

Поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с эффективностью терапии селективным ингибитором клеточного фосфорилирования «апремиласт» у больных псориазом

Вербенко Д.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А.

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения России
107076, г. Москва, ул. Короленко, д.3, стр. 6

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Накапливающиеся данные ассоциативных исследований предрасположенности к заболеванию обнаружили значительное количество однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в участках генома, связанных с функционированием иммунной системы. Систематический обзор вариабельности SNP в исследованиях предрасположенности к развитию псориаза позволил сформировать панель 84 SNP маркеров, потенциально значимых для возникновения псориаза и в развитии заболевания. Исследование SNP проведено сочетанием высокопроизводительного генотипирования на микрочипах Illumina и компьютерного импутинга. В подгруппах пациентов с различной эффективностью терапии селективным ингибитором клеточного фосфорилирования «апремиласт» обнаружены различия для трех SNP rs12307915, rs2227473 и rs744166, что открывает возможности прогнозирования эффективности терапии этим препаратом.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, псориаз, интерлейкин, апремиласт, фармакогеномика

Для цитирования: Вербенко Д.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с эффективностью терапии селективным ингибитором клеточного фосфорилирования «апремиласт» у больных псориазом. *Медицинская генетика* 2020; 19(10): 56-57.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.56-57

Автор для корреспонденции: Вербенко Д.А.; e-mail: verbenko@cnikvi.ru

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 18-15-00372 «Прогнозирование ответа на таргетную терапию среднетяжелого и тяжелого псориаза»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

The search of SNP associated with moderate-to-severe and severe psoriasis apremilast therapy outcome

Verbenko D.A., Karamova A.E., Artamonova O.G., Deryabin D.G., Kubanov A.A.

State research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Russian ministry of Health,
Korolenko 3-6, Moscow, 107076, Russia

Psoriasis is a chronic inflammation skin disease with complex genetic architecture that affects approximately 2% of the world population. The condition is characterized by abnormal keratinocyte hyperproliferation and differentiation related to a dysregulated immune system governed by a pro-inflammatory cytokine network. The accumulating data of psoriasis associative studies reveals significant number of SNPs located in genome sites related with immune system. A review of sources available allowed the selection of potentially significant for psoriasis occurrence and development SNP set, includes 84 markers. SNP determination has been carried out by a combination of high-performance genotyping on Illumina microchips and computer imputing. The differences in three SNPs rs12307915, rs2227473 and rs744166 were found in patient groups with different apremilast therapy outcome, paving the way to the development of predictive psoriasis therapy approaches.

Keywords: SNP, psoriasis, interleukin, apremilast, pharmacogenomics

For citation: Verbenko D.A., Karamova A.E., Artamonova O.G., Deryabin D.G., Kubanov A.A. The search of SNP associated with moderate-to-severe and severe psoriasis apremilast therapy outcome. *Medical genetics*. 2020; 19(10): 56-57. (In Rus.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.56-57

Corresponding author: Verbenko D.A.; e-mail: verbenko@cnikvi.ru

Funding. This work is supported by the Russian Science Foundation under grant #18-15-00372 «The prediction of a response to target therapy of severe psoriasis»

Conflicts of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Псориаз является широко распространенным заболеванием, поражающим до 2% населения во всем мире. Заболевание представляет собой системное хроническое воспалительное поражение кожи. Одним из современных препаратов для лечения псориаза является селективный ингибитор клеточного фосфорилирования «апремиласт», применение которого показало высокую эффективность и безопасность. Вместе с тем, обнаружена возможная неэффективность такой терапии, а также развитие индивидуальных нежелательных реакций пациента, что определяет актуальность поиска предикторов, позволяющих обоснованно персонализировать использование данного препарата. Накапливающиеся данные ассоциативных исследований псориаза выявили значительное количество однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в участках генома, связанных с функционированием иммунной системы, что было положено в основу панели маркеров для поиска возможных предикторов таргетной терапии.

Цель и задачи работы: оценка влияния однонуклеотидного полиморфизма геномных регионов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию псориаза, на эффективность терапии ингибитором клеточного фосфорилирования «апремиласт».

Материалы и методы

Ассоциация SNP (SNP, single nucleotide polymorphism) с предрасположенностью к развитию псориаза оценивалась согласно базам данных genome wide association studies (GWAS) [1] и database of genes associated with psoriasis (dbGAP) [2], а также литературным данным [3–5]. Систематический обзор литературы позволил выявить 84 SNP, высоко ассоциированных с развитием псориаза. Оказалось, что маркеры расположены в геномных регионах, задействованных в путях передачи внутриклеточных сигналов JAK-STAT и NFκB/REL, экспрессии интерферона гамма, интерлейкинов 2, 4, 6, 10, 13, 17, 22, 23 и других медиаторов аутоиммунной реакции.

Определение вариантов SNP осуществляли путем высокопроизводительного генотипирования на микрочипах ‘Infinium Global Screening Array Bead Chip 24’ (Illumina, США). Данные о некоторых SNP получены путем компьютерного импьютинга. Препарат селективного ингибирования клеточной фосфодиэстеразы-4 – апремиласт – использовали для лечения 33 пациентов с псориазом среднетяжелой и тяже-

лой степени тяжести. Оценка эффективности терапии проводили на 14 и 26 неделе с помощью клинического индекса тяжести псориаза psoriasis area severity index (PASI). В выборках пациентов с низкой (PASI <50), средней (PASI 50) и высокой (PASI >50) эффективностью терапии с использованием критерия хи-квадрат при анализе таблиц сопряженности проведены сопоставления распределений генотипов каждого из 84 SNP.

Результаты

Для SNP rs12307915 и rs2227473, расположенных в области 2000 п.н. перед геном интерлейкина 22 и, вероятно, относящихся к промоторным или энхансерным областям данного гена, обнаружены статистически достоверные различия между выборками пациентов с низкой и средней эффективностью терапии. В группе пациентов с высокой эффективностью терапии обнаружено статистически значимое отличие распределения генотипов SNP rs744166, расположенном в гене *STAT3*.

Таким образом, обнаружена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов с различной эффективностью терапевтического ответа при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза селективным ингибитором клеточного фосфорилирования. Полученные данные дают основания полагать, что SNP rs12307915 и rs2227473, расположенные перед геном интерлейкина 22, являются предикторами низкой, а SNP rs744166 в гене *STAT3* – предиктором высокой эффективности терапии.

Литература/References

1. Catalog of published Genome Wide Association Studies – <http://genome.gov/gwastudies>, <http://www.ebi.ac.uk/gwas/>
2. Aggarwal S., Nayek A., Pradhan D., et al. dbGAPs: A comprehensive database of genes and genetic markers associated with psoriasis and its subtypes. *Genomics*, 2018; 110(4): 240-247. doi:10.1016/j.ygeno.2017.10.003
3. Tsoi L.C., Stuart P.E., Tian C., et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun.* 2017; 8: 15382. doi: 10.1038/ncomms15382
4. Das S., Majumder P.P., Chatterjee R., Chatterjee A., Mukhopadhyaya I. A powerful method to integrate genotype and gene expression data for dissecting the genetic architecture of a disease. *Genomics*, 2019; 111 (6): 1387-1394 doi.10.1016/j.ygeno.2018.09.011
5. Kara S., Pirela-Morillo G.A., Gilliam C.T., Wilson G.D. Identification of novel susceptibility genes associated with seven autoimmune disorders using whole genome molecular interaction networks. *J Autoimmun.* 2019; 97: 48-58. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.002.