

Ю. В. Московских¹, А. С. Федулов¹, А. В. Борисов¹, П. М. Морозик²,
Н. А. Волкова¹, В. Е. Супрун³, М. Д. Гатальская³

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА НА БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
ГНУ «Институт Генетики и Цитологии НАН Беларуси»²
ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,
трансплантологии и гематологии»³

В представленном обзоре рассматриваются фармакогенетические маркеры ответа пациентов с рассеянным склерозом (РС) на болезнь-модифицирующую терапию (БМТ). Оценка результатов уже проведенных фармакогенетических исследований указывает на то, что при таком заболевании, как РС, для того, чтобы эффективно выявлять пациентов-респондеров на БМТ, имеющих при этом низкий риск развития нежелательных явлений, необходимо оценивать множественные генетические биомаркеры. Исследования по выявлению соответствующих биомаркеров находятся в стадии реализации, и их результаты необходимо будет распространить на все технологии БМТ. Однако прежде, чем они могут быть использованы в клинической практике, необходима проверка на больших группах пациентов.

Ключевые слова: аллельный полиморфизм, биомаркер, рассеянный склероз, фармакогенетика, интерферон-β, глатирамера ацетат, финголимод.

Y. V. Moskovskikh, A. S. Fedulov, A. V. Barysau, P. M. Marozik,
N. A. Volkava, V. E. Suprun, M. D. Gatalskaya

GENETIC BIOMARKERS OF RESPONSE TO DISEASE-MODIFYING THERAPY FOR MULTIPLE SCLEROSIS (LITERATURE REVIEW)

This review examines pharmacogenetic markers of the response of patients with multiple sclerosis (MS) to disease-modifying therapy (DMT). Evaluation of the results of pharmacogenetic studies already conducted indicates that in such a complex disease as MS, in order to effectively identify patients who are responders to BMT and have a low risk of developing adverse events, it will be necessary to simultaneously evaluate multiple genetic biomarkers. Research to identify relevant biomarkers is underway and the results will need to be extended to all BMT technologies. It should be understood, however, that extensive testing in large groups of patients will be required before they can be used in clinical practice.

Key words: allelic polymorphism, biomarker, multiple sclerosis, pharmacogenetics, interferon-β, glatiramer acetate, fingolimod.

Рассеянный склероз (РС) – иммуноопосредованное воспалительное, демиелинизирующее, хроническое, прогрессирующее, нейродегенеративное заболевание. Это ведущая нетравматическая причина инвалидности молодых людей, от которой, по последним оценкам, страдают более 100 на 100 000 жи-

телей Северной Америки и Европы. Согласно данным официальной статистики, Республика Беларусь устойчиво находится в зоне высокого риска заболеваемости данной патологией. Ежегодно в РБ регистрируется более 50 случаев РС на 100 тысяч населения, прогнозируется увеличение его распространенности, как

за счет улучшения ранней диагностики, так и вследствие истинного увеличения заболеваемости.

Этиология РС остается не до конца выясненной. Однако, есть убедительные доказательства того, что она обусловлена сложным взаимодействием между экзогенными и генетическими факторами. Формирование современной парадигмы иммунопатогенеза РС привело к разработке препаратов для его патогенетической терапии, которая обозначается как болезнь-модифицирующая терапия (БМТ)/терапия изменяющая клиническое течение РС (ТИТРС), а препараты данной группы получили общее название «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС).

Важной составляющей достижения оптимального/субоптимального результата БМТ у конкретного пациента является выявление потенциальных биомаркеров, способных предсказать ответ на терапию ПИТРС на основе оценки клинических, нейровизуализационных и клинико-лабораторных данных. Зачастую переносимость БМТ значительно различается, что создает у клиницистов неудовлетворенную потребность в биомаркерах для выявления вероятных пациентов, отвечающих на ТИТРС (респондеров) и/или тех, у кого могут быть ограничивающие лечение побочные реакции (нонреспондеров).

Доказано, что при длительном патогенетическом лечении ПИТРС снижают частоту рецидивов, тяжесть и скорость прогрессирования заболевания, выраженность и распространенность патоморфологических изменений в ЦНС, выявляемых с помощью МРТ. Эти препараты демонстрируют высокий уровень ответа на лечение и способны снизить ежегодную частоту эксацербаций на 31–69 %, а прогрессирование заболевания – до 66 % [10]. Однако, существует когорта пациентов, которые не отвечают на лечение этими препаратами.

Следует также отметить, что в значительном числе случаев реакция отдельных пациентов на введение ПИТРС весьма непредсказуема. Опубликованные данные свидетельствуют, что около 30–50 % пациентов демонстрируют отсутствие оптимального/субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии. Более того, клиническая оценка ответа на терапию

требует наблюдения в течение 1–2 лет. Ранее было показано, что для эффективного вмешательства существует ограниченное время, в течение которого развитие ранней атрофии мозга и, следовательно, когнитивных и функциональных нарушений можно свести к минимуму. Такая межиндивидуальная вариабельность может быть обусловлена генетическими изменениями. Известно, что существуют участки генома, которые часто подвержены генетической изменчивости. Такие участки называются SNPs (single-nucleotide polymorphisms – однонуклеотидный полиморфизм) и их разнообразие приводит к изменениям в экспрессии генов или активности белков, а также к другим эффектам [4].

Генетический полиморфизм – это фундаментальное свойство клеток, влияющее на активность белков, которые регулируют фармакодинамические и фармакокинетические свойства лекарств вносит ключевой вклад в изменчивость реакции на лекарственные средства (ЛС). Выявление генетических различий, связанное с вариабельностью реакции на лекарство, позволило бы принимать более обоснованные решения относительно выбора лечения.

Фармакогенетика – раздел медицинской генетики и клинической фармакологии, изучающий наследственные варианты генома человека, которые обуславливают индивидуальные различия в процессах метаболического превращения ЛС, его доставки и механизма действия. В случае полигенных заболеваний, к которым относится большинство болезней человека, необходимо учитывать не только вклад отдельных вариантов генов, но и их кумулятивный эффект.

Фармакогеномика – отрасль фармацевтики и фармакологии, которая исследует влияние генетической вариации каждого человека в его ответе на ЛС. Фармакогеномика связывает экспрессию конкретного гена или однонуклеотидного полиморфизма в геноме человека с эффективностью или токсичностью ЛС, для того чтобы разработать рациональные средства оптимизации фармакотерапии.

Фармакогеномика учитывает генотипы людей для обеспечения максимальной эффективности при минимальных побочных действиях. Подобный подход в будущем может привести к созданию «персонализированной медицины»,

в которой ЛС и их сочетания будут оптимизированы для генетических характеристик конкретного человека. Фармакогеномика – это прикладное применение всего генома человека, в котором фармакогенетика исследует взаимодействия отдельного гена с лекарствами.

При этом носительство конкретных генетических маркеров влияет на эффективность и безопасность фармакотерапии, как правило, путем изменения фармакокинетики ЛС (то есть абсорбции, распределения, метаболизма, элиминации), либо путем модуляции его фармакодинамики (например, модификации мишени препарата или же нарушая биологические пути, которые изменяют чувствительность к фармакологическим эффектам лекарственного средства). Подобные генетические биомаркеры способны прогнозировать от 20 % до 50 % нарушений фармакологического ответа и являются важными детерминантами повышенной чувствительности к ЛС и развития неблагоприятных побочных реакций на фоне стандартной фармакотерапии (согласно инструкции по применению и рекомендациям профессиональных сообществ).

Внедрение в клиническую практику фармакогенетических маркеров чувствительности (развития неблагоприятных побочных реакций или неэффективности) к жизненно важным ЛС, широко применяемым при социально значимых заболеваниях, позволит повысить эффективность и безопасность фармакотерапии и увеличить продолжительность жизни пациентов инфекционного (в том числе ВИЧ, туберкулез), кардиологического, онкологического, психиатрического профиля.

Использование фармакогеномных технологий в клинической практике имеет большой потенциал для более персонализированного лечения. Однако, несмотря на большое количество вариантов лечения, доступных пациентам с РС, и высокую степень вариабельности ответа на эти методы, до сих пор не существует надежного фармакогеномного биомаркера, позволяющего отличить тех, кто отвечает на лечение РС, от тех, кто не отвечает. Поскольку РС практически всегда предполагает пожизненное лечение, раннее решение о выборе подходящей терапии может принести большую клиническую пользу пациентам, замедлив прогрессирование заболевания,

предотвратив возможные нежелательные явления и повысив эффективность лечения.

Разработки фармакогеномики в настоящее время применяют при лечении рака молочной железы, ВИЧ, лейкемии, для выявления потенциальных побочных реакций в ответ на действие лекарственных препаратов. На сегодняшний день есть немногим более 100 лекарств, взаимодействие которых с ДНК FDA признало проверенным и значимым.

Материал и методы

Поиск в базе медицинской литературы PubMed включал ключевые слова: «рассеянный склероз», «глутирамера ацетат», «интерферон-β», «финголимод», а также «полиморфизмы» и «аллельный полиморфизм», «биомаркер», «ген-кандидат». Были учтены данные о гене, годе публикации, количестве пациентов, популяции, полиморфизме, лекарствах, общей частоте ответа (отношение шансов, 95 % доверительный интервал и значение p), а также генотипе, связанном с ответом.

Результаты и обсуждение

В настоящее время фармакогенетический анализ используется в персонализированной (customized) медицине, протоколах лечения сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний кишечника, ведении психиатрических пациентов. Фармакогенетика относится к перспективным направлениям молекулярно-биологических исследований генома человека, направленных на решение задач молекулярной медицины. В сферу ее интересов входит изучение роли этнической принадлежности пациентов, поскольку индивидуальные особенности процессов обмена веществ в организме представителей разных этнических групп существенно отличаются.

Несмотря на тот факт, что фармакогеномика становится все более доступной в клинической практике, в настоящее время не разработано релевантных биомаркеров прогнозирования ответной реакции пациента на терапию ПИТРС. Кроме того, оценка эффективности потенциальных маркеров в различных исследованиях не всегда дает воспроизводимые результаты, что может быть обусловлено как неоднородностью размера и этнического состава

исследуемых выборок, так и отсутствием единообразия используемых клинических критериев. Необходимо также учитывать, что вследствие плеойтропности действия лекарственных препаратов и полигенной природы формирования ответа на терапию ПИТРС некоторые гены-кандидаты могут оказывать слабое действие на результаты лечения.

В проведенных исследованиях оценки эффективности лечения пациентов с РС препаратами БМТ первой линии выбора, в частности, интерферона-β (IFN-β) и глатирамера ацетата (GA) имеется определенный ряд ограничений проведенных фармакогенетических исследований терапии РС этими препаратами [20]:

- раса пациентов: в большинстве случаев – это европеоиды (иногда смешанных этносов);
- длительность наблюдения за ответом пациентов с РС на терапию (от 6–12 мес. до 2 лет и более в последних исследованиях);
- отсутствие единых критериев оценки эффективности лечения иммуномодулирующими препаратами, в том числе IFN-β и GA;
- проблематичность набора групп сравнений: в некоторых исследованиях были “крайние группы”, когда пациентов с оптимальным ответом на терапию сравнивали с пациентами, у которых неблагоприятные события наступали существенно раньше, например, менее чем через 1 год; при этом часть пациентов с промежуточным ответом исключали из рассмотрения;
- трудность в валидации полученных результатов с привлечением независимых групп пациентов, валидация полученных результатов на независимых выборках была проведена всего в нескольких фармакогенетических исследованиях эффективности терапии препаратами IFN-β.

Исследования методом «ген-кандидат» эффективности и безопасности применения препаратов группы интерферонов

Препараты из группы интерферонов (Ремиф, Авонекс, ПЭГ/пигелированные интерфероны и др.), исторически будучи первыми из препаратов разработанных для БМТ РС более 40 лет назад продолжают занимать свою нишу в менеджменте пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РС).

Интерфероны представляют собой эндогенные регуляторные цитокины, которые связы-

ваются со специфическими рецепторами IFN альфа/бета, экспрессирующимися на поверхности клеток иммунной системы, и, следовательно, изменяют экспрессию многих генов в зависимости от типа клеток – ингибируется синтез воспалительных цитокинов (IL-12, IL-17, IL-23), при этом увеличивается продукция противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). В табл. 1 приведены результаты наиболее релевантных фармакогенетических исследований эффективности лечения пациентов с РС препаратами группы интерферонов, которые были проведены методом «ген-кандидат» [20].

Так, в одном из исследований [2] с выборкой 1385 пациентов с РС, которые получали IFN-β, анализировали 384 полиморфизма в генах методом «ген-кандидат». В результате его были получены значимые ассоциации с эффективностью терапии IFN-β для полиморфных вариантов генов GABRR3 и PELI3 ($p < 0.01$) и, с меньшей значимостью, для генов STUB1, IKKB, IFNAR1 ($p < 0,05$).

В отдельных исследованиях была показана ассоциация с эффективностью лечения РС препаратом IFN-β полиморфных генов некоторых цитокинов и их рецепторов: IFNG, IL10, TGFB1 и CCR5 [13].

Проведенные фармакогенетические исследования эффективности терапии IFN-β в большинстве случаев не позволяют сделать окончательных выводов о наличии или отсутствии ассоциации с генами в связи с тем, что ограничены размеры многих выборок пациентов с РС и отсутствует валидация. Но в этих исследованиях подтверждена генетическая детерминированность ответа на лечение препаратами IFN-β, которая, вероятнее всего, определяется участием не одного, а нескольких генов, продукты которых так или иначе связаны с патогенетическими механизмами развития РС и механизмами передачи сигнала от интерферонов типа I.

Мультилокусный анализ позволяет анализировать ассоциации носительства сочетаний аллелей/генотипов нескольких генов с исследуемым фенотипом. Такой анализ проводили в нескольких исследованиях с помощью программного обеспечения APSampler, использующего метод Монте-Карло марковскими цепями и байесовскую непараметрическую статистику [20].

Таблица 1. Результаты фармакогенетических исследований эффективности лечения пациентов с РС препаратами группы интерферонов, проведенные методом «ген-кандидат»

Ген	Хромосомная локализация и аллель/генотип/гаплотип, ассоциированный с позитивным (+) или негативным (-) ответом на лечение IFN-β	Этническая принадлежность пациентов с РС, численность выборки (длительность наблюдения)	Значение P (P _{корр})
IFIH1 (Interferon induced with helicase C Domain 1)	2q24 rs3747517*A (+)	Европейцы, I группа, n = 830 (2 года) Европейцы, II группа, n = 555 (2 года) I + II группы, n = 1385 [2]	0,010 Не значимо Не значимо
GABRR3 (Gamma-aminobutyric acid type A receptor rho3 subunit (gene/pseudogene))	3qll.2 rs832032*A (+)	Европейцы, I группа, n = 830 (2 года) Европейцы, II группа, n = 555 (2 года) I + II группы, n = 1385 [2]	0,0006 Не значимо 0,006
CCR5 (C-C motif chemokine receptor 5)	3p21.31 rs333*del (+)	Русские, n = 253 (2 года) [13]	0,036
CXCL1 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 1)	4q21 rs4422395*A (+)	Европейцы, I группа, n = 830 (2 года) Европейцы, II группа, n = 555 (2 года) I + II группы, n = 1385 [2]	0,017 Не значимо Не значимо
IRF5 (Interferon regulatory factor 5)	7q32 rs2004640*T/T (-)	Европейцы, n = 73; (1–2 года) Американцы, n = 261 (1–2 года) [21]	0,01 0,037
IKKBK (I-kappa-B proteins by kinases)	8p11.2 rs10958713*G (+)	Европейцы, I группа, n = 830 (2 года) Европейцы, II группа, n = 555 (2 года) I + II группы, n = 1385 [2]	0,0030 Не значимо 0,016
PELI3 (Pellino E3 ubiquitin protein ligase family member 3)	11q13.2 rs2277302*A (+)	Европейцы, I группа, n = 830 (2 года) Европейцы, II группа, n = 555 (2 года) I + II группы n = 1385 [2]	0,017 Не значимо 0,008
SFUB1 (STIP1 homology and U-Box containing protein 1)	16p13.3 rs6597*A (+)	Европейцы, I группа n = 830 (2 года) Европейцы, II группа, n = 555 (2 года) I + II группы, n = 1385 [2]	0,019 Не значимо 0,04
ACE (Angiotensin-converting enzyme)	17q23 rs1799752*del (-)	Хорваты, словенцы, n = 275 (2 года) Мужчины, n = 64 [17]	Не значимо 0,022
TGFB1 (Transforming growth factor)	19q13.1 rs1800469*C (+)	Русские, n = 253(2 года) [12]	0,001 (0,042)
IFNAR1 (Interferon alpha and beta receptor subunit 1)	21q22.11 rs2834202*G (+)	Европейцы, I группа, n = 830 (2 года) Европейцы, II группа, n = 555 (2 года) I + II группы, n = 1385 [2]	0,03 Не значимо 0,048

С помощью мультилокусного анализа были исследованы 253 пациента с РС русской этнической принадлежности [13]. Значимую ассоциацию поодиночке с эффективной терапией IFN-β наблюдали для аллелей гена TGFB1 и CCR5 (табл. 1). Но полиморфный вариант гена TGFB1 не входит ни в одно из аллельных сочетаний, значимо ассоциированных с эффективностью лечения, а аллель CCR5 rs333*d обнаружен в составе двух триаллельных сочетаниях с аллелями генов IFNAR1, IFNB1 и IFNG, индивидуальную ассоциацию которых с эффективностью лечения не наблюдали поодиночке.

Найденные сочетания характеризуются более высоким уровнем значимости, чем для одиночного аллеля CCR5*d. Носительство этих сочетаний, представляющих собой композитные (составные) маркеры: (CCR5 rs333*d + IFNAR1 rs1012335*G + IFNG rs2430561*T) и (CCR5 rs333*d + IFNAR1 rs1012335*G + IFNB1 rs1051922*T/T), – увеличивает шансы эффективной терапии соответственно в 2.8 и 14.3 раза (p_{perm} = 0.035 и 0.017 соответственно).

Таким образом, было подробно изучено влияние полиморфизмов в генах, участвующих

в развитии заболевания, фармакодинамики, метаболизма или механизма действия IFN-β на эффективность этого лечения. В частности, генетические полиморфизмы в генах CD46 (rs2724385), CD58 (rs12044852), FHIT (rs760316), GAPVD1 (rs10819043, rs10760397, rs2291858), GPC5 (rs10492503, rs1411751), GRBRB3 (rs832032), IRF5 (rs2004640, rs4728142), MxA (rs464138), PELI3 (rs2277302) и ZNF697 (rs10494227) показали связь с ответом на IFN-β среди пациентов, однако существует мало исследований с небольшими группами пациентов с PPC, что затрудняет обобщение их роли в терапии IFN-β. Другие генетические полиморфизмы в генах NLRP3, USP18, IRF8 и IL28B не показали подобной связи с клиническими исходами у пациентов с PPC, получающих лечение IFN-β.

Данные, которыми могли бы руководствоваться медицинские работники при отборе пациентов с PPC для получения наибольшей пользы от применения IFN-β, по-прежнему ограничены. Основной целью персонализированной медицины является выявление потенциальных биомаркеров, способных предсказать ответ на терапию IFN-β на основе характеристик пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфизмы, выявленные в генах CD46, CD58, FHIT, IRF5, GAPVD1, GPC5, GRBRB3, MxA, PELI3 и ZNF697, могут быть использованы в будущем в качестве прогностических маркеров ответа на терапию.

Исследования методом «ген-кандидат» эффективности и безопасности применения препарата глатирамера ацетат

В табл. 2 приведены результаты фармакогенетических исследований эффективности лечения пациентов с РС GA, проведенные методом «ген-кандидат» [20].

Grossman I. и соавторы проводили исследование на двух группах пациентов с РС европеоидного происхождения: американской (73 человека) и европейской/канадской (101 человек), участвовавших в мультицентровых двойных слепых плацебо контролируемых клинических испытаниях эффективности лечения GA [7]. Был изучен 61 полиморфизм в 27 генах, в результате чего только

один полиморфизм TCRB, rs71878*С, был значимо ассоциирован с эффективностью GA в обеих выборках. Необходимо отметить, что в данном исследовании принимали участие пациенты, получающие плацебо. При этом не было выявлено ни одной значимой ассоциации с эффектом приема плацебо. Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены статистически значимые ассоциации эффективности лечения GA пациентов с РС с генетическими вариантами генов, продукты которых непосредственно участвуют в иммунопатогенезе РС, причем значимость ассоциаций выявлена только в группах пациентов, принимавших GA, но не плацебо.

В 2012 году Царевой Е. Ю. и соавторами [20] впервые был проведен мультилокусный фармакогенетический анализ для выявления эффективной комбинации генов-кандидатов для оптимального лечения GA. Выборка составила 285 этнических русских пациентов с РС, получающих терапию GA. В результате убедительно доказано участие генов CCR5, HLA-DRB1, IFNG, TGFB1, IFNAR1 и IL7RA в формировании ответа полигенной природы на лечение. При этом сочетание (DRB1*4 + IL7RA rs6897932*T) ($p_{\text{perm}} = 0.036$), ассоциированное с оптимальным ответом на лечение GA, при носительстве которого в 3.7 раза повышены шансы эффективной терапии; а сочетание из четырех аллелей (CCR5 rs333*d + DRB1*15 + TGFB1 rs1800469*T + IFNAR1 rs1012335*G), ассоциированное с отсутствием оптимального ответа на лечение ($p_{\text{perm}} = 0.0056$), при носительстве которого в 26 раз увеличены шансы неэффективной терапии.

Была тщательно исследована связь между полиморфизмом генов и вариабельностью реакции на лекарства. В частности, полиморфизмы в генах CCR5, HLA-DRB1, IFNG, TGFB1, IFNAR1, IL7RA, TCRB показали статистически значимую связь с ответом на лечение GA у пациентов с РС. В целом удалось суммировать полиморфизмы генов, которые, как было показано, играют значительную роль в эффективности GA при РС.

Представленные выше данные содержали несколько ограничений. Во-первых, многие из существующих исследований имеют небольшой размер выборки, что затрудняет точную интерпретацию роли этих генов в ответе на

Таблица 2. Результаты фармакогенетических исследований эффективности лечения ГА пациентов с РС (проведены методом «ген-кандидат»)

Ген	Хромосомная локализация и аллель/генотип/ гаплотип, ассоциированный с позитивным (+) или негативным (-) ответом на лечение ГА	Этническая принадлежность пациентов с РС, численность выборки (длительность наблюдения)	Значение P (P _{корр.})
CTSS (Cathepsin S)	1q21 rs2275235*G (+) rs1415148*A (+)	Европейцы/канадцы, n = 101 (9 мес.) [7]	0,0009 (0,049) 0,0018
IL1R1 (Interleukin 1 Receptor Type 1)	2q12 rs956730*A (+)	Европейцы/канадцы, n = 101 (9 мес.) [7]	0,049
CCR5 (C-C motif chemokine receptor 5)	3p21.31 s333*Wild type/Wild type (+)	Русские, n = 285 (2 года) [20]	0,046
EOMES (Eomesodermin homolog)	3p24.1 rs2371108*T (+)	Русские, n = 296 (2 года) [12]	0,00092 (0,018)
CD86	3q21 rs1129055*C (-)	Европейцы/канадцы, n = 101 (9 мес.) [7]	0,04
Локус генов HLA класса II (Histocompatibility complex)	6p21.3 HLA-DRB1*04 (+) HLA-DRB1*04 (+)	Русские, n = 285 (2 года) Русские, n = 296 (2 года) [12]	0,027 0,015
IL22RA2 (Interleukin-22 receptor subunit alpha-2)	6q23.3 rs202573*G/G (+)	Русские, n = 296 (2 года) [12]	0,021
TCRB (T-cell receptor beta locus)	7q34 rs71878*C (+)	Европейцы/канадцы, n = 101 (9 мес.) Американцы, n = 73 (2 года) [7]	0,006 0,039
PVT1 (PVT1 oncogene (non-protein coding))	8q24.21 s2114358*A (+)	Русские, n = 296 (2 года) [12]	0,032
FAS (Fas Cell Surface Death Receptor)	10q24.1 rs982764*C (+)	Европейцы/канадцы, n = 101 (9 мес.) [7]	0,03
CLEC16A (Protein CLEC16A)	16p13 rs6498169*A (+)	Русские, n = 296 (2 года) [12]	0,0017 (0,024)
MBP (Myelin basic protein)	18q23 rs470929*T (+)	Европейцы/канадцы, n = 101 (9 мес.) [7]	0,0038

лечение ГА. Во-вторых, исследования показывают отсутствие единообразия в определении ответа на лечение и слишком короткий период наблюдения для обобщения результатов. Наконец, РС имеет сложный патогенез, и механизм действия ГА до конца не изучен; следовательно, полиморфизмы генов могут иметь кумулятивный эффект на ответ на лечение данным препаратом, и их, возможно, придется оценивать одновременно для выявления ответивших на лечение. Следовательно, для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования по оценке множественных полиморфизмов генов у пациентов с РС с единым определением ответа, более длительным наблюдением и большими размерами выборки.

Исследования методом «ген-кандидат» эффективности и безопасности применения препаратов второй и третьей линии выбора

Большинство собранных исследований (94,0 %) были проведены на пациентах, получающих IFN-β и ГА. Отсутствие достаточного количества фармакогеномных исследований в отношении препаратов, одобренных в последние годы, таких как диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, ограничивает внедрение персонифицированной терапии в практику [8].

Исходные клеточные и генетические характеристики могут помочь прогнозировать клиническую реакцию на препарат. Высокий

процент активных NK-клеток и плазмобластов, высокие уровни экспрессии FOXP3 и GPI, а также низкие уровни экспрессии FCRL1 и низкий EDSS до лечения могли коррелировать с хорошим ответом, что позволило разработать модель прогнозирования ответа на финголимод [15].

Финголимод (*Gilenya*®) является аналогом сфингозин-1-фосфата (S1P), и его функция в иммунопатологии РС заключается в обратимом и избирательном удержании активированных Т-лимфоцитов в лимфатических узлах, предотвращая их миграцию в ЦНС, и, следовательно, воспаление и демиелинизацию, характерные для РС. Финголимод, являясь аналогом S1P, фосфорилируется так же, как и сфингозин; продуктом этой ферментативной реакции является финголимод-Р, препарат, который с различным наномолярным средством связывается с пятью S1P-рецепторами (S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 и S1P5), которые внутриклеточно соединены с G-белками [14]. Связываясь с любым из этих рецепторов, финголимод временно активирует связанный с ним G-белок и впоследствии интернализует рецептор, блокируя выход Т-лимфоцитов и тем самым предотвращая их действие и повреждение клеток ЦНС.

Финголимод был первым пероральным препаратом, одобренным FDA для лечения РРС. В многочисленных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях было показано, что он имеет хороший профиль эффективности и безопасности по сравнению с плацебо и бета-интерфероном. Несмотря на эти обнадеживающие результаты, существует индивидуальная вариабельность терапевтического ответа на финголимод [1]. Генетические изменения, участвующих в механизме действия препарата, могут играть решающую роль в этом явлении.

Ген-кандидат ZMIZ1 расположен на хромосоме 10q22.3. Он входит в семейство белков PIAS (белковых ингибиторов активированного STAT (signal transducer and activator of transcription)), которые взаимодействуют с рецепторами ядерных гормонов и являются ко-активаторами таких факторов транскрипции, как Notch1 (Notch receptor 1). Notch1 дает начало созреванию олигодендроцитов через белки миелина и способствует ремиелинизации

при дегенеративных заболеваниях, таких как РС.

Исследование влияния полиморфизмов на эффективность финголимод у пациентов с РС было проведено в Австралии и США с участием 39 пациентов европеоидной расы и 40 здоровых людей из контрольной группы. При этом показана большая экспрессия гена ZMIZ1 у пациентов, с субоптимальным ответом на финголимод, по сравнению с теми, у которых ответа на препарат достигнуть не удалось ($p = 0,039$; коэффициент вариации (CV) = 50 %). Статистически значимой ассоциации полиморфизма rs1782645 (C>T) ZMIZ1 с экспрессией этого гена не выявлено [5].

Алемтузумаб (*Лемтрада*®) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, связывающееся с белком CD52. Он индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и лизис, опосредованный комплементзависимой цитотоксичностью (CDC), после связывания с клеточной поверхностью Т- и В-лимфоцитов. CD52 экспрессируется на поверхности клеток иммунной системы, таких как Т- и В-лимфоциты, и вследствие своего механизма действия вызывает истощение этих клеток. Более того, алемтузумаб приводит к каспазозависимому и каспазоне-зависимому апоптозу. Снижение в результате данного механизма количества циркулирующих Т- и В-клеток и их последующая репопуляция могут снизить вероятность обострений РС и в конечном итоге замедлить течение заболевания. Алемтузумаб – один из наиболее эффективных препаратов, применяемых при РРС. Он снижает риск рецидивов на 66 % и прогрессирования заболевания на 69 % [18]. Несмотря на эти результаты, существует индивидуальная вариабельность реакции на препарат, и генетические изменения в генах, участвующих в механизме его действия, могут играть важную роль в этом явлении.

Рецепторы Fc-фрагмента IgG – FCGR2A и FCGR3A FCGR2A (IIa) и FCGR3a (IIIa) – расположены в области 1q23.3. Они являются рецепторами Fc-фрагмента IgG и играют важную роль в защите организма от антигенов. Эти рецепторы присутствуют на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, естественных клетках-киллерах, В- и Т-лимфоцитах и играют определенную роль в модуляции выработки антител

через В-клетки. Антителозависимая клеточная цитотоксичность требует активации FcγR, экспрессируемого в иммунных клетках. Лимфоидное истощение антител, в результате действия таких агентов как алемтузумаб, приводит к лизису Т- и В-клеток, когда Fc-фрагмент алемтузумаба связывается с FcγR, лимфоциты становятся менее доступными и остаются в лимфоидной ткани и ЦНС. В исследовании 85 европеоидных пациентов с РС, проведенном в Германии, не было выявлено значимой ассоциации полиморфизмов FCGR3A (rs396991; A>C) и FCGR2A (rs1801274; A>G) с ответом на лечение [15].

Ген CD52 расположен в хромосомном регионе 1p36.11. Семейство Campath-1 – это моноклональные антитела, которые распознают антиген CD52, экспрессируемый в Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, естественных клетках-киллерах и макрофагах. Через CD52 алемтузумаб вызывает ADCC и CDC-опосредованный лизис после связывания с поверхностью Т- и В-лимфоцитов.

Хотя не описано исследований, связанных с влиянием генетических изменений в гене CD52 на эффективность алемтузумаба у пациентов с РС, ассоциация наблюдалась у 108 европеоидных пациентов с трансплантацией почки в Польше, где полиморфизмы rs1071849 (A>G; Asn40Ser) и rs17645 (A>G; Ile41Met) могли влиять на ответ на алемтузумаб, изменяя эффективность распознавания С-концевой части CD52 [16].

Кладрибин (*Mavenclad*®) является пролекарством – аналогом дезоксиаденозинового нуклеозида. Замена на хлор в пуриновом кольце защищает кладрибин от деградации аденозиндезаминазой, которая активирует внутриклеточное фосфорилирование в лимфоцитах. Его активный метаболит, кладрибин-трифосфат, накапливается в клетках, вызывая повреждение ДНК и, следовательно, апоптоз. Механизм, с помощью которого кладрибин оказывает терапевтическое действие при РС, до конца не выяснен, но считается, что он приводит к снижению количества В- и Т-лимфоцитов, прерывая каскад центральных иммунных событий РС. Кладрибин снижает ежегодную частоту атак на 58 % [6]. Однако, существуют изменения в генах, участвующих в механизме действия кладрибина, которые могут приводить

к межиндивидуальной вариабельности ответа на препарат.

Рибонуклеотидредуктаза (RR) – ключевой фермент в биосинтезе дезоксинуклеотидов, состоящий из двух субъединиц, M1 и M2. Гены, кодирующие эти две субъединицы, расположены на хромосомах 11p15.4 (RRM1) и 2p25.1 (RRM2). Повышенная активность или сверхэкспрессия RR является одной из причин резистентности к кладрибину, поскольку повышает уровень дезоксинуклеотидов, которые конкурируют с нуклеотидами кладрибина.

Мы не нашли исследований, связывающих наличие генетических изменений в этих генах с лекарственным ответом у пациентов с РС, однако такая связь наблюдалась при других патологиях, такой, например, как миелоидная лейкемия. В исследовании 90 пациентов европейского происхождения в штате Юта (США) и 90 африканского происхождения в Нигерии с этим заболеванием было отмечено, что SNPs rs11030918 (C>T) промотора RRM1 (p = 0,04), rs12806698 (A>C) (p = 0,0004) и rs1042927 (A>C) (p = 0,030), а также SNP RRM2 rs1138729 (A>C) (p = 0,001), были связаны с более высокой экспрессией мРНК и чувствительностью к аналогу кладрибина – цитарабину [3].

Ген ADA кодирует аденозиндезаминазу, фермент, катализирующий необратимое деаминирование аденозина и дезоксиаденозина в пуриновом катаболическом пути. ADA расположена на хромосоме 20q13.12. Сообщалось, что активность и уровень ADA изменены у пациентов с РС по сравнению со здоровыми людьми. ADA ассоциируется с токсическим накоплением трифосфорилированного дезоксиаденозина и истощением лимфоцитов, как показано при генетическом дефиците ADA и у пациентов, получающих лечение кладрибином.

Исследование 561 европеоидного пациента с РС, получавших кладрибин, показало, что аллель С SNP rs244072 (Т > С) ассоциируется с более высоким уровнем расширенной шкалы оценки состояния инвалидности (EDSS, Expanded Disability Status Scale) (медиана пациентов ТТ = 1,5, межквартильный размах (IQR) = 1–2,5; медиана СТ/СС = 2; IQR = 1–3; p = 0,011) [19].

Сипонимод (Майзент®) показан для лечения пациентов с РРС с высокой активностью заболевания, определяемой частыми обострениями или признаками воспалительной активности при визуализации. Это модулятор рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P), который избирательно связывается с двумя из пяти связанных с G-белком рецепторов S1P (S1P1 и S1P5). Действуя как функциональный антагонист рецепторов S1P1 лимфоцитов, сипонимод предотвращает выход лимфоцитов из лимфатических узлов и, следовательно, снижает рециркуляцию Т-клеток в ЦНС и ограничивает центральное воспаление. Сипонимод снижает прогрессирование инвалидности на 31 % и годовую частоту приступов на 46 % [10]. Хотя в ответ на препарат наблюдались хорошие результаты, существуют различные генетические факторы, которые могут влиять на межиндивидуальную изменчивость. Хотя исследований, оценивающих влияние фармакогенетики на эффективность этого препарата, не обнаружено, есть исследования, описывающие влияние фармакогенетики на его безопасность. Сипонимод метаболизируется в печени через систему цитохрома P450 (главным образом, через CYP2C9, впоследствии через CYP3A4). Первый, CYP2C9, представляет собой полиморфный фермент, и генетические изменения в гене CYP2C9 могут привести к более сильному воздействию сипонимода и, следовательно, к большей токсичности [9]. В частности, почечный клиренс выше у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 (49,07 ± 3,04 мкл/мин/пмоль) или генотипом CYP2C9*2/*2 (16,93 ± 0,29 мкл/мин/пмоль) и ниже у тех, у кого генотип CYP2C9*3/*3 (4,37 ± 1,14 мкл/мин/пмоль) [9]. Следовательно, гетерозиготы CYP2C9*3 должны получать более низкую дозу, а генотип CYP2C9*3/*3 является противопоказанием для сипонимода.

Окрелизумаб (Ocrevus®) уничтожает В-лимфоциты по различным механизмам после связывания с гликопротеином CD20, который экспрессируется на клеточной мембране В-лимфоцитов. Препарат используется для лечения ППРС, а также показан для лечения РПРС.

Препарат снижает частоту возникновения обострений на 46 % и риск прогрессирования инвалидности на 40 %. Фармакогенетика

может играть решающую роль в такой вариабельности ответа на окрелизумаб. Однако, в настоящее время нет публикаций, посвященных генетике ответа на окрелизумаб при лечении РС.

Заключение

За последние годы значительное число исследований РС были сосредоточены на выявлении прогностических фармакогенетических маркеров лекарственного ответа на БМТ. Реакция на ЛС зависит от особенностей патогенеза заболевания, фармакокинетических, фармакодинамических факторов и факторов окружающей среды; механизма действия препарата, его формы и способа применения; индивидуальных особенностей пациента. Генетические изменения, вовлеченные в патогенез заболевания, фармакодинамику препарата, метаболизм и механизм действия ПИТРС, влияют на его эффективность и могут быть ответственны за межиндивидуальные различия в реакции. Таким образом, выявление этих генетических факторов может сыграть решающую роль в прогнозировании ответа на ТИТРС.

Литература

1. Arnold, D. L. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: Results from the phase 3 PARADIGMS study. / D. L. Arnold, B. Banwell, et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2020. – Vol. 91. – P. 483–492.
2. Bustamante, M. F. Pharmacogenomic study in patients with multiple sclerosis: responders and nonresponders to IFN-beta / M. F. Bustamante, C. Morcillo-Suarez, S. Malhotra // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. – 2015. – Vol. 2. – № 5. – P. 154.
3. Cao, X. RRM1 and RRM2 pharmacogenetics: Association with phenotypes in HapMap cell lines and acute myeloid leukemia patients / X. Cao, A. K. Mitra, et al. // Pharmacogenomics. – 2013. – Vol. 14. – P. 1449–1466.
4. Comabella, M. Pharmacogenomics and multiple sclerosis: Moving toward individualized medicine / M. Comabella, K. Vandenbroeck // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2011. – Vol. 11. – P. 484–491.
5. Fewings, N. L. The autoimmune risk gene ZMIZ1 is a vitamin D responsive marker of a molecular phenotype of multiple sclerosis / N. L. Fewings, P. N. Gatt, et al. // J. Autoimmun. – 2017. – Vol. 78. – P. 57–69.
6. Giovannoni, G. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study / G. Giovannoni, P. Soelberg Sorensen, et al. // Mult. Scler. – 2019. – Vol. 25. – P. 819–827.

7. Grossman, I. Pharmacogenetics of glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis reveals drug-response markers / I. Grossman, N. Avidan, C. Singer // *Pharmacogenet Genomics*. – 2007, Aug. – Vol. 17, № 8. – P. 657–666.

8. Hočevar, K. Pharmacogenomics of multiple sclerosis: a systematic review / K. Hočevar, S. Ristić, B. Peterlin // *Front Neurol*. – 2019, Feb 26. – Vol. 10. – P. 134.

9. Jin, Y. In vitro studies and in silico predictions of fluconazole and CYP2C9 genetic polymorphism impact on siponimod metabolism and pharmacokinetics / Y. Jin, H. Borell, et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 74. – P. 455–464.

10. Kappos, L. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study / L. Kappos, A. Bar-Or, et al. // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – P. 1263–1273.

11. Keller, C. W. Impact of FcγR3A variants on the response to alemtuzumab in multiple sclerosis / C. W. Keller, T. Ruck, et al. // *Ann. Clin. Transl Neurol.* – 2019. – Vol. 6. – P. 2586–2594.

12. Kulakova, O. Pharmacogenetics of glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: the impact of genome-wide association studies identified disease risk loci. / O. Kulakova, V. Bashinskaya, I. Kiselev // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18, № 17. P. 1563–1574

13. Kulakova, O. G. Allelic combinations of immune-response genes as possible composite markers of IFN-β efficacy in multiple sclerosis patients / O. G. Kulakova, E. Y. Tsareva, A. N. Boyko // *Pharmacogenomics*. – 2012, Nov. – Vol. 13, № 15. – P. 1689–1700.

14. Mandala, S. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists / S. Mandala, R. Hajdu, et al. // *Science*. – 2002. – Vol. 296. – P. 346–349.

15. Moreno-Torres, I. Immunophenotype and transcriptome profile of patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: setting up a model for prediction of response in a 2-year translational study / I. Moreno-Torres, C. González-García, M. Marconi // *Front Immunol.* – 2018, Jul 25. – Vol. 9. – P. 1693.

16. Oko, A. CD52 gene polymorphism and its potential effect on the response to alemtuzumab in renal transplant recipients / A. Oko, L. S. Wyrwicz, et al. // *Ann. Acad. Med. Stetin*. – 2009. – Vol. 55. – P. 22–26.

17. Ristić, S. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and

interferon-β treatment response in multiple sclerosis patients: a preliminary report / S. Ristić, N. Starčević Čizmarević, P. Lavtar // *Pharmacogenet Genomics*. – 2017, Jun. – Vol. 27, № 6. – P. 232–235.

18. Rodig, S. J. Heterogeneous CD52 expression among hematologic neoplasms: Implications for the use of alemtuzumab (CAMPATH-1H) / S. J. Rodig, J. S. Abramson, et al. // *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12. – P. 7174–7179.

19. Stampanoni Bassi, M. A single nucleotide ADA genetic variant is associated to central inflammation and clinical presentation in MS: Implications for cladribine treatment / M. Stampanoni Bassi, F. Buttari, et al. // *Genes*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1152.

20. Tsareva, E. Y. Genetic markers for personalized therapy of polygenic diseases: pharmacogenetics of multiple sclerosis / E. Y. Tsareva, O. O. Favorova, et al. // *Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 53, № 4. – P. 513–534.

References

1. Arnold, D. L. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: Results from the phase 3 PARADIGMS study. / D. L. Arnold, B. Banwell, et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91. – P. 483–492.

2. Bustamante, M. F. Pharmacogenomic study in patients with multiple sclerosis: responders and nonresponders to IFN-β / M. F. Bustamante, C. Morcillo-Suarez, S. Malhotra // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* – 2015. – Vol. 2 № 5. – P. 154.

3. Cao, X. RRM1 and RRM2 pharmacogenetics: Association with phenotypes in HapMap cell lines and acute myeloid leukemia patients / X. Cao, A. K. Mitra, et al. // *Pharmacogenomics*. – 2013. – Vol. 14. – P. 1449–1466.

4. Comabella, M. Pharmacogenomics and multiple sclerosis: Moving toward individualized medicine / M. Comabella, K. Vandenbroeck // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2011. – Vol. 11. – P. 484–491.

5. Fewings, N. L. The autoimmune risk gene ZMIZ1 is a vitamin D responsive marker of a molecular phenotype of multiple sclerosis / N. L. Fewings, P. N. Gatt, et al. // *J. Autoimmun.* – 2017. – Vol. 78. – P. 57–69.

6. Giovannoni, G. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study / G. Giovannoni, P. Soelberg Sorensen, et al. // *Mult. Scler.* – 2019. – Vol. 25. – P. 819–827.

7. Grossman, I. Pharmacogenetics of glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis reveals drug-response markers / I. Grossman, N. Avidan, C. Singer // *Pharmacogenet Genomics*. – 2007, Aug. – Vol. 17, № 8. – P. 657–666.

8. Hočevar, K. Pharmacogenomics of multiple sclerosis: a systematic review / K. Hočevar, S. Ristić, B. Peterlin // *Front Neurol*. – 2019, Feb 26. – Vol. 10. – P. 134.

9. Jin, Y. In vitro studies and in silico predictions of fluconazole and CYP2C9 genetic polymorphism impact on siponimod metabolism and pharmacokinetics / Y. Jin, H. Borell, et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 74. – P. 455–464.

10. Kappos, L. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study / L. Kappos, A. Bar-Or, et al. // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – P. 1263–1273.

11. Keller, C. W. Impact of FcγR3A variants on the response to alemtuzumab in multiple sclerosis / C. W. Keller, T. Ruck, et al. // *Ann. Clin. Transl Neurol.* – 2019. – Vol. 6. – P. 2586–2594.

12. Kulakova, O. Pharmacogenetics of glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: the impact of genome-wide association studies identified disease risk loci. / O. Kulakova, V. Bashinskaya, I. Kiselev // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18, № 17. P. 1563–1574

13. Kulakova, O. G. Allelic combinations of immune-response genes as possible composite markers of IFN-β efficacy in multiple sclerosis patients / O. G. Kulakova, E. Y. Tsareva, A. N. Boyko // *Pharmacogenomics*. – 2012, Nov. – Vol. 13, № 15. – P. 1689–1700.

14. Mandala, S. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists /

S. Mandala, R. Hajdu, et al. // *Science*. – 2002. – Vol. 296. – P. 346–349.

15. *Moreno-Torres, I.* Immunophenotype and transcriptome profile of patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: setting up a model for prediction of response in a 2-year translational study / I. Moreno-Torres, C. González-García, M. Marconi // *Front Immunol*. – 2018, Jul 25. – Vol. 9. – P. 1693.

16. *Okó, A.* CD52 gene polymorphism and its potential effect on the response to alemtuzumab in renal transplant recipients / A. Okó, L. S. Wyrwicz, et al. // *Ann. Acad. Med. Stetin*. – 2009. – Vol. 55. – P. 22–26.

17. *Ristić, S.* Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and interferon- β treatment response in multiple sclerosis patients: a preliminary report / S. Ristić, N. Starčević Čizmarević, P. Lavtar //

Pharmacogenet Genomics. – 2017, Jun. – Vol. 27, № 6. – P. 232–235.

18. *Rodig, S. J.* Heterogeneous CD52 expression among hematologic neoplasms: Implications for the use of alemtuzumab (CAMPATH-1H) / S. J. Rodig, J. S. Abramson, et al. // *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12. – P. 7174–7179.

19. *Stampanoni Bassi, M.* A single nucleotide ADA genetic variant is associated to central inflammation and clinical presentation in MS: Implications for cladribine treatment / M. Stampanoni Bassi, F. Buttari, et al. // *Genes*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1152.

20. *Tsareva, E. Y.* Genetic markers for personalized therapy of polygenic diseases: pharmacogenetics of multiple sclerosis / E. Y. Tsareva, O. O. Favorova, et al. // *Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 53, № 4. – P. 513–534.

Поступила 15.02.2024 г.