



¹ Кузбасский
клинический
кожно-
венерологический
диспансер,
Кемерово

² Кемеровский
государственный
медицинский
университет,
Кемерово

³ Центральная
государственная
медицинская академия
Управления делами
Президента РФ,
Москва

⁴ Медицинский
научно-
образовательный
институт
Московского
государственного
университета
им. М.В. Ломоносова,
Москва

Взаимосвязь генетических вариантов генов *TYK2* (*rs2304255*) и *DDX58* (*rs34085293*) с особенностями течения псориаза и ответом на лечение ингибитором интерлейкина 17А

И.Г. Егошина^{1,2}, Е.А. Шатохина, д.м.н., проф.^{3,4}, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.³, О.Е. Янец, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Евгения Афанасьевна Шатохина, sh.77@mail.ru

Для цитирования: Егошина И.Г., Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Янец О.Е. Взаимосвязь генетических вариантов генов *TYK2* (*rs2304255*) и *DDX58* (*rs34085293*) с особенностями течения псориаза и ответом на лечение ингибитором интерлейкина 17А. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (12): 12–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-12-12-22

*Данные об ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов *TYK2* (*rs2304255*) и *DDX58* (*rs34085293*) с максимальным клиническим эффектом – достижение и длительное удерживание PASI 100 при блокаде интерлейкина (ИЛ) 17А, а также доказательства участия этих генов в патогенетической оси развития псориаза ИЛ-23/ИЛ-17 – убедительно свидетельствуют о важности изучения влияния однонуклеотидных полиморфизмов этих генов на эффективность терапии.*

Цель исследования – проанализировать наличие полиморфизма генов *TYK2* (*rs2304255*) и *DDX58* (*rs34085293*) у больных псориазом и оценить взаимосвязь данных однонуклеотидных полиморфизмов с терапевтической эффективностью ингибитора ИЛ-17А *нетакимаба*.

Материал и методы. В исследование включены 70 пациентов (45 мужчин и 25 женщин; медиана возраста – 45 лет) со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза обыкновенного ($n = 60$) и пустулезным псориазом ($n = 10$), которым проводили лечение ингибитором ИЛ-17А *нетакимабом* с определением клинических индексов на 0, 6, 24, 48, 72-й неделях терапии. Методом полимеразной цепной реакции определяли аллельные варианты генов *TYK2* (*rs2304255*) и *DDX58* (*rs34085293*). Проводили статистическую обработку данных для определения влияния выявленных генотипов на особенности течения псориаза и эффективность *нетакимаба*.

Результаты. Общая частота встречаемости аллеля *TYK2* (*rs2304255* C > T) составила 18,33%, 15% пациентов с псориазом обыкновенным были гетерозиготны по *DDX58* (*rs34085293* T > G). Частота встречаемости аллеля *DDX58* (*rs34085293* G/G) составила 1%. По основным показателям тяжести и активности псориаза (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI, и *Physician Global Assessment*, PGA) значимого влияния на тяжесть течения псориаза наличие или отсутствие полиморфизма в изучаемых генах не выявлено.



Обнаружено статистически значимое различие в частоте встречаемости полиморфизма *TYK2* (*rs2304255*) у пациентов мужского пола ($p = 0,03$); наличие полиморфизма *DDX58* (*rs34085293*) статистически значимых отклонений в мужской выборке не продемонстрировало ($p > 0,05$). У гетерозиготных лиц по аллелям *TYK2* (*rs2304255* C > T) провоцирующим фактором в развитии псориаза являлась гиперраздражимость ткани вследствие травмы, у группы с полиморфизмом аллели *DDX58* (*rs34085293* T > G) показателем повышенного риска может считаться инфекционный процесс. При оценке динамики PASI и PGA в группах пациентов с полиморфизмом *TYK2* (*rs2304255*) получены различия в группах с гомозиготой (C/C) и гетерозиготой (C > T), демонстрирующие высокую эффективность терапии *нетакимабом* (PASI 100) и удержание эффекта не менее PASI 90 до 72-й недели терапии у пациентов с гетерозиготным генотипом *TYK2* (*rs2304255* C > T) ($p < 0,001$). Сравнение эффективности *нетакимаба* по индексу PASI в группах с гомозиготным генотипом *DDX58* (*rs34085293* T/T) и гетерозиготным генотипом *DDX58* (*rs34085293* T > G) продемонстрировало значимые различия на 6, 24, 48-й неделях; в группе гетерозиготных пациентов эффект от терапии *нетакимабом* был выше ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные фармакогенетического исследования, обуславливающие эффективность терапии псориаза, позволят усовершенствовать предиктивную диагностику для определения прогнозируемого эффекта терапии псориаза, что в перспективе ляжет в основу точной интерпретации индивидуального профиля пациента и его генетических предикторов для определения персонализированного подхода в лечении.

Ключевые слова: фармакогенетика псориаза, *TYK2*, *DDX58*, однонуклеотидные полиморфизмы, SNP, ингибиторы ИЛ-17А, *нетакимаб*

Введение

Генетическая основа развития псориаза давно признана, и благодаря полногеномным ассоциативным исследованиям и определению связей было выявлено более 60 генных областей, предрасполагающих к псориазу. Основные генетические детерминанты псориаза состоят в локусе чувствительности к псориазу *PSORS1*, отображенном на хромосоме 6p21. Этот регион охватывает области МНС класса I и содержит девять генов, включая *HLA-C*, *HLA-B*, *TNFA*, *LTA* и *MICB*, а также небелковые кодирующие гены [1–7]. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) риска псориаза были выявлены в дополнительных локусах *PSORS1*, в генах, участвующих в ответах Th17/Th1, врожденном иммунитете и воспалительных путях, а также в функциях кожного барьера и презентации антигена. В развитие псориаза вовлечены гены: ответственные за врожденный иммунитет (*IFIH1*, *TRAF3IP2*, *CARD14*, *c-REL*, *DDX58*); презентацию антигена (*HLA-Cw6*); развитие, созревание Т-клеток (*RUNX1*, *RUNX3*, *STAT3*); синтез ключевых цитокинов (*IL12Bp40*, *IL23Ap19*, *IL23R*, *JAK2*, *TYK2*) и иммунные регуляторы (*TNIP1*, *TNFAIP3*, *IL36RN*, *SOCS1*, *ZC3H12C*, *NFKBIA*) [8–10]. Изучение генома человека необходимо с целью выявления различных генетических вариантов (однонуклеотидных полиморфизмов, вариаций числа копий генов, малых вставок или делеций), которые предрасполагают к развитию заболевания, связаны с ответом на выбранный метод лечения и развитием нежелательных лекарственных реакций [11].

В последнее десятилетие несколько фармакогенетических исследований позволили идентифицировать полиморфизмы, потенциально предсказывающие клиническую реакцию пациентов на терапию ингибитором фактора некроза опухоли альфа адалимумабом и ингибитором ИЛ-12/ИЛ-23 устекинумабом [12–16]. Фармакогенетические исследования блокаторов ИЛ-17 редки и неоднозначны. Секукинумаб показал хорошую эффективность независимо от аллеля *HLA-Cw6* (C*06:02) гена *HLA-C* (Human Leukocyte Antigen C) в исследовании фазы IIIb SUPREME [17, 18], в то время как в реальной практике он был показан как более эффективный в *HLA-Cw6* (C*06:02)-положительном, чем у пациентов с отрицательным результатом [19]. В исследованиях определили два SNP в генах *TYK2* (*rs2304255*) и *DDX58* (*rs34085293*) в подгруппе пациентов с максимальной эффективностью (суперответом), достигающих и поддерживающих PASI 100 до 88-й и 100-й недель терапии секукинумабом. Продукты генов *TYK2* и *DDX58* изначально были описаны как медиаторы противовирусных и врожденных иммунных реакций. В то время как фермент, кодируемый геном *TYK2*, является тирозинкиназой, принадлежащей к белковому семейству янус-киназ, которая ассоциируется с цитокиновыми рецепторами типа I и типа II, включая рецепторы ИФН, *DDX58* является белком, участвующим в распознавании вирусной двухцепочечной РНК и производстве ИФН. Хотя обе молекулы обладают противовирусной активностью, недавние данные показывают участие продуктов экспрессии генов



ТΥΚ2 и DDX58 в оси ИЛ-23/ИЛ-17 путем индукции ИЛ-23 и регулирования ИЛ-23-опосредованных путей [20, 21]. В то время как однонуклеотидный полиморфизм DDX58 (*rs34085293 T > G*) отображается в интергенной области гена DDX58 и влияние его присутствия непредсказуемо, то точечная мутация ТΥΚ2 (*rs2304255 C > T*) позиционируется в экзоне 8 ТΥΚ2 и определяет миссенс-замещения в белке. Данные об ассоциации полиморфных маркеров DDX58 (*rs34085293 T > G*) и ТΥΚ2 (*rs2304255 C > T*) с клиническим эффектом секукинумаба в популяции суперответчиков, а также доказательства участия генов ТΥΚ2 и DDX58 в оси ИЛ-23/ИЛ-17 убедительно свидетельствуют о важности этих патогенетических путей в ответе на лечение ингибиторами ИЛ-17А.

Цель исследования – провести анализ наличия полиморфизма генов ТΥΚ2 (*rs2304255*) и DDX58 (*rs34085293*) у больных псориазом и оценить взаимосвязь данных однонуклеотидных полиморфизмов с терапевтической эффективностью ингибитора ИЛ-17А некакимаба.

Материал и методы

В исследование включали пациентов, имеющих среднетяжелые и тяжелые формы псориаза обыкновенного или пустулезный псориаз, которым показана биологическая терапия. Лечение про-

водили блокатором ИЛ-17 некакимабом по стандартной схеме согласно инструкции препарата: 120 мг в виде двух подкожных введений по 60 мг на 0, 1, 2-й неделях, далее каждые четыре недели. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на обследование и проведение лечебных мероприятий.

Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний кожного покрова, затрудняющих оценку тяжести и выраженности основного заболевания; клинически значимые отклонения в лабораторных или инструментальных исследованиях, проводимых на этапе скрининга; состояния, препятствующие выполнению пациентом процедур, связанных с исследованием.

Выборка состояла из 70 пациентов: 60 из них больные псориазом обыкновенным, 10 страдали пустулезным псориазом; гендерный состав – 45 (64,3%) мужчин и 25 (35,7%) женщин (табл. 1).

Медиана возраста пациентов общей выборки составила 45 [31; 59] лет. Возраст начала заболевания псориазом в общей выборке варьировал от 10 до 40 лет, медиана и межквартильный размах составили 28,7 [20,0; 35,0] года. Длительность заболевания в общей выборке составила 7 [3; 11] лет с разбросом от 2 до 30 лет.

Клинические исследования включали в себя сбор анамнеза, содержащий информацию о дебюте, продолжительности, течении и предшествующем лечении псориаза, наличии отягощенного наследственного анамнеза по псориазу, сопутствующих и коморбидных заболеваний. У каждого участника получены ответы на вопросы об основных жалобах, пациенты проходили осмотр у соответствующих специалистов, также им проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Всем пациентам проводили описание локального статуса кожного патологического процесса, определение индекса площади и тяжести псориазических поражений PASI (Psoriasis Area and Severity Index), индекс тяжести псориазической ониходистрофии NAPSИ (Nail Psoriasis Severity Index), дополнительно основные клинические признаки оценивали с помощью шкалы PGA (Physician Global Assessment) – общая оценка состояния пациента врачом. Для оценки степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни пациента проводили анкетирование для определения дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) (табл. 2).

Степень тяжести псориазического поражения кожи на основании комбинированного оценочного индекса вовлеченной площади и характеристики поражения (PASI) в общей выборке варьировала от 16,1 до 61,4 балла, медиана и интерквартильный размах составили 29,7 [25,17; 41,85]. Общая оценка тяжести псориаза врачом, отражающая личное мнение врача о тяжести заболевания в конкретный момент времени (PGA), в данной выборке

Таблица 1. Исследуемые пациенты по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
18–30	3 (6,6)	6 (24,0)	9 (12,9)
31–44	20 (44,4)	4 (16,0)	24 (34,3)
45–59	13 (28,8)	11 (44,0)	24 (34,3)
60+	9 (20,0)	4 (16,0)	13 (18,6)
Всего	45 (64,3)	25 (35,7)	70 (100)

Таблица 2. Показатели индексов тяжести псориаза исследуемых (n = 70), баллы

Индекс	Me [Q1; Q3]
PASI	29,70 [25,17; 41,85]
PGA	3 [3; 4]
NAPSИ	64 [0; 88]
DLQI	19,00 [16,25; 22,00]

Таблица 3. Распределение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) ТΥΚ2 (*rs2304255*) и DDX58 (*rs34085293*)

Ген	SNP	n	%
ТΥΚ2 (<i>rs2304255</i>)	C/C	59	84,29
	T/C	11	15,71
DDX58 (<i>rs34085293</i>)	T/T	59	82,9
	T/G	9	14,3
	G/G	2	2,9



составила 3 [3; 4] балла с вариацией от трех до шести баллов. Срединное значение индекса качества жизни (DLQI) в исследуемой когорте пациентов составило 19 [16,25; 22,00] баллов. Медиана индекса тяжести псориазической ониходистрофии (NAPSI) – 19 [16,25; 22] баллов.

Генетические исследования проводили путем выделения образцов ДНК из цельной крови исследуемых методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе QuantStudio 5 Real-TimePCR, с последующим изучением распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена *DDX58* (*rs34085293*) и *TYK2* (*rs2304255*) у пациентов с псориазом. Результаты полимеразной цепной реакции оценивали в соответствии с инструкцией к набору для детекции полиморфизма *DDX58* (*rs34085293*) и *TYK2* (*rs2304255*) «ДНК-Синтез», Россия.

Статистическую обработку данных проводили с использованием языка программирования для статистической обработки данных R (версия 4.4.1) в среде разработки RStudio (ver. 2024.12.0 build 467) с помощью набора программ MicrosoftOfficeExcel 2016 для работы с электронными таблицами и STATISTICA for Windows (версия 6.0, StatsoftInc., лицензионный номер AXXR009E747530FAN25). Для описания категориальных переменных использовали указание абсолютных и относительных значений (n, %). Проверку на нормальность распределения осуществляли с применением теста Шапиро – Уилка, в результате чего получили отличное от нормального распределение количественных величин. В связи с этим для описания количественных величин были использованы медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1–Q3). Сравнительный анализ количественных величин проводили с применением непараметрического теста Манна – Уитни.

Результаты

Выявлена частота экспрессии однонуклеотидных полиморфизмов в аллелях *DDX58* (*rs34085293*) и *TYK2* (*rs2304255*) у пациентов с псориазом. 59 (84,29%) пациентов являлись гомозиготными по гену *TYK2* (*rs2304255* C/C), 11 (15,71%) пациентов – гетерозиготными *TYK2* (*rs2304255* C > T), такое же количество – 59 (82,9%) человек являлись гомозиготными по гену *DDX58* (*rs34085293* T/T), 9 (14,3%) пациентов – гетерозиготными *DDX58* (*rs34085293* T > G), а у 2 (2,9%) пациентов аллель риска присутствовал в гомозиготном состоянии *DDX58* (*rs34085293* G/G). Распределение генотипов в исследуемой группе *TYK2* (*rs2304255* C/C) и *DDX58* (*rs34085293* T/T) соответственно представлено в табл. 3.

Распределение генотипов по изучаемым аллельным вариантам соответствовало ожидаемому и согласовывалось с распределением по закону Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). Отсутствие полиморфизмов в генах *TYK2* (*rs2304255* C/C) или *DDX58* (*rs34085293* T/T) считали аллелем дикого типа.

Далее был проведен апостериорный анализ данных наличия связи экспрессии однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека аллели *DDX58* (*rs34085293* T > G) и *TYK2* (*rs2304255* C > T) с тяжестью течения псориаза и индивидуальным профилем пациентов.

Частота ассоциации полиморфных маркеров изучаемых генов у пациентов с обыкновенным и пустулезным псориазом представлена в табл. 4.

Распределение полиморфизма гена *TYK2* (*rs2304255* C > T) среди пациентов: 11 (18,33%) с псориазом обыкновенным, и 1 (10%) с псориазом пустулезным. Пациентов с аллелью риска в гомозиготном состоянии по *TYK2* (*rs2304255* T/T) не было выявлено. Общая частота встречаемости аллеля *TYK2* (*rs2304255* C > T) составила 18,33%. Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,7$; $p = 0,78$). Статистиче-

Таблица 4. Генотипы *TYK2* (*rs2304255*) и *DDX58* (*rs34085293*) у пациентов с обыкновенным и пустулезным псориазом

Ген	Диагноз	SNP	Количество пациентов, абс. (%)
<i>TYK2</i> (<i>rs2304255</i>)	Псориаз обыкновенный, n = 60	C/C	49 (81,67)
		C > T	11 (18,33)
	Пустулезный псориаз, n = 10	C/C	9 (90)
		C > T	1 (10)
<i>DDX58</i> (<i>rs34085293</i>)	Псориаз обыкновенный, n = 60	T/T	50 (83,35)
		T > G	9 (15,00)
		G/G	1 (1,65)
	Пустулезный псориаз, n = 10	T/T	9 (90)
		T > G	0
		G/G	1 (10)

Таблица 5. Тяжесть псориаза у пациентов с наличием и отсутствием однонуклеотидного полиморфизма гена *TYK2* (*rs2304255*)

Индекс	Среднее значение в группе пациентов		Уровень значимости различий (p)
	C/C, n = 58	C > T, n = 12	
PASI	33,59	28,37	0,22
PGA	3,58	3,35	0,29
NAPSI	59,38	42,17	0,20
DLQI	19,10	19,50	0,79

Таблица 6. Тяжесть псориаза у пациентов с наличием и отсутствием однонуклеотидного полиморфизма гена *DDX58* (*rs34085293*)

Индекс	Среднее значение в группе пациентов		Уровень значимости различий (p)
	T/T, n = 59	T > G, n = 9	
PASI	31,83	33,94	0,62
PGA	3,57	3,41	0,51
NAPSI	59,55	32,60	0,06
DLQI	19,66	16,80	0,07



Таблица 7. Распределение по полу пациентов с наличием и отсутствием однонуклеотидных замен (SNP) в генах *TYK2* (rs2304255) и *DDX58* (rs34085293)

Ген	Пол	SNP		Всего, n
		C/C, n (%)	C > T, n (%)	
<i>TYK2</i> (rs2304255)	–			–
	М	33 (73,33)	12 (26,67)	45
	Ж	25 (100)	0 (100)	25
	p = 0,03			
<i>DDX58</i> (rs34085293)	–			–
	М	39 (88,64)	5 (11,36)	44
	Ж	19 (79,17)	5 (20,83)	24
	p > 0,05			

Таблица 8. Анализ триггерных факторов в дебюте псориаза у пациентов с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) *TYK2* (rs2304255) и *DDX58* (rs34085293)

Ген	Триггерный фактор	SNP		Всего, n
		C/C, n (%)	C > T, n (%)	
<i>TYK2</i> (rs2304255)	–			–
	Не указан	8 (100)	0 (0)	8
	Травма	5 (35,71)	9 (64,29)	14
	Стресс	27 (93,1)	2 (6,9)	29
	Инфекция	18 (94,74)	1 (5,26)	19
	Всего	58	12	70
	χ^2 Пирсона = 27,6; p = 0,00001			
<i>DDX58</i> (rs34085293)	–			–
	Не указан	8 (100)	0 (0)	8
	Травма	13 (92,86)	1 (7,14)	14
	Стресс	27 (93,1)	2 (6,9)	29
	Инфекция	10 (58,82)	7 (41,18)	17
	Всего	58	12	70
	χ^2 Пирсона = 12,9; p = 0,0048			

Примечание. Исключены пациенты, имеющие аллель риска G/G.

ски значимых ассоциаций не наблюдалось, уровень значимости – p > 0,05. Девять (15%) пациентов были гетерозиготны по *DDX58* (rs34085293 T > G) с псориазом обыкновенным, гетерозиготных по *DDX58* (rs34085293 T > G) больных пустулезным псориазом не выявлено. Один (1,65%) пациент был гомозиготен по *DDX58* (rs34085293 G/G) с псориазом обыкновенным и 1 (10%) – с пустулезным.

Таблица 9. Динамика индексов в процессе лечения нетакимабом

Критерий оценки (вся выборка, n = 70)	До лечения, 0-я неделя, Me [Q1; Q3], баллы	6 недель лечения, Me [Q1; Q3], %	24 недели лечения, Me [Q1; Q3], %	48 недель лечения, Me [Q1; Q3], %	72 недели лечения, Me [Q1; Q3], %
PASI	29,7 [25,17; 41,85]	90 [75; 95]	90 [80; 100]	87,5 [75; 90]	75 [75; 90]
PGA, баллы	3 [3; 4]	1 [1; 2]	1 [0; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]
DLQI, баллы	19 [16,25; 22]	2,5 [2; 6]	2 [1; 6]	2 [1; 4]	3 [1; 6]

В целом частота ассоциации аллеля *DDX58* (rs34085293 T > G) составила 15,00%, а *DDX58* (rs34085293 G/G) – 2,85%. Частота генотипов для обоих полиморфизмов *DDX58* (rs34085293 T > G) ($\chi^2 = 1,06$; p = 0,91) и *DDX58* (rs34085293 G/G) ($\chi^2 = 0,8$; p = 0,96) соответствовала уравнению Харди – Вайнберга. Среди пациентов с псориазом обыкновенным больший процент имеет полиморфизм аллели *DDX58* (rs34085293 T > G), чем в группе пациентов с пустулезным псориазом (p = 0,09). Для оценки влияния наличия/отсутствия полиморфизма *TYK2* (rs2304255 C > T) и полиморфизма аллели *DDX58* (rs34085293 T > G) на степень активности псориаза применяли непараметрический критерий сравнения средних значений Манна – Уитни, основные результаты которого представлены в табл. 5 и 6.

Значимых различий в группах пациентов с наличием полиморфного маркера C > T и отсутствием полиморфизма C/C не выявлено.

По основным показателям тяжести и активности псориаза (PASI, PGA) значимых различий не выявлено, определены различия по индексам NAPSI и DLQI.

Оценена гендерная принадлежность пациентов с псориазом и исследуемыми однонуклеотидными полиморфизмами, распределение ассоциации представлено в табл. 7.

Среди мужской выборки пациентов с псориазом наличие полиморфизма *TYK2* (rs2304255 C > T) встречается статистически значимо чаще, чем в женской (p = 0,03); наличие полиморфизма *DDX58* (rs34085293 T/G) статистически значимых отклонений не продемонстрировало (p > 0,05).

Проанализировано значение однонуклеотидных полиморфизмов в генах *TYK2* (rs2304255) и *DDX58* (rs34085293) исследуемых пациентов в ассоциации с триггерными факторами дебюта псориаза (табл. 8).

При изучении ассоциации триггерных факторов, имеющих значение в дебюте псориаза у пациентов с наличием изучаемых полиморфизмов, выявлено, что в группе гетерозигот по полиморфизму *TYK2* (rs2304255 C > T) наибольший процент составляет травматическое повреждение кожи – 64,29%, а у пациентов с гетерозиготной аллелью риска в гене *DDX58* (rs34085293 T > G) больший процент имеет перенесенная инфекция – 41,18%. Различия



Таблица 10. Динамика PASI в группах пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена ТУК2 (rs2304255), получавших лечение натакимабом

Критерий оценки	Гомозигота по гену ТУК2 (rs2304255 C/C), n = 58 (82,9%)	Гетерозигота по гену ТУК2 (rs2304255 C > T), n = 12 (17,1%)	p-value (U-тест Манна – Уитни)
PASI, 0-я неделя, баллы	30,7 [25,2; 42,3]	27,7 [24,9; 32,0]	0,334
ΔPASI 90 через 6 недель, %	77,5 [75; 90]	97,5 [90; 100]	< 0,001
ΔPASI 90 через 24 недели, %	90 [75; 90]	100 [98,75; 100]	< 0,001
ΔPASI 90 через 48 недель, %	80 [75; 90]	90 [90; 100]	< 0,001
ΔPASI 90 через 72 недели, %	75 [66,25; 87,25]	90 [90; 92,50]	< 0,001

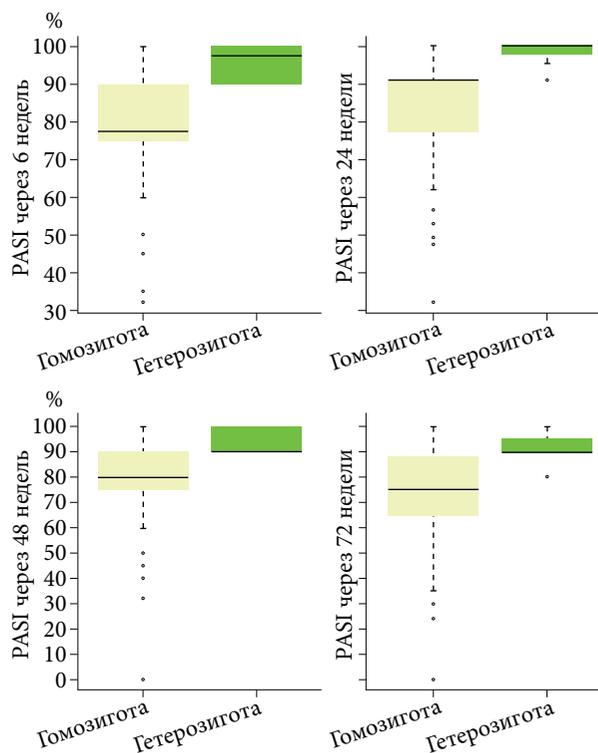
Таблица 11. Динамика PGA в группах пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена ТУК2 (rs2304255), получавших лечение натакимабом, баллы

Критерий оценки	Гомозигота по гену ТУК2(rs2304255 C/C), n = 58 (82,9%)	Гетерозигота по гену ТУК2 (rs2304255 C > T), n = 12 (17,1%)	p-value
PGA, 0-я неделя	3 [3; 4]	3 [3; 3,25]	0,241
PGA через 6 недель	2 [1; 2]	0,5 [0; 1]	< 0,001
PGA через 24 недели	1 [1; 2]	0 [0; 0,25]	< 0,001
PGA через 48 недель	1 [1; 2]	1 [0; 1]	0,012
PGA через 72 недели	2 [1; 2]	1 [0,75; 1]	0,005

в группах носили статистически значимый характер: χ^2 Пирсона = 27,6; $p = 0,00001$ в группе пациентов с полиморфизмом в ТУК2 (rs2304255 C > T) и χ^2 Пирсона = 12,9; $p = 0,0048$ в группе пациентов с полиморфизмом DDX58 (rs34085293 T > G). Таким образом, можно предположить, что у гетерозиготных лиц по аллелям ТУК2 (rs2304255 C > T) провоцирующим фактором в развитии хронического дерматоза выступил фокус гиперраздражимости ткани, а у пациентов группы с полиморфизмом аллели DDX58 (rs34085293 T > G) показателем повышенного риска может считаться инфекционный процесс.

Терапевтическая эффективность ингибитора ИЛ-17А натакимаба

При изучении влияния однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) ТУК2 (rs2304255) и DDX58 (rs34085293) на эффективность терапии натакимабом у пациентов с псориазом оценивали клинические индексы и их динамику через 6, 24, 48, 72 недели терапии. На первом этапе при оценке общей эффективности натакимаба во всей группе исследуемых определены медианы индексов в контрольных точках исследования: 0, 24, 48, 72-я недели лечения. При оценке PASI до лечения (0-я неделя) определили среднее значение PASI в баллах, далее оценивали клиническую эффективность лечения с помощью определения снижения значения индекса PASI в динамике и рассчитывали по следующей формуле: $[(PASI_{\text{до лечения}} - PASI_{\text{после лечения}}) / PASI_{\text{до лечения}}] \times 100\% = \Delta PASI$. Натакимаб продемонстрировал высокую эффективность терапии псориаза в ис-



Примечание. Здесь и в других рисунках: оценку клинической эффективности лечения производили с помощью определения снижения значения индекса PASI в динамике и рассчитывали по следующей формуле: $[(PASI_{\text{до лечения}} - PASI_{\text{после лечения}}) / PASI_{\text{до лечения}}] \times 100\% = \Delta PASI$.

Рис. 1. Индекс PASI в группах пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена, получавших лечение натакимабом

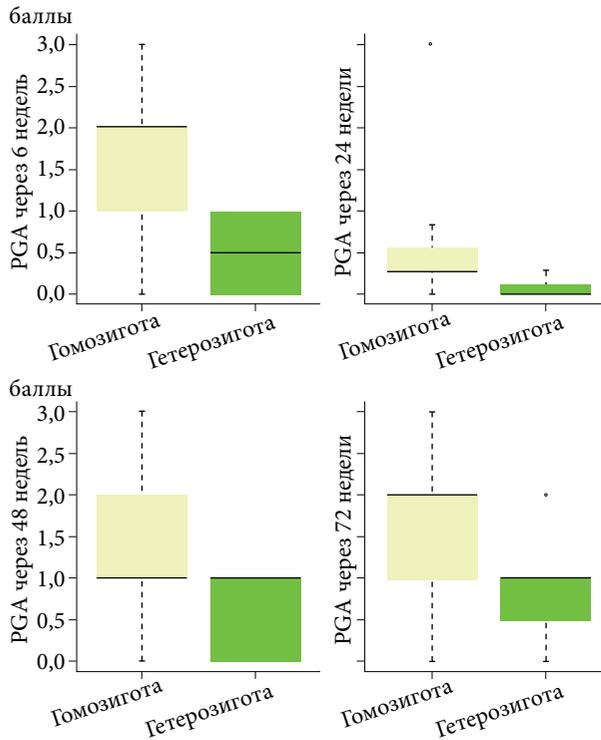


Рис. 2. Индекс PGA в группах пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена TYK2 (rs2304255), получавших лечение нетакимабом

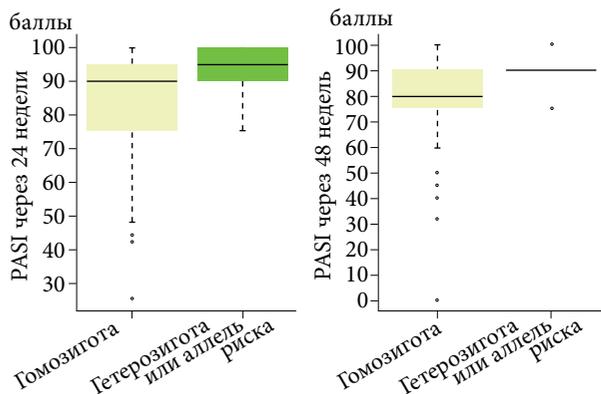


Рис. 3. Динамика индекса PASI в первой группе пациентов с однонуклеотидными полиморфизмами гена DDX58 (rs34085293), получавших лечение нетакимабом (сравнение генотипов T/T и T/G + G/G)

Таблица 12. Динамика PASI в первой группе пациентов с однонуклеотидными полиморфизмами гена DDX58 (rs34085293), получавших лечение нетакимабом (сравнение генотипов T/T и T/G + G/G)

Критерий оценки	Гомозигота-аллель дикого типа, DDX58 (rs34085293 T/T), n = 58 (82,9%)	Гетерозигота DDX58 (rs34085293 T/G) + гомозиготная аллель риска, DDX58 (rs34085293 G/G), n = 12 (17,1%)	p-value
PASI, 0-я неделя, баллы	29,3 [22,65; 41,85]	31,3 [27,55; 39,4]	0,293
ΔPASI через 6 недель, %	90 [75; 90]	92,5 [90; 96,25]	0,076
ΔPASI через 24 недели, %	90 [75; 95]	95 [90; 100]	0,033
ΔPASI через 48 недель, %	80 [75; 90]	90 [90; 90]	0,033
ΔPASI через 72 недели, %	75 [66,25; 90]	90 [75; 90]	0,055

следуемой группе, что отражают показатели оценочных индексов (табл. 9).

Оценка динамики индекса ΔPASI у пациентов с полиморфизмом TYK2 (rs2304255 C > T) показала статистически значимые различия в группах с гомозиготным вариантом генотипа C/C и гетерозиготным T/C (тест Манна – Уитни, p < 0,001). Количество пациентов, достигших ΔPASI 90 во всех контрольных точках исследования с гетерозиготой гена TYK2 (rs2304255 C > T), значительно превышает количество больных с гомозиготой в этой аллели (табл. 10, рис. 1). Стоит отметить, что до начала лечения группы с различными аллелями гена имели относительно равнозначные показатели PASI (p = 0,334), что демонстрирует однородность групп по тяжести псориаза (табл. 10). Полученные данные подтверждает и динамика индекса PGA в группах пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена TYK2 (rs2304255), оценку которого проводили во всех контрольных точках на этапах терапии нетакимабом. Более значимые отличия между группами по данному индексу зафиксированы на 6-й и 24-й неделях терапии (p < 0,001), далее отличия менее значительные, но остаются достоверными (табл. 11, рис. 2).

При изучении влияния однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена DDX58 (rs34085293) на эффективность терапии нетакимабом проведен анализ полученных данных с разделением пациентов на группы в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма: сравнивали ответ на терапию пациентов с гомозиготным аллелем дикого типа T/T и объединенные мутантные аллели: гетерозиготный T/G и гомозиготный G/G; а также сопоставляли ответ на терапию между аллелями T/T и T/G, исключив пациентов, имеющих тип G/G.

Оценка изменений индекса PASI в процессе лечения показала статистически достоверные различия через 24 и 48 недель лечения между пациентами с аллелем дикого типа T/T и пациентами с аллелем риска T/G + G/G: значение ΔPASI было выше (p = 0,033) в группе с полиморфизмами T/G + G/G. При этом показатели PASI до лечения и через 6 недель не различались в исследуемых группах, результат оценки по PASI на 72-й неделе также не показал различий (табл. 12, рис. 3).



Таблица 13. Динамика PASI во второй группе пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена *DDX58* (*rs34085293*), получавших лечение натакимабом (сравнение T/T и T/G)

Критерий оценки	Гомозигота <i>DDX58</i> (<i>rs34085293</i> T/T), n = 58 (85,3%)	Гетерозигота <i>DDX58</i> (<i>rs34085293</i> T/G), n = 10 (14,7%)	p-value (U-тест Манна – Уитни)
PASI, 0-я неделя, баллы	29,3 [22,65; 41,85]	30,6 [26,85; 37,25]	0,401
ΔPASI через 6 недель, %	90 [75; 90]	92,5 [90; 98,75]	0,037
ΔPASI через 24 недели, %	90 [75; 95]	97,5 [91,25; 100]	0,009
ΔPASI через 48 недель, %	80 [75; 90]	90 [90; 90]	0,048
ΔPASI через 72 недели, %	75 [66,25; 90]	89 [75; 90]	0,126

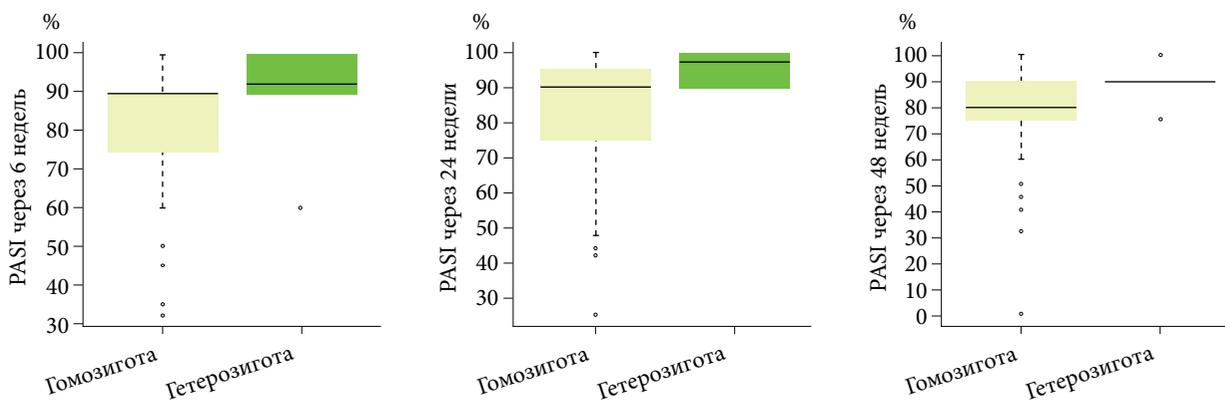


Рис. 4. Индекс PASI во второй группе пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена *DDX58* (*rs34085293*), получавших лечение натакимабом (сравнение T/T и T/G)

Показатели индекса PGA в сравниваемых группах не имели значимых различий во всех контрольных точках исследования.

Сравнение эффективности натакимаба во второй группе пациентов с однонуклеотидными полиморфизмами гена *DDX58* (*rs34085293*), где сопоставили данные пациентов с гомозиготным генотипом *DDX58* (*rs34085293* T/T) и гетерозиготным *DDX58* (*rs34085293* T/G) (пациенты с SNP G/G исключены), по индексу PASI показало, что группы имели статистически значимые различия на 6, 24 и 48-й неделях терапии: в группе гетерозиготных пациентов PASI был статистически значимо выше ($p < 0,05$); на 72-й неделе терапии пациенты всех групп не имели различий в ответе на лечение ($p = 0,126$), также статистически значимых различий в баллах PGA выявлено не было (табл. 13, рис. 4).

Заключение

Данные об ассоциации полиморфных однонуклеотидов генов *TYK2* (*rs2304255*) и *DDX58* (*rs34085293*) с максимальным клиническим эффектом – достижением и длительным удерживанием PASI 100 при блокаде ИЛ-17А, а также доказательства участия этих генов в патогенетической оси развития псориаза ИЛ-23/ИЛ-17 убедительно свидетельствуют о важности изучения влияния однонуклеотидных полиморфизмов этих генов на эффективность терапии.

В нашем исследовании анализировали генотип пациентов с псориазом с фокусом на возможные однонуклеотидные полиморфизмы в генах *TYK2* (*rs2304255*) и *DDX58* (*rs34085293*) и взаимосвязь изучаемых аллелей генов с эффективностью терапии ингибитором ИЛ-17А натакимабом.

По основным показателям тяжести и активности псориаза (PASI, PGA) значимого влияния на тяжесть течения псориаза наличие или отсутствие полиморфизма в изучаемых генах не выявлено.

Обнаружено статистически значимое различие в частоте встречаемости полиморфизма у *TYK2* (*rs2304255* C > T) пациентов мужского пола и женского ($p = 0,03$). Среди мужской выборки статистически значимых отклонений в наличии полиморфизма *DDX58* (*rs34085293* T/G) не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ возможного влияния однонуклеотидных полиморфизмов на развитие псориаза в дебюте показал, что у гетерозиготных лиц по аллелям *TYK2* (*rs2304255* C > T) провоцирующим фактором в развитии хронического дерматоза часто является гиперраздражимость ткани вследствие травмы, а у пациентов с полиморфизмом аллели *DDX58* (*rs34085293* T/G) показателем повышенного риска может считаться инфекционный процесс.

Все пациенты в данном исследовании проходили лечение натакимабом по стандартной схеме, согласно инструкции препарата, с положительной



динамикой оценочных индексов и выраженным клиническим эффектом.

При разделении пациентов на группы по генотипу с оценкой динамики PASI в группах с полиморфизмом *TYK2* (*rs2304255 C > T*) получены статистически значимые различия у пациентов с гомозиготой C/C и гетерозиготой T/C, демонстрирующие высокую эффективность терапии наталимабом (PASI 100) и удержание эффекта PASI 90 до 72-й недели терапии у гетерозиготных пациентов с генотипом *TYK2* (*rs2304255 C > T*) ($p < 0,001$). Полученные данные подтверждает и динамика индекса PGA в группах пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена *TYK2* (*rs2304255 C > T*).

Изучение влияния однонуклеотидных полиморфизмов гена *DDX58* (*rs34085293*) на результаты лечения наталимабом также показало их значимость в формировании индивидуального ответа на терапию. Сравнение эффективности наталимаба по индексу PASI в группах пациентов с гомозигот-

ным генотипом *DDX58* (*rs34085293 T/T*) и гетерозиготным генотипом *DDX58* (*rs34085293 T/G*) показало, что группы имели статистически значимые различия на 6, 24 и 48-й неделях – у гетерозиготных пациентов эффект от терапии наталимабом был выше ($p < 0,05$).

Полученные данные фармакогенетического исследования, обуславливающие эффективность терапии псориаза, позволят усовершенствовать предиктивную диагностику для определения прогнозируемого эффекта терапии псориаза, что в дальнейшем расширит возможности точной интерпретации индивидуального профиля пациента и его генетических предикторов для определения персонализированного подхода в лечении. ●

Исследование и публикация не имеют финансовой поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Tsoi L.C., Spain S.L., Knight J., et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat. Genet.* 2012; 44 (12): 1341–1348.
2. Tsoi L.C., Spain S.L., Ellinghaus E., et al. Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nat. Commun.* 2015; 6: 7001.
3. Ellinghaus E., Ellinghaus D., Stuart P.E., et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat. Genet.* 2010; 42 (11): 991–995.
4. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C., et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat. Genet.* 2009; 41 (2): 199–204.
5. Stuart P.E., Nair R.P., Ellinghaus E., et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat. Genet.* 2010; 42 (11): 1000–1004.
6. Strange A., Capon F., Spencer C.C., et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat. Genet.* 2010; 42 (11): 985–990.
7. Dand N., Mucha S., Tsoi L.C., et al. Exome-wide association study reveals novel psoriasis susceptibility locus at TNFSF15 and rare protective alleles in genes contributing to type I IFN signalling. *Hum. Mol. Genet.* 2017; 26 (21): 4301–4313.
8. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В. и др. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
9. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015; 64: 66–73.
10. Trovato E., Rubegni P., Cinotti E. The immunogenetics of psoriasis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022; 1367: 105–117.
11. Davila-Fajardo C.L., Diaz-Villamarin X., Antunes-Rodriguez A., et al. Pharmacogenetics in the treatment of cardiovascular diseases and the current progress regarding the introduction into everyday clinical practice. *Genes.* 2019; 10 (4): 261.
12. Prieto-Pérez R., Solano-López G., Cabaleiro T., et al. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2018; 18 (1): 70–75.
13. Talamonti M., Botti E., Galluzzo M., et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169 (2): 458–463.
14. Raposo I., Carvalho C., Bettencourt A., et al. Psoriasis pharmacogenetics: HLA-Cw*0602 as a marker of therapeutic response to ustekinumab. *Eur. J. Dermatol.* 2017; 27 (5): 528–530.
15. Dand N., Duckworth M., Baudry D., et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (6): 2120–2130.
16. Talamonti M., Galluzzo M. Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177 (2): 489–496.
17. Galluzzo M., D'Adamio S., Silvaggio D., et al. In which patients the best efficacy of secukinumab? Update of a real-life analysis after 136 weeks of treatment with secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2020; 20 (2): 173–182.



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17 ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА, АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА С ЗАБОТОЙ О БУДУЩЕМ ПАЦИЕНТА

- **Доказана длительная эффективность в отношении кожных и суставных проявлений псориаза. Ответ по PASI 75/90/100 оставался на высоком уровне на протяжении 3 лет терапии¹**
- **Доказано снижение риска развития псориатического артрита²⁻³**
- **Более 7500 пациентов в России уже получили терапию препаратом Эфлейра®⁴**



¹ Данные клинического отчета BSD-085-7/PLANETA 154 недели
² Препарат нетакимаб продемонстрировал эффективность в терапии проявлений псориаза в рамках международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA. На данный момент представлены результаты основного placebo-контролируемого периода исследования и открытого периода на протяжении 1 года. Так, к 12 неделе терапия нетакимабом в зарегистрированном режиме дозирования позволяет достигнуть ответа PASI 75 у 83% полного очищения кожи – у 33%. К году терапии доля пациентов, достигших PASI 75, PASI 90, PASI 100, составила 93%, 77% и 56% соответственно. Проявления онкодерматологии по индексу NAPS1 снизились в среднем на 90% к году терапии нетакимабом. Кубанов А. А., Бакулев А. Г., Самцов А. В., Хайруллин В. Р., Соколовский Е. В., Кожан М. М., Артемьева А. В., Чернышева Е. В., Иванов П. А. Вестник дерматологии и венерологии 2019. 95(2): 15–28. <https://doi.org/10.25203/0042-4609-2019-95-2-15-28>
³ У пациентов со средне-тяжелым и тяжелым псориазом (BSA > 3) вероятность развития псориатического артрита в 2 раза выше, чем при отсутствии кожных проявлений (OR 2,27, 95% CI 1,73-3,01). Нетакимаб обеспечивает снижение тяжести псориатического поражения, тем самым снижая риск прогрессирования псориаза и развития псориатического артрита. Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriasis and arthritis. From the Spondylo Registry. RMD Open 2019; 5:e003867. doi:10.1136/rmdopen-2019-000386
⁴ Уже более 7500 пациентов в России смогли возмозжнать лечение псориаза с помощью препарата Эфлейра. Согласно проведенному фармакоэкономическому анализу, нетакимаб является наиболее доступным и оптимальным с фармакоэкономической точки зрения таргетным препаратом в терапии средне-тяжелого и тяжелого псориаза.
 Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра® АО «БИОКАД» Россия.
 Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по индивидуализации применения препарата Эфлейра®. Краткое описание препарата Эфлейра®. Нетакимаб – раствор для подкожного введения 60 мг/мл. РУ № ЛП-003439. Показания к применению. Лечение бляшечного псориаза средне-тяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов, страдающих хроническим псориазом. Системная терапия или фототерапия. Лечение анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. Противопоказания. Противопоказания: гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата, клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, грудное вскармливание. С осторожностью. Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и средне-тяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами, в связи с ограничением данных клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных хроническими заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом. Режим дозирования. Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели. Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели. Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели. Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели, возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели. Особые указания. Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба. Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с легким или среднетяжелым туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®. При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию. Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью. Побочное действие. Наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Частота (от 1 до 10%) встречались: инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis. Иммуногенность. В ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было. Условия хранения. при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.



18. Costanzo A., Bianchi L., Flori M.L., et al. Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: SUPREME study. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179 (5): 1072–1080.
19. Galluzzo M., D'Adamio S., Silvaggio D., et al. In which patients the best efficacy of secukinumab? Update of a real-life analysis after 136 weeks of treatment with secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2020; 20 (2): 173–182.
20. Zhu H., Lou F., Yin Q., et al. RIG-I antiviral signaling drives interleukin-23 production and psoriasis-like skin disease. *EMBO Mol. Med.* 2017; 9 (5): 589–604.
21. Ishizaki M., Akimoto T., Muromoto R., et al. Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo. *J. Immunol.* 2011; 187 (1): 181–189.

Relationship of Genetic Variants of *TYK2* (rs2304255) and *DDX58* (rs34085293) Genes, Psoriasis Course Features and Response to Treatment with IL-17A Inhibitor

I.G. Egoshina^{1,2}, E.A. Shatokhina, PhD, Prof.^{3,4}, L.S. Kruglova, PhD, Prof.³, O.E. Yanets, PhD^{1,2}

¹ Kuzbass Clinical Skin and Venereological Dispensary, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

⁴ Medical Scientific and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow

Contact person: Evgeniya Shatokhina, e-mail: sh.77@mail.ru

The data on the association of single nucleotide polymorphisms of TYK2 (rs2304255) and DDX58 (rs34085293) genes and the maximal clinical effect – achievement and long-term retention of PASI100 with interleukin (IL) 17A blockade, involvement of these genes in the pathogenetic axis of IL-23/IL-17 psoriasis development – strongly indicate the importance of studying the impact of single nucleotide polymorphisms of these genes at therapy effectiveness.

Purpose. To analyze the presence of *TYK2* (rs2304255) and *DDX58* (rs34085293) gene polymorphisms in patients with psoriasis and to evaluate the relationship of these single-nucleotide polymorphisms and therapeutic efficacy of IL-17A inhibitor netakimab.

Material and methods. 70 patients (45 males and 25 females, median age 45 years) with moderate to severe forms of psoriasis vulgaris ($n = 60$) and pustular psoriasis ($n = 10$) were enrolled in the study. They were treated with IL-17A inhibitor netakimab. Clinical parameters were registered at weeks 0, 6, 24, 48 and 72 of the treatment. Polymerase chain reaction was used to determine allelic variants of *TYK2* (rs2304255) and *DDX58* (rs34085293) genes. Data statistical processing was done to find out the effectiveness of the studied genotypes at the psoriasis course and netakimab effectiveness.

Results and discussion. The overall incidence of *TYK2* (rs2304255 C > T) allele was 18.33%; 15% of patients with psoriasis vulgaris were heterozygous for *DDX58* (rs34085293 T > G). *DDX58* (rs34085293 G/G) allele incidence was 1%. By the basic indicators of psoriasis severity and activity (Psoriasis Area and Severity Index, PASI and Physician Global Assessment, PGA), polymorphism presence or absence in the studied genes did not significantly influence the type of psoriasis severity. A statistically significant difference was found in *TYK2* (rs2304255 C > T) polymorphism incidence in male patients ($p = 0.03$); the presence of *DDX58* (rs34085293 T > G) polymorphism did not produce any statistically significant deviations in the male population ($p > 0.05$). In heterozygous individuals with *TYK2* (rs2304255 C > T) alleles, tissue hyperexpression due to injury was a provoking factor in the psoriasis development; in individuals with *DDX58* (rs34085293 T > G) polymorphism, an infectious process is thought to be an indicator of the increased risk. When assessing PASI and PGA dynamics in patients with *TYK2* (rs2304255 C > T) polymorphism, differences were registered in groups with homozygote (C/C) and heterozygote (C > T), which demonstrates a high efficacy of netakimab therapy (PASI 100) and retention of the effect of at least PASI 90 until therapy week 72 in patients with heterozygous genotype *TYK2* (rs2304255 C > T) ($p < 0.001$). While comparing netakimab effectiveness by PASI index in groups with homozygous genotype *DDX58* (rs34085293 T/T) and heterozygous genotype *DDX58* (rs34085293 T > G), a significant difference was found at weeks 6, 24, and 48; in heterozygous patients, the effect of netakimab therapy was higher ($p < 0.05$).

Conclusion. The obtained pharmacogenomic research data – demonstrating the effectiveness of psoriasis therapy – will improve predictive diagnostics so as to assess the expected effectiveness of psoriasis therapy. In future, it could be used for the accurate interpretation of the individual patient's profile and its genetic predictors so as to develop a personalized management plan.

Keywords: pharmacogenetics, psoriasis, *TYK2*, *DDX58*, single nucleotide polymorphisms, SNP, IL-17A inhibitors, netakimab