

ინტერლეიკინ-6-ის რეცეპტორის პოლიმორფიზმის გავლენა
რევმატოიდული ართრიტის დროს

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტი: მოლეკულური
ბიომეცნიერებები

IV სემესტრი, მაგისტრატურა

ნინო ნადირაძე

რევმატოიდული ართრიტი წარმოადგენს ქრონიკულად მიმდინარე ანთებით დაავადებას, რომელიც იწვევს სახსრების შეუქცევად დაზიანებებს, დეფორმაციებს ეს უკანასკნელი კი დაკავშირებულია მთელ რიგ ფიზიკურ შეზღუდვებთან და სიცოცხლის ხარისხის მნიშვნელოვან გაუარესებასთან. აღსანიშნავია, რომ დაავადებას მოსდევს სხვა დეგენერაციული პროცესები და შედეგად სიკვდილიანობა საგრძნობლად იმატებს. (Løppenthin and Esbensen 2019).

უნდა აღინიშნოს, რომ ინტერლეიკინ-6-ს წარმოადგენს პროანთებით ციტოკინს, რომელიც აქტიურადაა ჩართული ანთების მწვავე ფაზის მექანიზმში. ინტერლეიკინ-6 ფუნქციონირებს, როგორც აუტოკრინული, პარაკრინული და ჰორმონული რეგულატორი, შეიძლება ითქვას რომ უმნიშვნელოვანესია ნორმალურად მიმდინარე ფიზიოლოგიურ პროცესებში. მისი ნორმალური რაოდენობით ექსპრესია იმუნური მდგრადობის საწინდარია.

ვითარებას ართულებს თერაპიული მდგრადობა, რომელიც გამოწვეულია სწორედ ინტერლეიკინ-6-ის რეცეპტორული პოლიმორფიზმით, ამიტომ საყურადღებოა პოლიმორფიზმის ფენომენი: თუ როგორ შეუძლია ერთმა ნუკლეოტიდის ცვლილებამ განაპირობოს განსხვავებული კლინიკური პასუხი, შესაბამისად დაავადების მნიშვნელოვანი გაუარესება.

აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდებისა, რომელიც გულისხმობს გლუკოკორტიკოიდებისა და არასტეროიდული ანთებითი საშუალებების გამოყენებას როგორცაა: ოლოკიზუმაბი, სარილუმაბი და ა.შ სხვა ოსტეო დაავადებებთან შედარებით ეს უნიკალური ანთებითი კლინიკური მოდელია. ანტირევმატულმა პრეპარატებმა ნამდვილად შეცვალეს მკურნალობის ეფექტურობა და შეამცირეს უმძიმესი სიმპტომატიკა რევმატოიდული ართრიტის პაციენტებში, თუმცა ეს პრეპარატები ვერ ახერხებენ ბოლომდე დაავადების სტაბილიზაციას (Luxembourger and Ruysen-Witrand 2019).

გამომდინარე იქიდან, რომ რევმატოიდული ართრიტი წარმოადგენს, აუტოიმუნურ მწვავედ და ქრონიკულად მიმდინარე დაავადებას ასნეზოვნებს არა მარტო სახსრებს არამედ სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ორგანოებს: ფილტვებს, გულს, სისხლძარღვებს ამიტომ არსებობს მთელი სპექტრი ანტირევმატული პრეპარატების.

ძირითად პრეპარატებს წარმოადგენს: რიტუქსიმაბი, აბატაცეპტი, ინფლიქსიმაბი, ეთანერცეპტი და ა.შ. მოცემული პრეპარატები აპრობებენ სიმპტომატიკის შემსუბუქებას და ანთებითი პროცესის დასტაბილურებას. მათი მოქმედების მექანიზმიც გასნხვავებულია, მაგალითად ინფლიქსიმაბი განიხილებოდა, როგორც ანთებითი ციტოკინების: ინტერლეიკინ-6-ის ან სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფას (TNF- α) ინჰიბიტორად, რომელიც უშუალოდ მონაწილეობს მწვავე ფაზის ანთების დროს. რიტუქსიმაბი მიმართული იყო ბეტა-უჯრედებზე, რომელიც ასევე მონაწილეობს ართრიტის დროს ანთებით პროცესში. პრეპარატი აპრობებდა ბეტა-უჯრედების შემცირებას და კლინიკური მახასიათებლების გაუმჯობესებას, თუმცა მათი მაქსიმალური თერაპიული ეფექტი კვლავ მიუღწეველად რჩება (Gaffo, Saag and Curtis 2007, 2451-2453).

ზემოთხსენებულიდან გამომდინარე იკვეთება პოლიმორფიზმის როლი თუ როგორ შეუძლია ერთმა ნუკლეოტიდის ცვლილებამ განაპირობოს განსხვავებული კლინიკური პასუხი და შესაბამისად მკურნალობის ეფექტურობის დაქვეითება. საინტერესო ფაქტია, რომ გენომში 99 % დნმ-თანმიმდევრობით იდენტურია, თუმცა მთავარი ის 1 %-ია, რომელშიც შეინიშნება სწორედ ვარიანტობა ჩვენთვის ცნობილი ერთნუკლეოტიდიანი პოლიმორფიზმი. ეს ვარიანტები შესაძლოა არიან მარკერები პოპულაციური ინდივიდუალიზმის და კავშირშია დაავადებებთან, მათ სიმძიმეზე ან წამლებზე ინდივიდუალურ პასუხის განვითარებაში.

ინტერლეიკინ-6-ის პოლიმორფიზმის როლის დასადგენად ჩატარდა ექსპერიმენტული კვლევა, რომელიც მოიცავდა განსხვავებულ კლინიკურ ჯგუფებს. პაციენტები მკურნალობდნენ ტოცილიზუმბით რის მერეც ხდებოდა მათი სისხლის

კრიოკონსერვაცია და ცეტრალიზება ერთნუკლეოტიდიანი პოლიმორფიზმების დასადგენად, SNP გენოტიპირების კასპარ მეთოდით, რომელიც წარმოადგენს ფლორესცენტული გენოტიპირების სისტემას და ემყარება ალელ-სპეციფიკურ პჯრ-ს. ინტერლეიკინ-6-ის რეცეპტორის კანდიდატ გენებში სწორედ ამ ტიპის პოლიმორფიზმების აღმოჩნამ, კერძოდ: SNP rs12083537, წარმოშვა ვარაუდი, რომ ნამდვილად კავშირში იყო რევმატოიდული ართრიტის დროს მკურნალობის არაეფექტურობასთან და დაავადების პროგრესირებასთან. აღსანიშნავია, რომ ჰომოზიგოტურ AA ($p = 0.018$) გენოტიპის მქონე პაციენტებს უფრო უკეთესი პასუხი ჰქონდათ ვიდრე ჰეტეროზიგოტური გენოტიპის მქონე პაციენტებს G ალელით, ანუ ამ შემთხვევაში AG ან GG ($p = 0.044$) გენოტიპის მქონეს. მონაცემებმა დაადასტურა ეჭვი, რომ ნამდვილად კავშირშია კლინიკური პასუხი SNP- გენოტიპით IL6R-ში. ამდენად, აღინიშნა კავშირი IL6-ის SNP-174 G/C სა და რევმატოიდული ართრიტის სიმძიმეში (Luxembourger, Ruysen-Witrand and Ladhari 2019).

პრეპარატები, რომლებიც ებრძვიან დაავადების განვითარებას მიმართულია სწორედ ინტერლეიკინ-6-ის რეცეპტორებზე, მთავარი მიზანი არის მათი ინჰიბიცია და სუბსტრატული წონასწორობა. ინტერლეიკინ-6-ის ჭარბი პროდუქცია არა მარტო განაპირობებს იმუნური პროცესების ჰიპერაქტივაციას არამედ, აპირობებს ოქსიდაციური სტრესის დადგომასაც, რაც უფრო ამწვავებს დაავადების მიმდინარეობას (Nasonov and Lila 2017).

აღსანიშნავია რომ პროინფლამატორული ციტოკინები: ინტერლეიკინ-6 (IL6) და ნეკროზული ფაქტორი (TNF), ააქტივებენ შესაბამის ცილებს ე.წ პროტეინკინაზებს, რომლებიც აპირობებს სხვა ფაქტორების ჩართვას როგორცაა, ბირთვული ფაქტორი (NF- κ B) ეს უკანასკნელი კი იწვევს სხვადასხვა გენების ტრანსკრიპციას. მოცემული მდგომარეობა უფრო ამყარებს დაავადების დროს მიმდინარე ანთებით პროცესს. იმის გათვალისწინებით რომ რეაქტიული ქანგბადი და პეროქსიდი ააქტიურებს ბირთვულ ფაქტორს (NF- κ B), ცდახი ხდება რომ ოქსიდაციური სტრესი დაკავშირებულია მოლეკულური სიგნალების რეგულაციის დარღვევასთან, რომელიც აღინიშნება

სწორედ რევმატოიდული ართრიტის პაციენტებში. (José Sá da Fonseca, Nunes-Souza and Goulart 2019 1-7).

განხილული მონაცემები გვაძლევს საშუალებას პრობლემის საფუძვლიანად გაგების, პრეპარატების ნუსხა, ასახავს პრობლემას სხვადასხვა კუთხიდან, თუ რა კავშირში შეიძლება იყოს მათი სამიზნის ამ შემთხვევაში, ინტერლეიკინ-6-ის რეცეპტორის პოლიმორფულობა კლინიკურ პასუხთან, თუ რა საფრთხის წინაშე დგება პაციენტი, მკურნალობის დროს და რა შესაძლო ორგანიზმული რეაქციები (ციტოკუნური შტორმი, ჭარბი იმუნოსტიმულაცია) მიმდინარეობს მწვავე ანთების შემთხვევაში.

IL-6-ის რეცეპტორული სისტემის ერთნუკლეოტიდიანი პოლიმორფიზმი კავშირშია რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზთან, რომელიც საჭიროებს მოლეკულურ კვლევას, რადგან ამა თუ იმ გენოტიპის მატარებელი პაციენტის მკურნალობა არაეფექტურია მისი გენეტიკური აბერაციების გამო. ეფექტურობის მიღმა საუბარია ასევე კლინიკური სურათის გაუარესებასთან, არამიზნობრივი მკურნალობის გამო რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტს ემატება ოქსიდაციური სტრესიც. უნდა აღინიშნოს რომ რევმატოიდული ართრიტის თერაპია საჭიროებს ანტიოქსიდანტური პრეპარატებისა და ანტირევმატული საშუალებების კომბინირებულ მოხმარებას, რომელიც საგრძნობლად გაზრდის სიცოცხლის ხარისხს და გააუმჯობესებს კლინიკურ მაჩვენებლებს.

გამოყენებული ლიტერატურა

- Gaffo, Angelo., Saag, Kenneth., Curtis, Jeffrey. (2007). Treatment of rheumatoid arthritis. *American journal of health-system pharmacy* 63. (December):2451-65
- Luxembourger, C., Ruysen-Witrand, A., Ladhari, C. *et al.* A single nucleotide polymorphism of IL6-receptor is associated with response to tocilizumab in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J* **19**, 368–374 (2019).
- Nasonov E.L., Lila A.M. 2017. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>
- José Sá da Fonseca, Nunes-Souza, Goulart. 2019. Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis: What the Future Might Hold regarding Novel Biomarkers and Add-On Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7536805>