

Полигенный анализ эффективности терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, на основании данных 20-летнего исследования

**Тимашева Я. Р.^{1,2}, Туктарова И. А.¹, Насибуллин Т. Р.¹, Эрдман В. В.¹,
Галиуллин Т. Р.², Заплахова О. В.², Бахтиярова К. З.²**

¹ — Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Российская Федерация

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация

Ключевые слова: эффективность терапии; рассеянный склероз; этнические группы; полигенные факторы риска

Для цитирования:

Тимашева Я. Р., Туктарова И. А., Насибуллин Т. Р., Эрдман В. В., Галиуллин Т. Р., Заплахова О. В., Бахтиярова К. З. Полигенный анализ эффективности терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, на основании данных 20-летнего исследования. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):30–31. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-30-31>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, являющееся основной неврологической причиной инвалидизации людей трудоспособного возраста и возникающее в результате комплексного воздействия инфекционных, генетических и средовых факторов. Изучение эпидемиологических особенностей и генетических аспектов предрасположенности к РС в Республике Башкортостан было начато в 2000 году, с 2010 года проводятся фармакогенетические исследования. Внедрение в клиническую практику препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), воздействующих на звенья патогенеза заболевания, способствовало значительному увеличению продолжительности и качества жизни пациентов.

Цель

Цель исследования состояла в поиске информативных предикторов эффективности лечения РС для использования в персонализированной терапии заболевания на основании проспективного исследования РС в Республике Башкортостан.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013). Письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании было получено от всех участников. Все пациенты прошли обследование в Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова (г. Уфа), на базе которой был создан Республиканский центр РС. Диагноз РС устанавливался согласно критериям McDonald (2001) [1]. Для оценки тяжести клинического состояния и степени инвалидизации применяли расширенную шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS). Оценка эффективности проводимой терапии проводили с учётом нарастания неврологического дефицита, для оценки которого рассчитывали скорость прогрессирования, вычисляемую как отношение показателя степени инвалидизации (EDSS) в баллах к длительности болезни в годах (балл/год).

ДНК выделяли из 8 мл цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование по полиморфным вариантам 46 генов проводили методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Подбор праймеров выполнялся с использованием пакета программ DNASTar v. 5.05 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

Полигенные оценки риска рассчитывали с использованием генетических вариантов, значимо ассоциированных с эффективностью терапии РС по результатам логистического регрессионного анализа при помощи программы PLINK 1.9 [2]. В качестве весов для аллелей риска применялись значения относительного риска (OR), установленные для этих локусов при регрессионном анализе в рамках аддитивной генетической модели с использованием в качестве ковариат пола, возраста и этнической принадлежности. Для оценки прогностической ценности полученных полигенных оценок эффективности терапии РС использовали ROC-анализ с использованием пакетов языка R Epi: Statistical Analysis in Epidemiology и pROC [3, 4].

Результаты

В клинико-генетическое исследование в 2000 году было включено 247 пациентов, из них 123 (49,8 %) русских, 98 (39,7 %) татар, 26 (10,5 %) башкир, не состоящих в родстве между собой. Соотношение женщин и мужчин составило 2:1 (166:81). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование был равен $38,4 \pm 9,9$ годам. ПИТРС по Федеральной программе «Семь высокозатратных нозологий» в 2008 году начали принимать 182 (74 %) пациента, из них глатирамера ацетат — 79 (43,4 %), интерферон бета — 1a — 53 (29,1 %), интерферон бета — 1b — 50 (27,5 %).

Согласно данным логистического регрессионного анализа, эффективность терапии РС, оцениваемая по отсутствию прогрессирования заболевания, была ассоциирована с полиморфными вариантами генов *CD58* rs2300747 (OR = 2,13, 95 % CI_{OR} 1,2–3,81, $P = 0,010$), *CLEC16A* rs12708716 (OR = 1,64, 95 % CI_{OR} 1,01–2,67, $P = 0,045$) и *CD40* rs6074022 (OR = 1,65, 95 % CI_{OR} 1,05–2,60, $P = 0,030$). По данным базы PharmGKB, ранее было установлено, что аллель rs6498169*А гена *CLEC16A* ассоциирован с повышением эффективности глатирамера ацетата у пациентов с РС, в то время как у носителей генотипа *CD58* rs212044852*C/C наблюдался сниженный ответ на терапию интерферон бета — 1a и интерферон бета — 1b.

Средние значения как взвешенных, так и невзвешенных полигенных оценок для трёх генетических вариантов, ассоциированных с эффективностью терапии РС, были выше в группе пациентов без прогрессирования на фоне проводимой терапии РС ($M \pm SE = 3,79 \pm 0,36$ против $M \pm SE = 2,53 \pm 0,16$ для взвешенных, $M \pm SE = 2,13 \pm 0,20$ против $M \pm SE = 1,44 \pm 0,09$ для невзвешенных полигенных оценок, соответственно). Модель, построенная с использованием взвешенных полигенных оценок, обладала удовлетворительной прогностической способностью (AUC 66,4 %, CI 56,9–75,9 %). Введение дополнительных параметров (пол, возраст, этническая принадлежность) приводило к незначительному повышению предиктивной силы модели (AUC 68,0 %, CI 58,7–77,3 %).

Заключение

Результаты 20-летнего клинико-генетического исследования РС в Республике Башкортостан указывают на то, что полиморфные варианты *CD58* rs2300747, *CLEC16A* rs12708716 и *CD40* rs6074022 ассоциированы с отсутствием прогрессирования рассеянного склероза на фоне проводимой терапии. Оптимальная предиктивная модель эффективности терапии включала взвешенные полигенные оценки для аллельных вариантов *CD58* rs2300747, *CLEC16A* rs12708716 и *CD40* rs6074022, а также такие параметры, как пол, возраст и этническая принадлежность. Необходимы дальнейшие исследования для выявления более информативных предикторов эффективности лечения рассеянного склероза для разработки стратегий персонализированной терапии заболевания.

Исследование частично поддержано мегагрантом Правительства Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-595).

Список литературы / References

1. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121–127. DOI: 10.1002/ana.1032.
2. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*. 2015 Feb 25;4:7. DOI: 10.1186/s13742-015-0047-8.
3. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. Epi: statistical analysis in epidemiology. 2020. 2020.
4. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011 Mar 17;12:77. DOI: 10.1186/1471-2105-12-77.