

ОБЗОРИ REVIEWS

СЕРУМНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

А. Копчев и С. Монов

Клиника по ревматология, Медицински университет – София

SERUM BIOMARKERS IN PSORIATIC ARTHRITIS

A. Kopchev and S. Monov

Clinic of Rheumatology, Medical University – Sofia

Резюме:	Псориатичният артрит е хронично възпалително аутоимунно заболяване, характеризиращо се със засягане на опорно-двигателния апарат и множество извънскелетни прояви. Ангажира до една трета от пациентите с psoriasis vulgaris. Биомаркерите са важна част от клиничната практика, тъй като позволяват точна оценка на болестния процес и ефекта от терапевтична интервенция. Настоящият обзор описва потенциалните серумни биомаркери, които биха могли да се използват за разграничаването на пациентите с кожно заболяване от тези с подлежаща мускуло-скелетна патология, за проследяване на болестната активност и терапевтичния отговор, за прогноза на радиографските увреждания.
Ключови думи:	псориатичен артрит, псориазис, биомаркери, болестна активност, терапевтичен отговор
Адрес за кореспонденция:	Доц. д-р Симеон Монов, e-mail: doctor_monov@yahoo.com
Abstract:	Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by damage to the musculoskeletal system and many non-skeletal manifestations. Up to one third of patients with psoriasis vulgaris are affected. Biomarkers are an important part of clinical practice as they allow an accurate assessment of the disease process and the effect of a therapeutic intervention. This review describes the potential serum biomarkers that could be used to distinguish between patients with skin disease from those with underlying musculoskeletal pathology, to track the disease activity and therapeutic response and to be used as surrogate markers of radiographic damage.
Key words:	psoriatic arthritis, psoriasis, biomarkers, disease activity, therapeutic response
Address for correspondence:	Assoc. Prof. Simeon Monov, M.D., e-mail: doctor_monov@yahoo.com

Псориатичният артрит (Psoriatic arthritis – PsA) е хронично възпалително мускуло-скелетно заболяване, характеризиращо се със засягане на аксиалния скелет и периферните стави и извънставни прояви – псориазис, нокътно засягане, ентезит, дактилит и увеит. Предвид разнообразните прояви, оценката на естествения ход, активността, терапевтичния отговор и прогнозата на псориатичната болест са затруднени.

Откриването и внедряването на биомаркери би позволило персонализиране на поведението при пациенти със заболяване от този спектър.

Биомаркерът е биологична характеристика, която се измерва и оценява като индикатор за нормален биологичен процес, патологичен процес или фармакологичен отговор към терапевтична интервенция. Биомаркерите могат да се използват за идентифициране на болестните рискови фактори и имунопатогенезата на забо-

ляването. Идеалният биомаркер трябва да бъде специфичен, чувствителен, репродуцируем, предиктивен и точен. Изследването трябва да бъде лесно и стандартизирано. За предпочитане са биомаркери, намиращи се в достъпни за изследване проби – например урина или серум. Серумните биомаркери при PsA най-общо могат да бъдат разделени в 3 групи – такива, които различават пациентите с кожна болест (cutaneous-only psoriasis – PsC) от тези с PsA, за оценка на болестната активност, за прогноза на радиографските увреждания.

БИОМАРКЕРИ ЗА РАЗЛИЧАВАНЕ НА PsC ОТ PsA

При пациентите с PsC, посещаващи дерматологични клиници, има сравнително висока превалентност на недиагностициран PsA [1]. Това е от изключително значение, тъй като тези пациенти имат по-висока възпалителна активност и по-лошо качество на живот спрямо пациентите с кожна болест [2]. Ранната диагноза на PsA може да предотврати ставното увреждане при тях.

С-реактивен протеин. С-реактивният протеин (C-reactive protein – CRP) е острофазов реактант. До 50% от пациентите с PsA имат нормални нива на CRP и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Тестовите за високочувствителен (high-sensitivity – hs) CRP засичат стойности (< 5 mg/l), като hs-CRP е чувствителен маркер за възпаление [3]. Анализ от голямо клинично проучване с Etanercept сочи, че пациентите с PsA и тези с висок индекс на телесна маса имат по-високи нива на hsCRP спрямо пациентите с PsC [4]. Така hs-CRP би могъл да се използва за скринингов маркер сред пациентите с псориаис без затлъстяване.

Интерлевкин-6 (IL-6). IL-6 е типичен провъзпалителен цитокин. G. Alenius и сътр. установяват по-високи нива на цитокина при пациенти с PsA спрямо тези с PsC [5].

БИОМАРКЕРИ, СВЪРЗАНИ С КОСТНИЯ И ХРУЩЯЛНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ

Някои протеини, свързани с костното и хрущялното разграждане също могат да отграничат пациентите с мускулоскелетно ангажиране. Резултатите от проучване на V. Chandran и сътр., включващо 26 пациенти с PsC, 26 с PsA и 26 здрави контроли, показват, че при пациентите с PsA са налице по-високи нива на hs-CRP, osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) и отношението на C-propeptide на колаген тип II (CPII) към колагеновите фрагменти

Col2-3/4C (C2C). Авторите установяват още, че повишените стойности на RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B ligand), MMP-3 и COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) са свързани с наличието на псориаична болест [6].

MMP-3, известна още като стромелизин-1, е ензим, който играе важна роля в костната и хрущялната деструкция. Тя разгражда различни компоненти на екстрацелуларния матрикс и може да активира други металлопротеинази. В проучванията предимно при пациенти с ревматоиден артрит (rheumatoid arthritis – RA) MMP-3 се предлага като синовиален маркер за възпаление, който корелира със СУЕ, CRP и нивата на IL-6 [7].

OPG, или т. нар. инхибиторен фактор на остеоκластогенезата, е член 11B от суперфамилията на рецепторите за TNF. Той блокира диференциацията на остеоластните прекурсори и потенциално може да служи като маркер за периостит и ново костно формиране, което е уникална черта на PsA спрямо останалите възпалителни артрити, не принадлежащи към групата на спондилоартропатиите (напр. RA, подагра). J. Grisar и сътр. (2002) установяват в свое проучване повишени нива на OPG при пациенти с PsA [8].

Хрущялната деструкция и ремоделиране са отличителна черта на възпалителните артропатии. Продуктите, свързани с този процес, се освобождават в серума, като по този начин могат да служат като биомаркери на артритите. Ставният хрущял се състои от фибриларна мрежа на базата на колаген тип II, свързан с агрекан – вид протеогликан [9]. При разграждането на колаген тип II от колагеназите се генерират неоепитопите Col2-3/4 long mono (C2C) и Col2-3/4 short mono (C1-C2). В същото време хондроцитите усилват синтеза на проколаген – CPII. Отношението CPII/C2C отразява баланса между синтеза на колаген тип II и неговото разграждане. Този баланс е по-информативен от самостоятелните стойности на двата биомаркера и корелира с CRP [10, 11].

Хрущялният олигомерен матриксен протеин (COMP) е известен още като тромбопластин 5. Участва във формирането на колаген тип I и II фибрили, свързва се с агрекана – основен компонент на хрущялния матрикс. COMP се счита за маркер на хрущялното разрушаване. Освен в хрущяла, протеинът е идентифициран в лигаменти, менискус, сухожилия, остеоласти, съдова гладка мускулатура [12]. Важно е да се отбележи, че и дермалните фибробласти експресират COMP, което може да обясни резултатите на G. Dodge и сътр. [13].

RANKL, като протеин от суперсемејството на tumor necrosis factor (TNF) участва в костното ремоделиране и играе ключова роля в патогенезата

при възпалителните ставни заболявания, водещи до костна загуба – ерозивни промени [14].

СЕРУМНИ БИОМАРКЕРИ ЗА БОЛЕСТНА АКТИВНОСТ

Ангиогенезата играе централна роля в развитието на псориаичната болест. Съдови нарушения се установяват както в псориаичните плаки, така и в синовиалната мембрана. Най-специфичният ангиогенен цитокин за ендотелните клетки, който играе важна роля за тяхната структура и функция, е съдовият ендотелен растежен фактор – vascular endothelial growth factor (VEGF). Установена е свързана експресия на VEGF както в кожните плаки, така и в серума на пациенти с psoriasis vulgaris, като нивата му корелират с болестната активност. При болните с PsA съществува тясна връзка между повишените нива на VEGF в синовиалната течност и синовиалната съдова морфология [15-18]. Проучванията относно серумните нива на VEGF при PsA са оскъдни, но повечето съобщават повишени нива на цитокина [19, 20].

A. Fink и сътр. изследват нивата на VEGF при пациенти с активен PsA (14 пациенти), неактивен PsA (14 пациенти) и здрави контроли (9 участници) и установяват, че пациентите с активен PsA имат значително по-високи стойности на VEGF спрямо неактивните пациенти и здравите контроли. Нивата на цитокина са сравними между пациентите в последните две групи. VEGF корелира позитивно със СУЕ, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Psoriatic Area Severity Index (PASI) и оценката на болестта по визуална аналогова скала (VAS) [21].

Нивата на MMP-3 също имат връзка с болестната активност, като рандомизирано плацебо-контролирано проучване на A. van Kuijk и сътр. сочи намаляване стойностите на този протеин след четириседмична терапия с Adalimumab. Авторите установяват и покачване на серумните нива на протеина Melanoma Inhibitory Activity (MIA). MIA е маркер на хондроцитния анаболизъм и е потиснат при изразена провъзпалителна активност. Получените резултати дават основание на авторите да направят обобщението, че MMP3 и MIA, заедно с други биомаркери, могат да бъдат използвани за оценка както на болестната активност, така и за различаване на активна от неактивна терапевтична интервенция [22, 23].

Проучване на E. Sauza и сътр. сочи намаляване на серумните нива на COMP при 9 пациенти с PsA, лекувани с Infliximab в продължение на 6 седмици [24]. M. Skoumal и сътр. също откри-

ват повишени нива на COMP при пациентите с PsA. Авторите установяват и корелация на нивата на COMP с компонентите на възпалителния процес – СУЕ, CRP, брой оточни и брой болезнени стави. Не се установява статистически значима разлика между пациентите с PsA и PsC, което се обяснява с факта, че COMP се експресира и от дермалните фибробласти [25].

Изследване на A. Mastroianni и сътр. открива и други потенциални биомаркери за болестна активност при пациенти с PsA. Изследвани са 20 пациенти с PsA, при които е провеждано лечение с Infliximab в продължение на 30-42 седмици. Отчетените резултати показват понижаване както на серумните нива на VEGF, IL-6, така и на фибробластния растежен фактор (fibroblast growth factors – FGF) и E-селектина [26].

Австрийски мултицентров екип установява връзка между серумните нива на С3 компонента от системата на комплемента и Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS), оценката на пациента и оценката на лекаря за болестта, броя оточни стави, кожното засягане, нивата на СУЕ, CRP и физикалния компонент на въпросника Short Form 36 (SF-36) [27]. Подобни резултати отчитат M. Chimenti и сътр., които проследяват 55 подлежащи на анти-TNF терапия пациенти с PsA в рамките на 22 седмици. Получените нива на комплемента при тези пациенти са сравнени с тези при 30 здрави контроли. Резултатите показват, че базовите нива на С3 и С4 са значително по-високи спрямо тези на контролите, като в хода на анти-TNF терапията намаляват до нормални [28].

БИОМАРКЕРИ ЗА РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ

Радиографската прогресия при PsA настъпва по-бавно от тази при RA. Анализ на северноамериканския регистър CORONA сочи намалена превалентност на ерозии при PsA в сравнение с RA. В кохорта от пациенти с ранен PsA (давност на заболяването < 2 г.) при 27% се установяват ерозии. Този процент нараснал до 47% на втората година. Периостит е установен само при 19% в началото и при 29% на втората година [29].

В проучване на A. Anandarajah и сътр. при пациенти, лекувани с Etanercept, се установява намаляване на остеокластните прекурсори в хода на лечението. Не е намерена връзка между наличието и нивата на тези прекурсори и големината на зоните на костномозъчен едем на магнитнорезонансна томография [30].

N. Dalbeth и сътр. докладват за повишени нива на Dickkopf-свързан протеин-1 и стимули-

рац макрофагеалната колония фактор (M-CSF) при пациенти с псориаизис спрямо контроли. Нивата на M-CSF и RANKL са свързани с наличието на ерозии, стесняване на ставната междина и остеопороза [31].

Костната алкална фосфатаза също би могла да има роля като биомаркер при оценка на радиографското увреждане. Изследване на С. Ng и сътр. при пациенти с PsA и RA, започващи терапия с анти-TNF препарат, установява, че както преди, така и след терапията, нивата на костната алкална фосфатаза са повишени. Данните дават основание да се предположи, че при тези пациенти деструктивните промени са съпроводени с ново костно формиране [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серумните биомаркери при PsA биха могли да бъдат използвани като лесен и достъпен инструмент, наред с клиничните и образните изследвания, за скриниране на пациентите с псориаизис вулгарис за PsA/артропатия, за оценка на болестната активност и терапевтичния отговор, както и за прогноза на радиографските резултати. Тъй като голяма част са свързани директно с патологичните процеси при псориаичната болест, могат да бъдат използвани за тестване на нови лекарствени молекули.

Библиография

1. Radtke M, Reich K, Blome C et al. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: Results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23:683-691.
2. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009; 160:1040-1047.
3. Ridker P, Morrow D. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin*, 2003; 21:315-325.
4. Strober, B, Teller C, Yamauchi P et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*, 2008; 159:322-330.
5. Alenius G, Eriksson C, Rantapaa S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha – Markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*, 2009; 27:120-123.
6. Chandran V, Cook R, Edwin J et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology*, 2010; 49:1399-1405.
7. Ribbens C, Porras M, Franchimont N et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61:161-166.
8. Grisar J, Bernecker P, Aringer M et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol*, 2002; 29:1430-1436.
9. Poole A. Biochemical/immunochemical biomarkers of osteoarthritis: utility for prediction of incident or progressive osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003; 29:803-818.
10. Poole A, Koopman W. Cartilage in health and disease. – In: *Arthritis and Allied Conditions: a Textbook of Rheumatology*, 2001, 14th ed., Philadelphia Lippincott, Williams & Wilkins, 226-284.
11. Kim, T, Stone M, Payne U et al. Cartilage biomarkers in ankylosing spondylitis: relationship to clinical variables and treatment response. *Arthritis Rheum*, 2005; 52:885-891.
12. Tseng S, Reddi A, Di Cesare P. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A Biomarker of Arthritis. *Biomark Insights*. 2009; 4:33-44.
13. Dodge G, Hawkins D, Boesler E et al. Production of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) by cultured human dermal and synovial fibroblasts. *Osteoarthr Cartil*, 1998; 6:435-440.
14. Leibbrandt A, Penninger J. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1143:123-150.
15. Detmar M, Brown L, Claffey K et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptor in psoriasis. *J Exp Med*, 1994; 180:1141-1146.
16. Reece R, Canete J, Parsons W et al. Distinct vascular patterns in the synovitis in psoriatic, reactive and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1999; 42:1481-1485.
17. Espinoza L, Vasey F, Espinoza C et al. Vascular changes in psoriatic synovium: a light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum*, 1982; 25:677-684.
18. Fearon U, Griosios K, Fraser A et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*, 2003; 30:260-8.
19. Drouart M, Saas P, Billot M et al. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol*, 2003; 132:158-62.
20. Ballara S, Taylor PC, Reusch P et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*, 2001; 44:2055-64.
21. Fink AM, Cauza E, Hassfeld W et al. Vascular endothelial growth factor in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25: 305-308.
22. van Kuijk AW, DeGroot J, Koeman RC et al. Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: Effects of adalimumab versus placebo. *PLoS One*, 2010; 5(9) pii:e12556.
23. Vandooren B, Cantaert T, van Lierop MJ et al. Melanoma Inhibitory Activity, a biomarker related to chondrocyte anabolism, is reversibly suppressed by proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68(6):1044-50.
24. Skoumal M, Haberhauer G, Fink A et al. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with psoriasis vulgaris: a marker for unknown peripheral joint involvement? *Clin Exp Rheumatol*, 2008; 26:1087-90.
25. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Frischmuth K et al. Short-term infliximab therapy improves symptoms of psoriatic arthritis and decreases concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. *J Clin Pharm Ther*, 2006; 31:149-52.
26. Mastroianni, A, Minutilli E, Mussi A et al. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*, 2005; 153, (3), 531-536.

27. Kerschbaumer, A, Fenzl K, Weber M et al. Serum Complement C3 Component As a Potential Disease Activity Marker in Psoriatic Arthritis; 2016 ACR/ARHP Annual Meeting; Abstract number: 1677.
28. Chimenti MS, Perricone C, Graceffa D et al. Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of antiTNF treatment. Clin Exp Rheumatol, 2012; 30:23-30.
29. Reddy SM, Anandarajah AP, Fisher MC et al. Comparative analysis of disease activity measures, use of biologic agents, body mass index, radiographic features, and bone density in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis patients followed in a large U.S. disease registry. J Rheumatol, 2010; 37:2566-72.
30. Anandarajah AP, Schwarz EM, Totterman S et al. The effect of etanercept on osteoclast precursor frequency and enhancing bone marrow oedema in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis, 2008; 67:296-301.
31. Dalbeth N, Pool B, Smith T et al. Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: Implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. Arthritis Res Ther, 2010; 12:R164.
32. Ng CT, Gibbs A, Murray B et al. Bone biomarkers and bone density measurements in patients with inflammatory arthritis prior to and following anti-TNF therapy [abstract]. Arthritis Rheum, 2008; 58 Suppl:S56.

Постъпил за печат на 5 април 2017 г.

 МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

(02) 952-23-93, (02) 952-16-45, (02) 952-05-09, (02) 952-59-20; <http://www.mu-sofia.bg>

Периодични издания, реферирани в чужди БД

Заглавие	Обработка се във:	Уеб страница
1. Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	– Scopus – CABI: Global Health Database – Open Access	http://www.medun.acad.bg/cmb_html/AMB/index.html
2. Медицински преглед (международна редколегия)	– CABI: Global Health Database	http://www.medun.acad.bg/cmb_html/mpreg/index_bg.html
3. Обща медицина (международна редколегия)	– Scopus – EMBASE Excerpta Medica	http://www.medun.acad.bg/cmb_html/Obsta_Medicina/index.htm
4. Сестринско дело	– CABI: Global Health Database	http://www.medun.acad.bg/cmb_html/Sestrinsko_delo/index.html
5. Сърдечно-съдови заболявания (международна редколегия)	– CABI: Global Health Database	http://www.medun.acad.bg/cmb_html/SSZ/index.htm

ОТ СПИСАНИЯТА НА Дружествата, издавани от ЦМБ:

- Българска кардиология – EMBASE/ExcerptaMedicaDatabase
- Нефрология, диализа и трансплантация – EMBASE/ExcerptaMedicaDatabase
- Ревматология – EMBASE/ExcerptaMedicaDatabase