Клиническая дерматология и венерология
2022, Т. 21, № 1, с. 46-50
https://doi.org/10.17116/klinderma20222101146

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2022, Vol. 21, No. 1, pp. 46-50
https://doi.org/10.17116/klinderma20222101146

Молекулярно-генетические дефекты врожденного иммунитета при тяжелой форме акне

© О.М. ДЕМИНА[1], А.Г. РУМЯНЦЕВ[2], Н.Н. ПОТЕКАЕВ[1, 3], А.Н. КАИРОВА[3], Ж.Э. БЕРСЕНЕВА[3]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Акне — наиболее часто диагностируемый дерматоз у пациентов в возрасте от 11 до 30 лет. Установлено, что *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), участвующие в инициации воспаления при акне, активируют врожденную иммунную систему посредством toll-подобных рецепторов 2-го типа (TLR2) как на ранних, так и на поздних стадиях развития дерматоза. Индукция TLR вызывает экспрессию генов иммунного ответа, среди которых выделяют гены, кодирующие цитокины и хемокины, активирующие хемотаксис пула иммунокомпетентых клеток. Последние годы происходит развитие персонализированной медицины. Для выбора оптимального лечения каждого пациента используют различные методы, большое внимание уделяется исследованию генетических особенностей. Приводим клиническое описание пациента с акне тяжелого течения, у которого методом высокопроизводительного секвенирования ДНК — секвенирования «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS) — в гене *MEFV* в экзоне 10 впервые выявлен 1 генетический вариант в гетерозиготном состоянии: однонуклеотидная замена c.2084A>T, приводящая к замене аминокислоты p.(K695M), которая классифицирована как патогенная. Установленный нами дефект гена *MEFV* в виде патогенной замены SNPs у наблюдаемого пациента с торпидным течением акне, вероятно, обусловил снижение синтеза пирина, что вызвало угнетение или полную остановку регуляции воспалительной реакции. В результате такой блокировки регуляторного механизма, по-видимому, наблюдали сбой сигнальных процессов и удлинение воспалительной реакции. Это, вероятно, обусловило у пациента торпидное течение акне с относительной резистентностью к проводимой терапии.

Ключевые слова: *акне, молекулярно-генетическое исследование.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Демина О.М. — https://orcid.org/0000-0001-9406-2787
Румянцев А.Г. — https://orcid.org/0000-0002-1632-4822
Потекаев Н.Н. — https://orcid.org/0000-0002-9578-5490
Каирова А.Н. — https://orcid.org/0000-0003-3907-2709
Берсенева Ж.Э. — https://orcid.org/0000-0002-4978-8463
Автор, ответственный за переписку: Демина О.М. — demina.om@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Демина О.М., Румянцев А.Г., Потекаев Н.Н., Каирова А.Н., Берсенева Ж.Э. Молекулярно-генетические дефекты врожденного иммунитета при тяжелой форме акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(1):46–50.
https://doi.org/10.17116/klinderma20222101146

Molecular genetic defects in innate immunity in severe acne

© O.M. DEMINA[1], A.G. RUMYANTSEV[2], N.N. POTEKAEV[1, 3], A.N. KAIROVA[3], ZH.E. BERSENEVA[3]

[1]The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;
[2]Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
[3]Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Acne is the most commonly diagnosed dermatosis in patients aged 11 to 30. It was shown that *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) is involved in the inflammation triggering in acne and activates the innate immune system via toll-like receptor type 2 (TLR2) in both the early and late disease stages. TLR induction upregulates the expression of immune response genes, including genes encoding cytokines and chemokines that activate the chemotaxis of immunocompetent cells. In recent years, personalized medicine has been evolving. Various methods are used to choose the best treatment for each patient; much attention is paid to the study of the genetic features. We present a case record of a severe acne patient with one heterozygous genetic variant in the *MEFV* gene in exon 10 first identified by high-performance DNA sequencing (next-generation sequencing, NGS): single nucleotide substitution c.2084A>T resulting in an amino acid substitution of p.(K695M), which is classified as pathogenic. We first obtained evidence of a *MEFV* gene resulting in pathogenic SNPs substitution in the patient with a torpid course of acne. This substitution probably led to the pyrin synthesis decrease, which caused a suppression or complete arrest of the inflammatory response regulation. As a result of this regulatory mechanism blocking, a failure of signaling processes and prolongation of the inflammatory response were observed. It probably caused a torpid course of acne in the patient with relative resistance to the therapy.

Keywords: *acne, molecular genetic study.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Demina O.M. — https://orcid.org/0000-0001-9406-2787
Rumyantsev A.G. — https://orcid.org/0000-0002-1632-4822
Potekaev N.N. — https://orcid.org/0000-0002-9578-5490
Kairova A.N. — https://orcid.org/0000-0003-3907-2709
Berseneva Zh.E. — https://orcid.org/0000-0002-4978-8463
Corresponding author: Demina O.M. — demina.om@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Demina OM, Rumyantsev AG, Potekaev NN, Kairova AN, Berseneva ZhE. Molecular genetic defects in innate immunity in severe acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(1):46–50. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma20222101146

Акне — наиболее часто диагностируемый дерматоз у пациентов в возрасте от 11 до 30 лет. Считается, что им с учетом случаев легкого поражения страдают до 95% лиц в этой возрастной группе [1].

Установлено, что *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), участвующие в инициации воспаления при акне, активируют врожденную иммунную систему посредством toll-подобных рецепторов 2-го типа (TLR2) как на ранних, так и на поздних стадиях развития дерматоза. Индукция TLR вызывает экспрессию генов иммунного ответа, среди которых выделяют гены, кодирующие цитокины и хемокины, активирующие хемотаксис пула иммунокомпетентных клеток [2].

Известно, что сальная железа (СЖ) не только синтезирует себум, но и вносит вклад в местную иммунную реакцию кожи при акне. Так, себоциты под воздействием микроорганизмов, включая *C. Acnes*, и эндогенные медиаторы секретируют провоспалительные цитокины и факторы роста, среди которых отмечена избыточная продукция TNF-α и IL-8/CXCL-8 на фоне стимулирующего влияния бактериального липополисахарида (LPS), который дополнительно повышает синтез IL-1α [3, 4].

Для выбора оптимального лечения используют различные методы, из которых большое внимание уделяется исследованию генетических особенностей пациента.

Идея о роли наследственных факторов при акне выдвинута в конце XIX века. Первым ученым, описавшим правила близнецового метода, был H. Siemens, который показал значение наследственности при ряде кожных болезней, в том числе при акне [5].

Близнецовым методом показана роль наследственных факторов при меланоме, псориазе, экземе и акне, однако точные гены не были найдены [6].

Современной единицей генетической изменчивости считается однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP). SNP представляет собой одиночные замены пар нуклеотидов в определенной позиции последовательности ДНК, которые происходят с высокой частотой в геноме человека [7].

SNP, как правило, имеют 2 аллеля, т.е. существует 2 часто встречающихся варианта пар нуклеотидов, которые могут быть в данном участке ДНК в популяции. В зависимости от частоты встречаемости выделяют более распространенные (мажорные) и минорные аллели [8, 9].

SNP оказывают минимальное влияние на биологические системы, хотя могут иметь функциональные последствия, вызывая замену аминокислот, влияя на транскрипцию мРНК и изменяя сродство факторов транскрипции [10].

Как следствие, в генетических исследованиях SNP обычно используют в качестве маркера геномного региона для изучения распространенных заболеваний. Следует отметить, что в случае редких генетических заболеваний, обусловленных более редкими генетическими дефектами, обычно говорят о наличии мутации, хотя эти нарушения могут быть структурно эквивалентны SNP (замена пары нуклеотидов в последовательности ДНК). В литературе по генетике термин SNP обычно применяют для обобщения всех однонуклеотидных замен, а термин «мутация» — для редких генетических заболеваний [8, 9].

К настоящему моменту проведен ряд исследований о генетических ассоциациях при акне.

Методом полногеномного секвенирования у больных тяжелыми акне установлены 3 SNPs: в 11p11.2 (*DDB2*, rs747650 и rs1060573) и 1q24.2 (*SELL*, rs7531806), которые, как сообщается, являются факторами обмена андрогенов, воспалительной реакции и формирования рубцовых дефектов. В результате метаанализа подтверждена ассоциация полиморфизма -308 G/A гена *TNF* и акне [11].

Установлено, что при тяжелом течении акне в очагах поражения повышается экспресия генов матричных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-3. Указано на избыточную экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, включая IL-8, XCL-2, и их рецепторов, таких как хемокиновый рецептор 1 (CCR1), IL-7RA, рецептор IL-13RA, и ряд других [12].

В нескольких исследованиях выявлены различные SNP, связь которых с тяжестью течения акне

не воспроизводилась в других исследованиях, зачастую результаты носят противоречивый характер.

Таким образом, поиск генотипических маркеров у пациентов с различной степенью тяжести акне представляет собой трудную задачу, что обусловлено многофакторным патогенезом и ролью триггерных факторов в формировании акне [13].

Приводим наше наблюдение.

Пациент *Ш.*, 18 лет. Поступил с жалобами на высыпания на коже лица и спины. Предварительный диагноз: акне, тяжелое течение.

Anamnesis morbi. Болен с 15 лет, когда впервые отметил появление высыпаний на коже лица с постепенным (примерно в течение 6–7 мес) распространением на кожу спины и груди. Лечился самостоятельно наружными препаратами (зинерит, 2% салициловый спирт) с незначительным положительным эффектом. Со слов, дерматовенерологом был назначен системный изотретиноин (название препарата, дозу и курс не помнит), однако уверен, что выполнил все рекомендации врача. В течение 1–1,5 лет отмечал ухудшение течения кожного процесса: появление глубоких узлов, сливающихся друг с другом, сопровождающихся выраженной болезненностью, формирование атрофических рубцов. Обратился за медицинской помощью к дерматовенерологу по месту жительства в МНПЦДК ДЗМ, филиал «Кутузовский». Поставлен диагноз: угри шаровидные (L 70.1) и рекомендованы комплексное клинико-лабораторное обследование и последующая терапия системным изотретиноином курсом в возрастной дозировке.

Anamnesis vitae. Хронические заболевания отрицает, аллергоанамнез не отягощен. Наследственность отягощена по онкопатологии (у отца рак гортани), по эндокринной патологии (у деда по материнской линии сахарный диабет II типа). Прием лекарственных препаратов, травмы, операции, туберкулез, ИППП и ВИЧ отрицает.

Общесоматический статус: по органам и системам без видимой патологии.

Status localis: патологический кожный процесс носит распространенный характер, является симметричным островоспалительным, с преимущественной локализацией на коже лица, груди и спины, представлен множественными открытыми и закрытыми комедонами, папулами воспалительного характера, глубокими пустулами, узлами, атрофическими рубцами. Множественные стрии на коже боковых поверхностей туловища и спины, белесоватого оттенка, шириной 0,8 см, длиной 12–15 см **(см. рисунок, а, б)**.

Данные клинико-лабораторного обследования.

Общий анализ крови: Hb 151 г/л, Ht 46,4%, эр. 5,11·10^{12}/л, MCV 90,7 фл, MCH 29,5 пг, MCHC 325 г/л, тр. 185·10^{9}/л, л. 6,3·10^{9}/л, п. 2%, с. 62%, э. 6%, б. 0, лимф. 28%, мон. 2%; СОЭ 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛТ 7 ЕД/л, АСТ 15 ЕД/л, общий билирубин 5,9 мкмоль/л, креатинин 97 мкмоль/л, мочевина 4,8 ммоль/л, глюкоза



а/a б/b

Больной *Ш.*, 18 лет, акне, тяжелое течение.
а — левая щека, б — правая щека.

Patient *Sch.*, 18 years old, acne, severe course.
a — left cheek, b — right cheek.

4,7 ммоль/л, холестерин 2,49 ммоль/л, щелочная фосфотаза 355 ЕД/л.

Микроскопия соскоба кожи: *demodex* spp. не обнаружен.

На основании жалоб, данных анамнеза, клинической характеристики кожного процесса выставлен диагноз: угри шаровидные (L 70.1).

Для уточнения роли генетических факторов в патогенезе акне тяжелого течения проведена молекулярно-генетическая диагностика методом высокопроизводительного секвенирования ДНК — секвенирование нового поколения (next-generation sequencing, NGS) в лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Геномная ДНК выделена из образцов цельной крови обследованных больных с использованием набора CellSep Advanced Kit. («DiaSorin Ireland Ltd.», Ирландия) согласно инструкции производителя.

С целью выявления популяционных частот вариантов использовали данные международного проекта gnomAD Exomes (ExAC) для вариантов в экзонах и базы gnomAD Genomes для вариантов в интронах. Оценку выявленных миссенс-вариантов осуществляли с применением компьютерной программы предсказания патогенности замен аминокислот (*SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, UMD Predictor*). Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга или прилежащих к сайту сплайсинга участках применены компьютерные программы *MutationTaster*, *Human Splicing Finder* и *NNSplice*.

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования выявлен дефект в гене *MEFV* **(см. таблицу)**.

Как видно из таблицы, в гене *MEFV* в экзоне 10 выявлен один генетический вариант в гетерозиготе: SNPs c.2084A>T, вызывающий замену аминокислоты p.(K695M). Выявленный вариант отмечен с высокой частотой в базах данных аллельных вариантов человека и описан в литературе как патогенный при семейной средиземноморской лихорадке (PMID: 16730661). С учетом совокупности признаков данная замена относится к патогенной.

При классической аутосомно-рецессивной форме семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean fever, AR, OMIM #249100) описаны гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *MEFV,* тогда как гетерозиготные мутации приводятся при аутосомно-доминантной форме семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean fever, AD, OMIM #134610). При аутосомно-рецессивном наследовании одного варианта в гене недостаточно для развития заболевания.

Обсуждение

Ген *MEFV* расположен на 16p13.3 и кодирует пирин или маренострин, который секретируется в нейтрофилах, эозинофилах и моноцитах, описанные как важный регулятор системы врожденного иммунитета. Сообщается, что под контролем гена *MEFV* осуществляется процесс ингибирования синтеза IL-1b, IL-12, INF-g [14].

Установлено, что основными фенотипическими проявлениями мутации в гене *MEFV* являются синдром наследственной периодической лихорадки и средиземноморская лихорадка. Показано, что гомозиготная мутация M694V *MEFV* определяет наиболее тяжелый в клиническом аспекте фенотип данного заболевания [15].

Приводятся единичные сведения о SNPs гена *MEFV* и их роли при ряде заболеваний. Так, 3 мутации гена *MEFV*: V726A, R761H, A744S ассоциированы с артропатией при идиопатическом рецидивирующем периодическом артрите у детей с поражением тазобедренного сустава [16].

Показано, что пирин, кодируемый геном *MEFV*, локализован в цитоскелете, цитоплазме и ядрах лейкоцитов и основная его роль реализуется в контроле воспалительных реакций. Так, пирин оказывает хемотаксическое действие на лейкоциты, обеспечивая их миграцию в очаг воспаления и обеспечивает сбалансированную иммунную реакцию. Важной составляющей функцией пирина является его рецепторная активность при воздействии патогенов. В результате данный рецептор вызывает сборку инфламмасомы, которая является мультипротеиновым комплексом воспалительного ответа. Кроме того, установлена роль пирина в апоптозе.

Установленный нами впервые дефект гена *MEFV* в виде патогенной замены SNPs у наблюдаемого пациента с торпидным течением акне, вероятно, обусловил снижение синтеза пирина, что вызвало уг-

Характеристика дефекта гена *MEFV*

Characterization of the MEFV gene defect

Ген[1]	Транскрипт	Вариант и его координаты		Экзон/интрон	Тип варианта	Зиготность	ID dbSNP, частота аллеля[2]	Клиническая значимость варианта[3]
		геном (hg38)	CDS, белок					
MEFV	NM_000243 ENST00000219596	chr16: 3243403 T>C	c.2084A>T p.(K695M) p.(Lys695Met)	Ex 10	Миссенс	Het	rs104895094 0,0053	Патогенный

Примечание. [1]Названия генов даны по HUGO Gene Nomenclature Committee; [2]при наличии приведены идентификатор варианта в базе данных dbSNP и средняя частота альтернативного аллеля по данным базы gnomAD Exomes (ExAC) для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов; [3]классификация варианта по рекомендациям American College of Medical Genetics and Genomics.

нетение или полную остановку регуляции воспалительной реакции. В результате такой блокировки регуляторного механизма, по-видимому, произошли сбой сигнальных процессов и удлинение воспалительной реакции. Это, вероятно, обусловило у данного пациента торпидное течение акне с относительной резистентностью к проводимой терапии.

Таким образом, полученные данные подтверждают сложность и многофакторность патогенеза акне с участием различных наследственных компонентов. Следовательно, важным представляется диагностика специфических генов, экспрессируемых при акне, которые могут объяснять предрасположенность к развитию дерматоза, что может явиться основой для создания новых терапевтических средств, способных модулировать экспрессию генов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Dermatological problems of the puberty. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(3):178-187.
2. Lee SE, Kim JM, Jeong SK, Choi EH, Zouboulis CC, Lee SH. Expression of Protease-Activated Receptor-2 in SZ95 Sebocytes and its Role in Sebaceous Lipogenesis, Inflammation, and Innate Immunity. *J Invest Dermatol*. 2015;135(9):2219-2227.
3. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A, Seltmann H, Patrick S, Zouboulis CC, Kemény L. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect*. 2006; 8(8):2195-2205. PMID:16797202. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.04.001
4. Szöllősi AG, Oláh A, Bíró T, Tóth BI. Recent advances in the endocrinology of the sebaceous gland. *Dermato-Endocrinology*. 2017;9(1):e1361576. https://doi.org/10.1080/19381980.2017.1361576
5. Siemens HW. Die *Vererbung in der Aetiologie der Hautkrankheiten*. In: Jadassohn J, editor. Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten. Berlin: J Springer; 1929.
6. Bataille V, Lens M, Spector TD. The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1067-1073.
7. Abecasis GR, Altshuler D, Auton A. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467(7319):1061-1073.
8. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(12):e1002822.
9. Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol*. 2018; 1793:37-49. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7_4
10. Lesurf R, Cotto KC, Wang G, Griffith M, Kasaian K, Jones SJ, Montgomery SB, Griffith OL. Open Regulatory Annotation Consortium. ORegAnno 3.0: a community-driven resource for curated regulatory annotation. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D126-32. Epub 2015 Nov 17. https://doi.org/10.1093/nar/gkv1203
11. Yang JK, Wu WJ, Qi J, He L, Zhang YP. TNF-308 G/A polymorphism and risk of acne vulgaris: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e87806. eCollection 2014. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087806
12. *Патент EP2124058 (A1), 25.11.2009.* Patent EP2124058 (A1), 25.11.2009
13. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813): 361-372.
14. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*. 2011; 34(5):755-768. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.020
15. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean Fever (FMF) Phenotype in Patients Homozygous to the MEFV M694V Mutation. *Eur J Med Genet*. 2019;62(6):103532. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.08.013
16. Salehzadeh F, Barak M, Nematdoust Haghi R. Relapsing Periodic Arthritis, Palindromic Rheumatism and MEFV Gene-Related Variants Alleles in Children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):28. https://doi.org/10.1186/s12969-019-0329-2

Поступила в редакцию 15.09.2021
Received 15.09.2021
Принята к печати 24.11.2021
Accepted 24.11.2021