

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ОТВЕТА НА БИСФОСФОНАТЫ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

© Руденко Э.В.¹, Алекна В.², Руденко Е.В.³, Тамуляйтене М.², Самоховец О.Ю.³, Кобец Е.В.⁴, Морозик П.М.⁴

¹Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск

²Вильнюсский университет, г.Вильнюс;

³Белорусская медицинская академия последипломного образования, г.Минск;

⁴Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г.Минск

Остеопороз — заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), патологическими изменениями ее микроархитектоники, что приводит к повышенной ломкости костей. Каждое десятилетие число остеопоротических переломов увеличивается примерно на 40%. Актуальность проблемы остеопороза определяется его широкой распространённостью, многофакторной природой, частой инвалидизацией пациентов вследствие перенесенных переломов, а также длительностью лечения. В связи с этим, особенно важно, чтобы схема терапии была эффективной, не вызывая серьезных побочных эффектов и способствовала повышению качества жизни пациента. Индивидуальный ответ на лекарственный препарат определяется многими факторами, такими как пол, возраст, этническая принадлежность, стадия заболевания, взаимодействие с другими препаратами, а также генетическими особенностями пациента. Последнему направлению — фармакогенетике — в последние годы уделяется всё больше внимания.

Бисфосфонаты (БФ) являются наиболее часто применяемыми антирезорбтивными препаратами для лечения постменопаузального остеопороза. Варианты генов, способствующие снижению или повышению активности ферментов, метаболизирующих БФ, в значительной степени определяют эффективность лечения, обеспечивая накопление и выведение этих медикаментов из организма, а также их способность связываться с гидроксипатитом костной ткани. Нами были отобраны варианты генов, участвующих в регуляции процессов костного ремоделирования. Гены *SOST* (склеростин) и *LRP5* (белок 5, родственный белкам семейства рецептора липопротеинов низкой плотности) являются модуляторами сигнального пути Wnt, который, как полагают, играет важную роль в формировании костной ткани. Склеростин ингибирует активность остеобластов, связываясь с корецептором LRP5/6. Гены *FDPS* (фарнезилдифосфатсинтаза) и *GGPS* (геранилгеранил дифосфатсинтаза) являются важными регуляторами внутриклеточного мевалонатного пути и ингибируются бисфосфонатами. Гены *PTH* (паратиреоидный гормон) и *FGF2* (фактор роста фибробластов 2) были включены в исследование из-за их важной роли в ремоделировании кости. Основной идеей исследования является разработка и внедрение принципиально нового подхода к длительному назначению антирезорбентов для персонализации лечения остеопороза.

Цель: выявление информативных фармакогенетических маркеров прогнозирования эффективности медикаментозной терапии постменопаузального остеопороза бисфосфонатами.

Материалы и методы: В исследование была включена 201 женщина (73 из Беларуси и 128 из Литвы) с постменопаузальным остеопорозом, которым проводилась терапия БФ длительностью не менее 12 мес. У 93 из них были переломы в анамнезе. Критериями исключения были: приверженность к лечению менее 80%, костные метаболические заболевания, злокачественные опухоли, использование любых медикаментов, влияющих на МПК, кроме препаратов кальция, витамина Д и БФ. Протокол исследования был одобрен местным этическим комитетом. МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра измеряли с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии (GE Lunar) до и, по крайней мере, через 12 месяцев после лечения БФ. Ответ на лечение определяли по динамике уровня МПК в L1-L4. Увеличение уровня МПК в поясничном отделе позвоночника, которое превышало достоверный диапазон значимых различий (LSC, least significant change, равный 3,1), расценивалось как положительный ответ на лечение, в то время как снижение МПК считалось отрицательным ответом. В соответствии с изменением МПК пациенты были разделены на две группы — «ответчики» и «неответчики» на терапию БФ. Генотипирования по вариантам генов *SOST*, *PTH*, *FGF2*, *FDPS*, *GGPS1* и *LRP5* осуществляли методом ПЦР в реальном времени с зондами TaqMan (Thermo Scientific).

Результаты и обсуждение: Из 201 пациентов, включенных в исследование, у 122 (60,7%) был выявлен положительный ответ на лечение, у 79 (39,3%) — отрицательный. Средний интервал между измерениями МПК составил 2,1 года (1-2 года, 56,7%; 2-3 года, 37,8%; более 3 лет, 5,5% женщин). Средний возраст всех обследованных женщин составил 64,0 (60,0; 70,0) года, возраст менопаузы — 50,0 (48,0; 52,0) года, средний базовый уровень МПК L1-L4 и FN составил 0,85 (0,79; 0,91) и 0,79 (0,71; 0,85) г/см², соответственно. Между ответчиками и неответчиками не было выявлено статистически значимых различий в возрасте, возрасте менопаузы, весе, росте, ИМТ и базовых уровнях МПК.

По результатам исследования был выявлена статистически значимая ассоциация вариантов генов *SOST* rs1234612 C/_ (OR=0,4; 95% CI 0,2-0,8; P=0,016) и *PTH* rs7125774 C/C (OR=0,2; 95% CI 0,1-0,6; P = 0,0009) с положительным

ответом на лечение, а для вариантов *FDPS* rs2297480 G/G (OR=29,3; 95% CI 3,6-241,0, $P=2,2 \times 10^{-7}$) и *GGPS1* rs10925503 T/_ (OR = 2,9; 95% CI 1,4-5,8, $P = 0,003$) – с отрицательным ответом. Статистически значимой ассоциации вариантов генов *FGF2* rs6854081 или *LRP5* rs3736228 с ответом на лечение БФ выявлено не было.

В дальнейшей работе была проанализирована ассоциация аллельных комбинаций вариантов генов *SOST*, *PTH*, *FDPS* и *GGPS1* с ответом на терапию БФ. Анализ показал, что среди обследованных пациентов наиболее частой аллельной комбинацией вариантов генов *SOST*, *PTH*, *FDPS* и *GGPS1* является T-T-T-C (общая частота 32,5%), и её частота практически одинаковая в обеих группах пациентов (33,3% у «ответчиков» и 30,7% у «неответчиков», $P=0,66$). Частота комбинации CCTC, состоящей из трех аллелей, предрасполагающих к положительному ответу на лечение БФ (общая частота - 12,2%), была значительно выше в группе «ответчиков» (15,4% и 4,1%, $P=0,009$). Для носителей этой комбинации вероятность положительного ответа на терапию БФ была статистически значимо выше по сравнению с носителями референсной комбинации T-T-T-C (OR=0,1, 95% ДИ 0,02-0,5, $P=0,006$).

Напротив, для носителей комбинации T-T-G-C (общая частота 11,7%, 5,3% у «ответчиков», 20,7% у «неответчиков», $P = 0,002$), состоящих из трех аллелей резистентности к терапии БФ, риск отрицательного ответа был статистически значимо выше по сравнению с T-T-T-C (OR=4,9, 95% ДИ 1,7-14,6, $P=0,005$).

Также при анализе ассоциации частот аллельных комбинаций вариантов генов *FDPS* и *GGPS1* с ответом на лечение БФ было показано, что для носителей аллельной комбинации G-T риск отрицательного ответа на лечение БФ был значительно выше по сравнению с референсной комбинацией T-C (OR=9,0, $P=0,015$). Таким образом, варианты генов *FDPS* и *GGPS1* являются наиболее информативными маркерами положительного ответа на терапию БФ, что позволяет считать возможным применение генетического тестирования для прогнозирования эффективности БФ при выборе медикамента на старте антирезорбтивной терапии.

Выводы: Комплексный анализ вариантов генов *SOST* rs1234612, *PTH* rs7125774, *FDPS* rs2297480 и *GGPS1* rs10925503 позволяет прогнозировать индивидуальный ответ на терапию постменопаузального БФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Остеопороз; бисфосфонаты; ответ на лечение.

PHARMACOGENETIC MARKERS FOR PREDICTING AN EFFECTIVE RESPONSE TO BISPHOSPHONATES WHEN PLANNING TREATMENT FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

© Rudenko E.V.¹, Alekna V.², Rudenko E.V.³, Tamulaitiene M.², Samokhovets O.Yu.³, Kobets E.V.⁴, Morozik P.M.⁴

¹ Belarusian State Medical University, Minsk

² Vilnius University, Vilnius

³ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

⁴ Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

KEYWORDS: Osteoporosis; bisphosphonates; treatment response.