того, продемонстрировано, что для пациентов, имевших аллель HLA-C*06 характерно более раннее начало заболевания и обнаружена связь времени отклика на терапию с весом пациентов. Таким образом было продемонстрировано, что генетический полиморфизм может быть использован в качестве потенциального предиктора для определения эффективности анти-ИЛ-12/23 терапии [15].

В последние десятилетия удалось достичь значительных успехов в изучении патогенеза псориаза, в частности, были открыты субпопуляции Т-клеток, играющие важную роль в развитии воспаления при псориазических поражениях кожи. Т-клетки разных субпопуляций могут играть неодинаковую роль в патогенезе заболевания, что подчеркивает важность различий субпопуляций Т-клеток. Так, отдельные популяции выступают в этом процессе в качестве иницирующих агентов, другие - в качестве регулируемых клеток-эффекторов, усиливающих воспаление в псориазических бляшках и, возможно, опосредующих выраженность клинических проявлений [16].

К настоящему времени установлено, что в патогенезе псориаза задействованы как врожденный, так и приобретенный компоненты иммунного ответа, участие в нем Т-лимфоцитов, в частности, подтверждено высокой эффективностью биологических препаратов, действие которых направлено на Т-клетки. В реализации сигнального пути ИЛ-23/Th17, играющего важнейшую роль в патогенезе заболевания, задействованы не только различные подсемейства Т-клеток, но также дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы и кератиноциты.

Оценка генетических и эпигенетических параметров до лечения и во время лечения позволит выявить молекулярные механизмы, лежащие в основе различной эффективности терапии псориаза, позволит выявить новые механизмы его иммунопатогенеза и обнаружить более селективных терапевтические мишени для лечения данного заболевания.

Литература/Literature:

1. *International Conference on Harmonization (ICH) – Guidance for Industry: E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories, April 2008.*
2. *Griffiths CE, Christophers E, Barker JN et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. Br. J. Dermatol. 156, 258–262 (2007).*
3. *Sugiura K. (2014). The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. J. Dermatol. Sci. 74, 187–192.*
4. *International Conference on Harmonization (ICH) – Guidance for Industry: E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories, April 2008.*
5. *Foulkes A.C. and Warren R.B. (2015). Pharmacogenomics and the resulting impact on psoriasis therapies. Dermatol. Clin. 33, 149–160;*
6. *Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Ann. Rev. Med. 57, 119–137 (2006).*

7. Meggitt JS, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 367, 839–846 (2006).
8. Dayangac-Erden, D., A. Karaduman, and H. Erdem-Yurter, Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Turkish familial psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*, 2007. 299: p. 487-91
9. Ranganathan, P. and H.L. McLeod, Methotrexate pharmacogenetics: the first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006. 54: p. 1366-77
10. Koch, A.E., Chemokines and their receptors in rheumatoid arthritis: future targets? *Arthritis Rheum*, 2005. 52: p. 710-21.
11. Mizutani, H., Y. Ohmoto, T. Mizutani, M. Murata, et al., Role of increased production of monocytes TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *J Dermatol Sci*, 1997. 14: p. 145-53.
12. Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V et al. TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 593–600.
13. Prieto-Perez, R., G. Solano-Lopez, T. Cabaleiro, M. Roman, et al., The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics*, 2015. 16: p. 1723-31.
14. Julia, M., A. Guilabert, F. Lozano, B. Suarez-Casasus, et al., The role of Fc gamma receptor polymorphisms in the response to anti-tumor necrosis factor therapy in psoriasis A pharmacogenetic study. *JAMA Dermatol*, 2013. 149: p. 1033-9.
15. M. Talamonti, M. Galluzzo, J.M. van den Reek, et al. Role of HLA-C*06 in clinical response to ustekinumab: evidence from real-life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol*. 2017 Feb 16.
16. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J. Immunology of psoriasis // *Annual Review of Immunology*. - 2014. - Vol. 32. - P.227–255.