

**Фармакогенетические аспекты антирезорбтивной терапии  
остеопороза**

П.М. Морозик<sup>1</sup>, В. Алекна<sup>2</sup>, Э.В. Руденко<sup>3</sup>, М. Тамулайтене<sup>2</sup>, Е.В. Кобец<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь;

<sup>2</sup> Вильнюсский университет, г. Вильнюс, Литва

<sup>3</sup> Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь  
e-mail: P.Marozik@igc.by

*Treatment strategy of osteoporosis (OP) is mainly based on increase in bone mineral density (BMD) and reduction of fracture risk. Bisphosphonates (BPs) are the most commonly used first-line antiresorptive agents. However, up to 30–50 % of OP patients exhibit inadequate treatment response to BPs treatment, mainly due to resistance. Use of genetic markers to predict treatment response to BPs has huge potential. The aim of this study was to develop personalized approach for the assessment of the individual response to BPs treatment of OP based on screening of genetic markers before pharmacotherapy. By the analysis, we revealed four informative genetic markers of effectiveness of BP therapy. Our findings highlight the importance of identified genetic markers for pharmacogenetics of BPs therapy of osteoporosis as a new strategy for personalized antiresorptive therapy.*

Остеопороз (ОП) относится к комплексным дегенеративным заболеваниям, требующим длительного фармакологического лечения. В связи с этим, особенно важно, чтобы медикаменты были эффективными. В клинике для антирезорбтивной терапии ОП наиболее широко используются бисфосфонаты (БФ) [1]. Длительное применение БФ может привести побочным эффектам. Кроме того, до 53 % пациентов с ОП плохо отвечают на лечение БФ [2]. Выявление генов, которые могут служить предикторами эффективности терапии БФ, имеет большое значение для выбора индивидуальной терапии ОП. Целью исследования являлся анализ ассоциации генов, участвующих в метаболизме БФ, с динамикой минеральной плотности костной ткани (МПК) после лечения.

В исследовании принял участие 201 пациент с постменопаузальным ОП, которым проводилась антирезорбтивная БФ терапия на протяжении не менее 12 месяцев. Забор биологического материала осуществлялся в Минском городском центре профилактики ОП и костно-мышечных заболеваний (Минск, Беларусь) и в Национальном центре остеопороза (Вильнюс, Литва). Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. МПК оценивали методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат GE Lunar, США). В качестве биологического материала использовали ДНК, выделенную из буккального эпителия. Генотипирование проводили с помощью количественной ПЦР. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни.

Сравнительный анализ групп с благоприятным (БФ+) и неблагоприятным (БФ-) ответом на лечение бисфосфонатами не выявил статистически значимой

разницы в возрасте, росте, весе и базовом уровне МПК. Результаты анализа уровня индивидуальной динамики МПК с вариантами генов позволили выявить статистически значимые ассоциации для четырех маркеров: SOST rs1234612, PTH rs7125774, FDPS rs2297480 и GGPS1 rs10925503.

Гетерозиготный генотип C/T варианта SOST rs1234612 предрасполагает к увеличению МПК в ответ на терапию БФ ( $\beta = 2,3$ ; PFDR = 0,024). Ген SOST кодирует белок склеростин, ингибитор канонического пути передачи сигналов Wnt. Вариант rs1234612 расположен в сайте связывания фактора транскрипции, потенциально влияющего на уровень экспрессии склеростина, а также на формирование кости и уровень МПК. У носителей генотипа PTH rs7125774 C/C уровень МПК также существенно повысился по результатам БФ терапии ( $\beta = 4,6$ , P = 0,006). Этот вариант регулирует экспрессию PTH и влияет на лечение БФ.

Уровень МПК после лечения среди носителей генотипа FDPS rs2297480 G/G был существенно ниже по сравнению с носителями референсного генотипа T/T ( $\beta = -8,2$ , P = 0,0006). Для маркера GGPS1 rs10925503 использовали доминантную модель наследования, так как частота минорного аллеля была очень низкой. В результате у носителей генотипов C/T+T/T МПК после лечения была ниже по сравнению с референсным генотипом ( $\beta = -3,3$ ; P = 0,007).

В ходе комплексного анализа вариантов генов с ответом на терапию БФ были выявлены аллельные комбинации, существенно повышающие или снижающие устойчивость/чувствительность к терапии (рисунок 1).

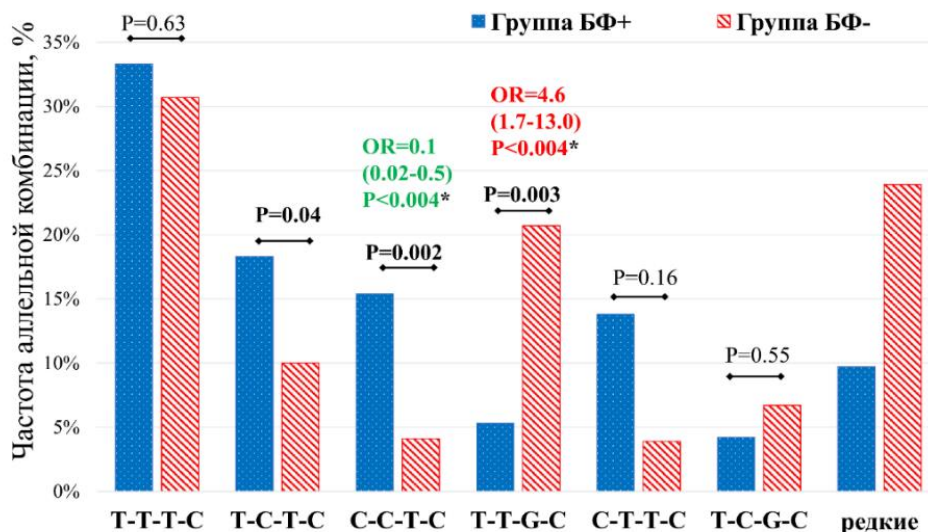


Рисунок 1 – Сравнение частот вероятных аллельных комбинаций, сгенерированных из вариантов генов SOST, PTH, FDPS и GGPS1, между исследуемыми группами

Таким образом, по результатам исследований было выявлено четыре информативных генетических маркера, значимо ассоциированных с эффективностью антирезорбтивной терапии. По результатам исследований нами разработаны и внедрены в медицинские учреждения методические рекомендации [3]. Результаты используются для прогнозирования вероятного ответа на лечение остеопороза; в случае выявления большого числа неблагоприятных вариантов выбирается альтернативный метод лечения.

*Список использованных источников:*

1. Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 2011;71:65-78.
2. Diez-Perez A, Adachi JD. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2012;23:2769-2774.
3. Алекна В., Руденко Э., Тамулайтиене М., Морозик П., и др. Клиническое использование маркеров минеральной плотности костей и генетических маркеров для индивидуализации антирезорбтивной терапии остеопороза. Методические рекомендации. Вильнюс: Вильнюсский университет, 2018. – 42 с.