

ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ СИГНАЛЬНИМИ ШЛЯХАМИ, ПРИ ЮВЕНІЛЬНОМУ ІДІОПАТИЧНОМУ АРТРИТІ

О.М. МУКВІЧ¹, Г.Д. ТЕЛЕГЕЄВ², А.М. МАЦКЕВИЧ¹, А.М. ГІЛЬФАНОВА³

¹ ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. Лук'янової О.М. НАМН України», Київ

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ

³ Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика,

E-mail: olena.mukvich@gmail.com, g.d.telegeev@imbg.org.ua, matskevych90@gmail.com, anna_scherban@ukr.net

Метою дослідження було визначення змін нуклеотидної послідовності в генах, які асоціюються з активацією внутрішньоклітинних сигнальних молекул та ризиком ініціації аутоімунної дисрегуляції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА). Високопродуктивне панельне екзомне секвенування (NGS) проводилось на апараті Illumina's HiSeq (США) у 36 дітей з діагнозом ЮІА. Виявлені зміни нуклеотидної послідовності у генах *CASP10*, *CASP8*, *IL7R*, *IL10RA*, *IL12RB1*, *IL21R*, *MYD88*, *NFKB2*, *STAT5B*, *JAK3*, *IRAK4*, *UNC13D* у 13 (36,11 %) пацієнтів, з них 7 (53,8 %) дітей мали зміни нуклеотидної послідовності у генах, що асоціюються з аутозапальними синдромами (*NOD2*, *NLRP12*, *MEFV*, *ADA2*, *PSTPIP1*). *HLA-B27* позитивними були 7 (53,8 %) пацієнтів, які мали зміни в генах аутоімунітету, тоді як у дітей без змін в цих генах, – лише 2 (8,6 %) хворих, що вказує на асоціативність між *HLA* та групою обраних генів [ВШ = 12,25 (ДІ 1.99-75.19)]. Таким чином, у 36,11 % хворих з фенотипом ЮІА визначено локуси ризику в генах *CASP10*, *CASP8*, *IL7R*, *IL10RA*, *IL12RB1*, *IL21R*, *MYD88*, *NFKB2*, *STAT5B*, *JAK3*, *IRAK4*, *UNC13D*, які асоціюються з активацією внутрішньоклітинних сигнальних молекул та ініціацією аутоімунної дисрегуляції. Хворі з ЮІА, які мали зміни нуклеотидної послідовності в генах аутоімунітету, достовірно частіше мали мутації і в генах аутозапалення, що вказує на можливість змішаного фенотипу аутоімунно-аутозапального перекриття у окремих індивідуумів. Дослідження підтверджує значення варіативних змін в генах внутрішньоклітинних «сигнальних» шляхів *NF-κB*, *JAK/STAT* у виникненні ЮІА, що може бути інформативним для майбутніх терапевтичних стратегій при виборі цілеспрямованої персоналізованої терапевтичної тактики.

Ключові слова: діти, ювенільний ідіопатичний артрит, гени, внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, аутоімунітет, аутозапалення, панельне екзомне секвенування.

Вступ. Під терміном «ювенільний ідіопатичний артрит» (ЮІА) визначають гетерогенну

патологію з невизначеними причино-значимими факторами і прогнозом, в основі якої лежить дисфункція імунної системи з формуванням аутоімунних реакцій (Ringold et al, 2019). Відсутність єдиного погляду на етіологію та патогенез захворювання, недостатня доведеність тригерних факторів та різноманітність клінічної симптоматики визначає часту можливість ідентифікації діагнозу після виключення інших відомих причин артриту та переважно класифікується на основі клінічних фенотипів. Досить часто при клінічній симптоматиці ЮІА лабораторні біомаркери захворювання бувають від'ємними, сучасні генно-інженерні біологічні методи лікування мають часткову ефективність, стійка ремісія досягається нечасто і вимагає постійної фармакологічної підтримки, а механізми молекулярної ремісії і здатності відновити імунологічну толерантність залишаються недоведеними. Відсутні також достовірні прогностичні маркери терапевтичної відповіді та прогнозу.

За сучасними класифікаційними критеріями ЮІА поділяють на 7 категорій, які базуються на кількості залучених суглобів, наявності або відсутності позасуглобових проявів та додаткових маркерів (ревматоїдний фактор, *HLA-B27*) (ILAR). На ювенільні артрити страждає приблизно 1 дитина із 1000, при цьому 50,0 % дітей – на олігоартрит (ураження 4 або менше суглобів), 40,0 % – поліартрит (ураження 5 і більше суглобів) і близько 10,0 % мають ознаки системного запалення (системний артрит) (ACR, 2019).

Зміни нуклеотидної послідовності в генах, які асоціюються з дисрегуляцією вроджених та адаптивних імунних реакцій, розглядаються як можливі тригери порушення толерантності до власних тканин з розвитком імунозапальної відповіді – асептичного запального процесу

за відсутності відомого пускового механізму (Hartstein Salim, Xavier, 2014). Аутоімунні та аутозапальні процеси часто мають подібні клінічні прояви зі значним перекриттям задіяних молекулярних шляхів (Arakelyan, 2017; Ciccarelli, 2014).

Більшість ревматичних захворювань (P3) розглядаються, як полігенні захворювання. В останньому дослідженні GWAS (genome-wide association study – загальногеномне дослідження асоціацій) на підставі даних 29 880 пацієнтів з ревматоїдним артритом виявлено 377 генів-кандидатів в 100 локусах ризику, які беруть участь у багатьох аспектах імунної регуляції та підвищують ризик розвитку аутоімунних захворювань. Поліморфізм цих генів вносить свою частку у загальний ризик розвитку захворювання, однак більше 50,0 % генетичного ризику для ЮІА залишається невідомим ().

В останні роки відзначається підвищення наукового інтересу до генів ключових внутрішньоклітинних компонентів сигнальних каскадів цитокінів: сімейства JAK, які ініціюють активність сигнального шляху JAK – STAT; родини цистеїнових протеаз – каспаз (CASP); центрального активатора генів, що беруть участь у регуляції запальних процесів та імунних функцій комплексу NFκB; генів, які рекрутують кінази (IRAK4, MyD88) в мультимолекулярних комплексах Толл-подібних рецепторів та ін.

Ключовим компонентом регуляції імунітету і гемопоезу є сигнальна система JAK-STAT, через яку опосередковуються ефекти численних цитокінів (Pagnini, 2021).

Основними компонентами сигнального каскаду JAK – STAT є: чотири кінази JAK (JAK1-3, Тирозинкіназа TYK2 і сім представників сімейства STAT (STAT1-6, включаючи гомологи STAT5a і STAT5b), які передають сигнали від численних рецепторів цитокінів і факторів росту (Harigai M, Honda S, 2020; Karjalainen, 2020).

Внутрішньоклітинний сигнальний шлях опосередковує відповідь клітини на стимули навколишнього середовища шляхом проведення і посилення сигналів з рецепторів клітинної мембрани. Блокування «сигнальної мережі» може призводити до зниження продукції цитокінів та інших запальних медіаторів.

Представляє інтерес визначення поліморфізму генів, які асоціюються з активацією внутрішньоклітинних сигнальних молекул та ризиком ініціації аутоімунних реакцій, у дітей з різними фенотипами ЮІА, що може слугувати підґрунтям для оптимізації терапевтичних заходів у такої категорії пацієнтів.

Мета роботи: визначити зміни нуклеотидної послідовності в генах, які асоціюються з активацією внутрішньоклітинних сигнальних молекул та ризиком ініціації аутоімунної дисрегуляції у хворих на ЮІА.

Матеріали та методи. Дослідження проведені у 36 дітей з діагнозом ЮІА віком від 1 до 17 років (16 хлопчиків, 20 дівчат), що спостерігались у відділенні дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», середня тривалість хвороби складала $(4,3 \pm 3,3)$ років. Діагноз ЮІА встановлено згідно критеріям Всесвітньої ліги ревматологічних асоціацій (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) (Petty, 2004).

Пацієнти стратифіковані за клінічними субтипами ЮІА: з олігоартритом – 15 (41,6 %) поліартритом – 11 (30,5 %), системним артритом – 10 (27,7 %). Позитивними по антинуклеарному фактору (АНФ+) були 21 (58,3 %) дітей, у 2 (5,5 %) пацієнтів діагностовано селективний імунодефіцит IgA (табл. 1). Позитивними по HLA-B27-антигену були 9 (25,0 %) дітей, з переднім увеїтом (ЮІА-увеїт) – 2 (5,5 %), двоє дітей позитивні по ревматоїдному фактору (РФ), жодна дитина не мала антитіл до цитрулінового віментину (А-ССР). В дебюті захворювання 21 (58,3 %) дітей демонстрували високу активність патологічного процесу (JADAS 19,54).

Для проведення панельного екзомного секвенування виконано забір злушеного епітелію ротової порожнини у пробірку Saliva Collection Kit Oragene™ (DNA Genotek Inc. 3000-500 Palladium Drive Ottawa, ON, Canada K2V 1C2). Високопродуктивне панельне екзомне секвенування (NGS) нового покоління, яке базується на розшифровці фрагментів молекули ДНК, проводилось на апараті Illumina's HiSeq в лабораторії Invitae (США). Досліджувались панель з 407 генів, які пов'язані зі спадковими

змiнами iмунної системи, в тому числі генів, асоційованих з порушенням внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що можуть бути тригерами аутоiмунних процесів (CASP10, CASP8, IL7R, IL10RA, IL12RB1, IL21R, MYD88, NFKB2, STAT5B, JAK3, IRAK4, UNC13D).

Цільовому збагаченню піддавались кодуючі послідовності генів, які асоційовані з адаптивними iмунними реакціями: Кожна зміна нуклеотидної послідовності секвенувалась за Сегнером. Генетичні зміни перевірені та розшифровані в генетичній базі даних ExAC.

Використано статистичні методи для оцінки різниці між групами за нормального розподілу використовували t-критерій Ст'юдента. Оцінювали відношення шансів (ВШ), довірчі інтервали (95 % ДІ), достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати. При клінічному фенотипі ЮІА у 13 (36,11 %) пацієнтів виявлені зміни нуклеотидної послідовності у генах *CASP10*, *CASP8*, *IL7R*, *IL10RA*, *IL12RB1*, *IL21R*, *MYD88*, *NFKB2*, *STAT5B*, *JAK3*, *IRAK4*, *UNC13D*, з них 5 дітей мали по 2–3 мутації в цих генах (табл. 2).

У 7 (53,8 %) з цих пацієнтів мали зміни нуклеотидної послідовності у генах, що асоціюються з аутозапальними синдромами (NOD2, NLRP12, MEFV, ADA2, PSTPIP1).

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів з ЮІА

Показник	Значення показника
Кількість пацієнтів, абс.ч.	36
Вік, роки Ме	9 (1–17)
Тривалість хвороби, роки	(4,3 ± 3,3)
Стать (хлопчики/дівчата), абс.ч.	16/20
Субтипи ЮІА, абс.ч. (%):	
ЮІА-олігоартрит	15 (41,6)
ЮІА-поліартрит	11 (30,5)
ЮІА-системний	10 (27,7)
АНФ (+), абс.ч. (%)	21 (58,3)
АНФ (–), абс.ч. (%)	15 (41,6)
HLA-B27 (+), абс.ч. (%)	9 (25)
HLA-B27 (–), абс.ч. (%)	27 (75)

Примітка. Ме – медіана, років; АНФ – антинуклеарний фактор; HLA-B27 – Антиген B27 лейкоцитів людини.

У більшості дітей 7 (53,8 %) виявлено гетерозиготні зміни в генах, що кодуєть білки інтерлейкінів (IL). Так, гетерозиготна зміна послідовності IL7R Exon 3, с.355A>T (p.Lys119*) створює передчасний трансляційний сигнал зупинки (p.Lys119*) у гені IL7R. Очікується, що це призведе до відсутності або порушення роботи білкового продукту. Даний варіант на теперішній час відсутній у базах даних в популяції (ExAC), однак, відомо, що варіанти втрати функції в IL7R є патогенними (Felgentreff, 2011; Leiding JW, 2015).

Відомо, що гени IL-7 та IL-7R активують три основні внутрішньоклітинні шляхи: STAT5, PI3K/Akt/mTOR та MEK/Erk. Білок, кодований геном *IL10RA*, є рецептором інтерлейкіну 10 та пов'язаний з рецепторами інтерферону. Він опосередковує імуносупресивний сигнал інтерлейкіну 10, тим самим, пригнічує синтез прозапальних цитокінів. *IL10RA* сприяє виживанню мієлоїдних клітин-попередників через субстрат-2/PI 3-кіназу/АКТ рецептора інсуліну. Активація цього рецептора призводить до фосфорилування тирозину кіназ JAK1 та TYK2 (Oliveira, 2019).

Виявлена гетерозиготна зміна послідовності, що замінює пролін лейцином у кодоні 295 білка IL10RA (p.Pro295Leu) – *IL10RA* Exon 7, с.884C>T (p.Pro295Leu).

Цей варіант спостерігався на протилежній хромосомі від патогенного варіанту у особи, ураженої запальним захворюванням кишечника (ЗЗК), що узгоджується з аутосомно-рецесивним успадкуванням і визначає можливість сприянню захворюванню. Однак, у кількох видів ссавців зустрічається залишок амінокислоти лейцину, що може свідчити про відсутність її негативного впливу на функцію білка (MedGen UID: 442630). На даний час варіант внесений у генетичну базу даних (rs56143179, ExAC 0,2 % в європеїдній популяції) як варіант невизначеного значення.

Для аналізу патогенності використані спеціальні біоінформативні модулі SIFT, алгоритм якого заснований на аналізі вирівнювань залежно від нуклеотидного оточення варіанту; PolyPhen-2, який ґрунтується на оцінці патогенності амінокислотних замінів; Align-GVGD, що вимірює ступінь біохімічної варіації між амінокислотами, знайденими в даній позиції

в множинному вирівнюванні послідовностей, за даними яких варіант розглядається як доброякісний.

Зміна послідовності, що замінює ізолейцин валіном у кодоні 238 білка IL10RA (p.Ile238Val), – IL10RA, Exon 6, c.712A>G (p.Ile238Val), гетерозиготна. Залишок ізолейцину консервується помірно і існує невелика фізико-хімічна відмінність між ізолейцином та валіном. Такий варіант присутній у базах даних населення європеїдної раси (rs200227183, ExAC 0,02 % популяційна частота серед європеїдної раси), а в літературі не повідомляється про асоційовані з порушенням функції, пов'язані з IL10RA. За даними аналізу патогенності SIFT, PolyPhen-2, Align-GVGD: варіант розглядається як доброякісний. Залишок амінокислоти валіну зустрічається у багатьох видів ссавців і може свідчити про те, що ця зміна не впливає негативно на функцію білка.

Встановлена зміна послідовності замінює аланін валіном у кодоні 44 білка IL12RB1 (p.Ala44Val) – IL12RB1, Exon 3, c.131C>T (p.Ala44Val), гетерозигота. Залишок аланіну слабо консервується і існує невелика фізико-хімічна відмінність між аланіном і валіном. За даними аналізу патогенності SIFT, PolyPhen-2,

Align-GVGD: варіант розглядається як доброякісний. Залишок амінокислоти валіну зустрічається у багатьох видів ссавців, що свідчить про те, що ця зміна не впливає негативно на функцію білка.

Гетерозигота зміна послідовності IL12RB1, Intron 7, c.700+3A>T (Intronic) виявляється в інтрон 7 гена IL12RB1, що безпосередньо не змінює кодовану амінокислотну послідовність білка IL12RB1, але впливає на нуклеотид в межах спільного сайту зрощення інтрону. Нуклеотидні заміни в межах консенсусного місця зрощення є відносно поширеною причиною аномального зрощення (Buratti, 2007). Алгоритми, розроблені для прогнозування впливу змін послідовності на сплайсинг РНК, свідчать про те, що цей варіант може порушити консенсусний сайт зрощення, але прогноз не підтверджений опублікованими транскрипційними дослідженнями.

Варіанти змін гену IL12RB1 присутні у базах даних населення (rs781118937, ExAC 0,08 %; rs372265041, ExAC 0,04 %), а в літературі відсутні дані про їх наявність у людей із захворюванням, пов'язаним з IL12RB1.

Зміни гену IL12RB1 мають визначений вплив на захист організму від внутрішньоклі-

Таблиця 2. Варіативні зміни генів, асоційованих з адаптивними імунними реакціями

Гени	Варіант зміни	Зиготність	Класифікація змін
IL7R	c.355A>T (p.Lys119*)	Гетерозигота	Патогенний
IL10RA	c.884C>T (p.Pro295Leu)	Гетерозигота	Невизначене значення
IL10RA	c.712A>G (p.Ile238Val)	Гетерозигота	Невизначене значення
IL12RB1	c.131C>T (p.Ala44Val)	Гетерозигота	Невизначене значення
IL12RB1	c.700+3A>T (Intronic)	Гетерозигота	Невизначене значення
IL21R	c.1040C>T (p.Pro347Leu)	Гетерозигота	Невизначене значення
IL21R	c.508-7_508-6delinsAC (Intronic)	Гетерозигота	Невизначене значення
STAT5B	c.637G>T (p.Ala213Ser)	Гетерозигота	Невизначене значення
STAT3	c.365C>T (p.Ala122Val)	Гетерозигота	Невизначене значення
JAK3	c.1631T>C (p.Val544Ala)	Гетерозигота	Невизначене значення
JAK3	c.3067T>C (p.Tyr1023His)	Гетерозигота	Невизначене значення
CASP10	c.1216A>T (p.Ile406Leu)	Гетерозигота	Невизначене значення
CASP10	c.953G>A (p.Gly318Glu)	Гетерозигота	Невизначене значення
CASP8	c.1045C>T (p.Pro349Ser)	Гетерозигота	Невизначене значення
NFKB2	c.1229C>T (p.Thr410Met)	Гетерозигота	Невизначене значення
MYD88	c.502+1G>A (Splice donor)	Гетерозигота	Невизначене значення
IRAK4	c.529A>G (p.Thr177Ala)	Гетерозигота	Невизначене значення
UNC13D	c.1625C>T (p.Thr542Met)	Гетерозигота	Невизначене значення
UNC13D	c.3037G>A (p.Asp1013Asn)	Гетерозигота	Невизначене значення

тинних бактерій. За відсутності *IL12RB1* про- запальний ефект IL-12 та IL-23 не відбуває- ться, а ріст внутрішньоклітинних бактерій, включаючи мікобактерії туберкульозу не кон- тролується (Robinson, 2015). Порушення у гені *IL12RB1* асоціюються з вродженим імунде- фіцитом, повідомляється, що при деяких змі- нах можуть розвиватися ЗЗК (хвороба Крона).

Зміна послідовності IL21R, екзон 9, с.1040C>T (р.Pro347Leu) гетерозигота та замінює про- лін лейцином у кодоні 347 білка IL21R (р.Pro 347Leu). Залишок проліну консервується помі- рно і існує невелика фізико-хімічна різниця між проліном і лейцином. За даними аналізу патогенності SIFT, PolyPhen-2, Align-GVGD: варіант розглядається як доброякісний. Зали- шок амінокислоти лейцину зустрічається у кількох видів ссавців, що свідчить про те, що ця зміна не впливає негативно на функцію білка.

Зміна послідовності IL21R, Intron 5, с.508-7_508-6delinsAC (Intronic), гетерозиготна і по- трапляє в інтрон 5 гена IL21R, безпосередньо не змінюючи кодовану амінокислотну послі- довність білка IL21R. Алгоритми, розроблені для прогнозування впливу змін послідовності на сплайсинг РНК, свідчать, що даний варіант може порушити консенсусний сайт зрощення.

Блок, кодований геном *IL21R* [с.1040C>T (р.Pro347Leu)], [с.508-7_508-6delinsAC], є ре- цептором IL21, належить до цитокінових ре- цепторів типу I, що утворює гетеродимерний рецепторний комплекс із загальним гамма- ланцюгом, рецепторну субодиницю, якого та- кож ділять рецептори інтерлейкінів 2, 4, 7, 9 та 15. Цей рецептор трансдукує сигнал, що сти- мулює ріст IL21, і є важливим для проліфе- рації та диференціації Т-, В-лімфоцитів та при- родних кілерів (NK). Зв'язування ліганду цього рецептора призводить до активації внутріш- ньоклітинних сигнальних молекул, вклю- чаючи JAK1, JAK3, STAT1 і STAT3 (database ExAC).

Таким чином, наразі недостатньо даних для визначення ролі варіативних змін IL10RA, IL12RB1, IL21R у захворюваннях, пов'язаних з цими інтерлейкінами, прогнози не підтвер- жені опублікованими функціональними дослід- женнями, а їх клінічна значимість невизначена.

Варіативні зміни в інших генах, які можуть мати вплив на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи JAK-STAT виявлені у 5 (38,46 %).

Гетерозиготна зміна послідовності *STAT5B*, Exon 6, с.637G>T (р.Ala213Ser), що замінює аланін серином у кодоні 213 білка, – *STAT5B* (р.Ala213Ser), має невизначене значення. За- лишок аланіну консервується помірно і існує незначна фізико-хімічна різниця між алані- ном і серином.

При гетерозиготній зміні в гені *STAT3*, Exon 4, с.365C>T (р.Ala122Val) виникає зміна ала- нін валіном у кодоні 122 білка *STAT3* (р.Ala122Val). Залишок аланіну помірно кон- сервується, і існує невелика фізико-хімічна відмінність між аланіном і валіном.

Значення гетерозиготної зміни в *JAK3*, Exon 12, с.1631T>C (р.Val544Ala) також не визна- чене. Ця зміна послідовності замінює валін на аланін у кодоні 544 білка *JAK3* (р.Val544Ala), валіновий залишок слабо консервується, і і- снує невелика фізико-хімічна відмінність між валіном та аланіном. Двоє дітей мали гете- розиготні зміни у *JAK3*, Exon 22, с.3067T>C (р.Tyr1023His). Ця зміна послідовності замі- нює тирозин на гістидин у кодоні 1023 білка *JAK3* (р.Tyr1023His). Залишок тирозину є ви- сококонсервативним і існує помірна фізико- хімічна різниця між тирозином та гістидином.

Отже, частотні дані для виявлених варіа- тивних змін *STAT5B* та *JAK3* в базах ExAC вважаються недостатніми та не повідомляєть- ся про осіб із станами, пов'язаними з мута- ціями в цих генах. Алгоритми, які розроблені для прогнозування впливу змін на структуру та функцію білка (SIFT, PolyPhen-2, Align- GVGD), свідчать, що ці варіанти, ймовірно, допустимі, але прогнози не були підтвержені опублікованими функціональними досліджен- нями та їх клінічне значення невизначене. Та- ким чином, на сьогодні даних недостатньо для визначення ролі цих варіантів у захворюванні.

Представляють інтерес зміни нуклеотидної послідовності в генах родини цистеїнових про- теаз – каспаз (*CASP10*, *CASP8*), які відіграють важливу роль у процесах апоптозу, некрозу та запалення.

У трьох (23,07 %) дітей встановлені гете- розиготні зміни *CASP10*, Exon 9, с.1216A>T (р.Ple406Leu), що замінює ізолейцин на лей- цин у кодоні 406 білка *CASP10* (р.Ple406Leu). Залишок ізолейцину помірно консервується, існує невелика фізико-хімічна відмінність між

ізолейцином та лейцином. Визначений варіант присутній у популяційних базах даних (rs80358239, ExAC 1,5 %) і має кількість алелів вищу, ніж очікувалося для патогенного варіанту (Kobayashi, 2017), та був зареєстрований у чотирьох представників однієї родини, з яких двоє страждали на аутоімунний лімфопроліферативний синдром (АЛПС) (Zhu, 2006), а два інші – були безсимптомними, мали лімфаденопатію, підвищену кількість периферійних подвійних негативних Т-клітин (ДНТ) та зменшували апоптоз Т-клітин *in vitro*. Цей варіант також спостерігався у інших неспорідних особин з ALPS (Zhu, 2006; Tripodi, 2016). ClinVar містить запис даного варіанту (ідентифікатор варіанта: 333435). В експериментальному дослідженні показало, що подібні варіації погіршують апоптоз домінантно негативно.

При гетерозиготній мутації гену CASP10, Exon 9, с.953G>A (р.Gly318Glu) замінюється гліцин на глутамінову кислоту в кодоні 318 білка CASP10 (р.Gly318Glu). Залишок гліцину є висококонсервативним, і існує невелика фізико-хімічна різниця між гліцином та глутаміною кислотою.

При гетерозиготній мутації CASP8 Exon 9, с.1045C>T (р.Pro349Ser) виникає зміна послідовності пролін серином у кодоні 349 білка CASP8 (р.Pro349Ser). Залишок проліну помірно консервується і існує невелика фізико-хімічна різниця між проліном і серином.

Отже, виявлені варіативні зміни CASP8, CASP10 присутні у базах даних населення (rs138931498, ExAC 0,07 %), але не існує чіткого зв'язку з захворюваннями, пов'язаними з цими генами. Виявлені заміни амінокислот зустрічаються у кількох видів ссавців, що свідчить про те, що ці зміни можуть не впливати негативно на функцію білка. За відсутності коргортних досліджень контролю випадків та/або додаткових функціональних даних ці прогнози не були підтверджені опублікованими функціональними дослідженнями, і їх клінічна значимість невизначена. Отже, наявних даних наразі недостатньо для визначення ролі цих варіантів у захворюванні.

У однієї дитини з фенотипом ЮІА виявлена нуклеотидна зміна у гені NFKB2 Exon 13, с.1229C>T (р.Thr410Met), гетерозигота. Ця зміна послідовності замінює треонін метіоні-

ном у кодоні 410 білка NFKB2 (р.Thr410Met). Залишок треоніну зберігається слабо, і існує невелика фізико-хімічна різниця між треоніном та метіоніном. Частотні дані для цього варіанту в базах даних вважаються ненадійними, оскільки показники вказують на недостатнє охоплення цієї позиції в базі даних ExAC. Варіант не був зареєстрований в літературі у осіб із захворюваннями, пов'язаними з NFKB2.

У двох (15,3 %) пацієнтів виявлені мутації в генах, які рекрутують кінази IRAK4 та MyD88 в мультимолекулярних комплексах Толл-подібних рецепторів TLR4: MYD88 Int-ron 2, с.502+1G>A (Splice donor), гетерозиготний, ймовірно патогенний. Після активації TLR внутрішньоклітинні домени рецепторів Toll/інтерлейкіну-1 димерів TLR ініціюють олігомеризацію мультипротеїнової сигнальної платформи, що включає первинну відповідь місцевої диференціації 88 (MyD88) та членів сімейства кіназ, пов'язаних з рецепторами інтерлейкіну-1 (IRAK). Утворення цього комплексу ініціює шляхи передачі сигналу, що призводить до активації факторів транскрипції та продукування запальних цитокінів.

Визначена зміна послідовності впливає на сайт донорського сплайсингу в інтроні 2 гена MYD88. Очікується, що це порушить зрощення РНК. Варіанти, які порушують ділянку донорського або акцепторного сплайсингу, як правило, призводять до втрати білкової функції (Baralle, 2004), а варіанти втрати функції в MYD88 відомі як патогенні (Conway, 2010). Цей варіант відсутній у базах даних населення (ExAC без частоти) та не повідомляється про його наявність у осіб із станами, пов'язаними з MYD88.

Мутація гену IRAK4, Exon 5, с.529A>G (р.Thr177Ala) гетерозиготна зміна, що замінює послідовність треонін аланіном у кодоні 177 білка IRAK4 (р.Thr177Ala). Залишок треоніну є висококонсервативним, і існує невелика фізико-хімічна відмінність між треоніном та аланіном.

Визначені варіанти MYD88 та IRAK4 присутні у популяційних базах даних (rs141209982, ExAC 0,06 %), але не зареєстровані в літературі у осіб із захворюваннями, пов'язаними з цими генами. Алгоритми, розроблені для прогнозування впливу змістовних змін на струк-

туру та функцію білка (SIFT, PolyPhen-2, Align-GVGD), свідчать про те, що ці варіанти, ймовірно, будуть патогенними, але прогнози не підтверджені функціональними дослідженнями, а їх клінічні значення не визначені.

У двох (15,3 %) пацієнтів виявлені гетерозиготні зміни у гені *UNC13D*, який приймає участь в процесі цитолізу клітин і регулюванні імунітету та часто асоціюється із системним варіантом ЮІА: *UNC13D* Exon 19, с.1625C>T (р.Thr542Met). Ця зміна послідовності замінює треонін метіоніном у кодоні 542 білка *UNC13D* (р.Thr542Met). Залишок треоніну зберігається слабо, і існує невелика фізико-хімічна різниця між треоніном та метіоніном.

Гетерозигота зміна в *UNC13D*, Exon 31, с.3037G>A (р.Asp1013Asn) призводить до заміни послідовності аспарагінової кислоти на аспарагін у кодоні 1013 білка *UNC13D* (р.Asp1013Asn). Залишок аспарагінової кислоти є висококонсервативним і існує невелика фізико-хімічна відмінність між аспарагіновою кислотою та аспарагіном.

Варіанти змін *UNC13D* присутні у популяційних базах даних (rs140837214, ExAC 0,03 %). Алгоритми, розроблені для прогнозування впливу змістовних змін на структуру та функцію білка (SIFT, PolyPhen-2, Align-GVGD), свідчать про те, що цей варіант, ймовірно, допустимий, але прогнози не підтверджені опублікованими функціональними дослідженнями та їх клінічне значення невизначене. Таким чином, наявних даних наразі недостатньо для визначення ролі цих варіантів у захворюванні.

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що всі пацієнти мали обтяжений сімейний анамнез (завмерлі вагітності, аутоімунні хвороби у родичів першого ступеня споріднення), часті бактеріальні (*Campylobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Helicobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Yersinia*) та/або вірусні інфекції протягом життя. Із даної групи 8 (61,5 %) дітей в ранньому дитинстві перенесли велику кількість вірусних та бактеріальних інфекцій (пневмонії, сепсис, ГРВІ з обструктивним синдромом, отити, халязіїми). У 9 (69,2 %) дітей обтяжений сімейний анамнез по аутоімунній патології (ревматоїдний артрит, цукровий діабет, розсіяний склероз).

У 80,0 % дітей відмічався ранній, гострий дебют суглобового синдрому (в перші 3–4 ро-

ки життя) з високим ступенем активності та/або з частими рецидивами, що потребувало посилення протизапальної дії та призначення глюкокортикоїдів (ГК), 2 дітей отримували по державній програмі ГІБТ (генно-інженерна біологічна терапія), а 9 (69,2 %) – потребували вирішення питання про призначення ГІБТ. Більшість дітей основної групи були HLA-B27 позитивними [ВШ = 12,25, ДІ (1,99–75,19), $p \leq 0,05$], що підтверджує його важливу роль в формуванні аутоімунних реакцій.

Зміни нуклеотидної послідовності в генах *CASP10*, *IL7R*, *IL10RA*, *IL12RB1*, *JAK3*, *CASP8*, *UNC13D* мали 4 (38,46 %) дітей із системним ЮІА. У 7 (53,84 %) дітей із олігоартритом виявлені зміни в генах: *IL10RA*, *IL12RB1*, *IL21R*, *MYD88*, *NFKB2*, *CASP10*, *JAK3*, *IRAK4*, *UNC13D*, *STAT3*; двоє (15,3 %) дітей з поліартритом мали зміни в генах: *IL10RA*, *STAT5B*.

Представляємо клінічні особливості перебігу ЮІА у дітей з визначеними генетичними мутаціями.

Випадок 1. У 8-річної дівчинки дебютував системний ЮІА, що характеризувався лихоманкою, шкірним висипом, артритом колінних кульшових суглобів та міозитом. При лабораторному обстеженні відмічалось підвищення СРБ (24–20 мг/л), ШОЕ (68–20 мм/год), КФК (7086–145 Од/л), ЛДГ (707–645 Од/л), АНФ 1:100, негативний РФ, HLA-B27 (+). При лікуванні системними ГК, гідроксихлорохіном та метотрексатом отримано позитивну динаміку, але при зниженні ГК-терапії спостерігається постійне загострення хвороби, в пубертатному віці у дівчинки знизилась активність процесу, але пацієнтка залишається постійно на базисній терапії метотрексатом.

При виконанні панельного секвенування виявлено патогенну мутацію у *IL7R* [с.355A>T (р.Lys119*)]. Мутація в гені *IL7R* асоціюється з аутосомно-рецесивним важким комбінованим імунодефіцитом (MedGen UID: 373235), але одного лише патогенного варіанту недостатньо, щоб викликати аутосомно-рецесивний важкий комбінований імунодефіцит. Разом з тим, мутації цього гену підвищують ризик аутоімунних, онкологічних захворювань, цукрового діабету. Проведене експериментальне дослідження свідчить, що у мишей при

мутаціях в цьому гені розвиваються артрити зі швидким руйнуванням суглобів (Yasunaga, 2017). У нашої пацієнтки також розвинувся ранній асептичний некроз кульшового суглобу при динамічному спостереженні, що потребувало корекції терапії.

Крім цього, у пацієнтки визначались зміни нуклеотидної послідовності в гені *JAK3* [с.1631T>C (p.Val544Ala)], варіанти яких не визначені у популяційних базах даних (відсутня частота в ExAC), а клінічне значення за даними літератури у осіб із захворюваннями, пов'язаними з *JAK3*, дискутабельне.

Випадок 2. В клініці спостерігається двоє сибсів (брат та сестра), у яких в ранньому віці дебютував артрит колінних суглобів при нормальних гострофазових показниках, обидві дитини HLA-B27(+), сестра ANA (+). Сімейний анамнез обтяжений: у матері 3 вагітності, одна з яких завмерла, ревматоїдний артрит у обох бабусь по материнській та батьківській лінії, що розвинувся до 40 років, у троюрідної сестри – аутоімунний васкуліт, у тітки по материнській лінії – тотальна алопеція.

За результатами секвенування нового покоління у обох дітей виявлена гетерозиготна мутація в *JAK3* [с.3067T>C (p.Tyr1023His)]. Існують дані, що поліморфізм генів *JAK* асоціюється з цілим рядом ревматичних захворювань (РА, аутоімунного діабету 1 типу, системного червоного вовчака та ін.), в тому числі з ЮІА (Vanerjee, 2017).

Випадок 3. У дівчинки з обтяженим сімейним анамнезом по ревматоїдному артрити суглобовий синдром дебютував з двох років, коли з'явився набряк та болісність колінного суглоба, кульгання, болі в кульшових суглобах, вранішня скутість до двох годин. Анамнез дитини характеризувався наявністю з перших років життя частих рекурентних респіраторних захворювань, атопічного дерматиту. За даними лабораторного обстеження виявлено: анемія 1 ступеня (104–114 г/л), підвищення ШОЕ до 16 мм/год, лейкоцитоз $14,6 \cdot 10^9$ /л, ANA 1 : 100. При УЗД діагностовано – ексудативно-проліферативні зміни в колінних та кульшових суглобах.

При проведенні панельного екзомного секвенування виявлено гетерозиготні множинні

зміни нуклеотидної послідовності в генах *CASP10* [с.953G>A (p.Gly318Glu)], *IL21R* [с.1040C>T (p.Pro347Leu)], *NFKB2* [с.1229C>T (p.Thr410Met)]. Всі три зміни на сьогоднішній день не описані в популяції, клінічна симптоматика не відповідала жодному стану, що пов'язаний з цими генами.

У дівчинки дебют суглобового синдрому спостерігався в 1 рік 11 міс. Відмічалась анемія до 86г/л, прискорення ШОЕ до 45мм/год, СРБ 16 г/л, ANA1 : 320. Дитина від 4 вагітності, 2 пологів (1 здорова дитина, 2 завмерлі вагітності). Дана вагітність протікала на фоні токсикозу та загрози переривання з другого триместру. Після народження у дитини реєструвались хронічний фурункулез, халязіуми, часті рекурентні вірусні та бактеріальні інфекції, які супроводжувались ларингостенозом. При проведенні секвенування виявлено патогенну мутацію у гені *MYD88* [с.502+1G>A (Splice donor)].

Ген *MYD88* кодує основний білок-адаптер, що з'єднує Toll-подібний рецептор (TLR) та рецептор IL-1 (IL-1R), сигналізуючи про активацію IL-1-асоційованих з рецептором кінрази (IRAK). При стимуляції рецепторів олігомеризується *MyD88*, що викликає активацію IRAK для формування сигнального комплексу *MyD88*, що в кінцевому підсумку викликає активацію NF-κB та/або регуляторного фактору інтерферону (Sikora, 2018). Дефіцит *MyD88* – це розлад порушеного Toll-подібного рецептора опосередкованого рецептором інтерлейкіну-1. Відомо, що стани, пов'язані з *MyD88* характеризується підвищеною сприйнятливістю до гнійних бактеріальних інфекцій (Picard, 2010) переважно викликані *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Неінвазивна бактеріальна інфекції шкіри та верхніх дихальних шляхів та системні запальні реакції також характерні для таких дітей (Picard, 2010), що було наявне в симптоматиці представленого випадку.

Обговорення. Отримані результати свідчать, що у 36,11 % пацієнтів з ЮІА встановлено поліморфізми генів, асоційованих з дисрегуляцією внутрішньоклітинних сигнальних шляхів: *CASP10*, *CASP8*, *IL7R*, *IL10RA*, *IL12RB1*, *IL21R*, *MYD88*, *NFKB2*, *STAT5B*, *JAK3*, *IRAK4*,

UNC13D. Зміни нуклеотидних послідовностей в цих генах можуть призводити до порушень функціонування специфічних білків, які ініціюють аутоімунні реакції. У 53,8 % цієї групи хворих виявлені зміни нуклеотидної послідовності генів аутозапалення порівняно з дітьми, у яких не виявлено змін нуклеотидної послідовності у генах обраної групи та лише у 17,39 % визначені мутації в генах аутозапалення [ВШ = 5,54, ДІ (1,19–25,68)]. Отже, можна припустити, що мутації в генах, асоційованих з ініціацією аутоімунних процесів часто пов'язані з генами, які відповідають за продукцію білків відповідних за функціонування вродженого імунітету. Подібне припущення підтверджує те, що діти зі змінами нуклеотидної послідовності в цих генах, мали в анамнезі часті рекурентні бактеріальні та вірусні інфекції, септичні стани, обтяжений сімейний анамнез по аутоімунним хворобам у родичів першого ступеня спорідненості, часті викидні, мертворождення.

У 53,8 % пацієнтів зі змінами нуклеотидної послідовності в генах аутоімунітету були носіями HLA-B27-алеля, тоді як діти, що не мали змін в цих генах носіями HLA-B27-алеля були лише 8,6 % пацієнтів, що вказує на асоціативний зв'язок між генами гістосумісності та групою обраних генів [ВШ = 12,25; ДІ (1,99–75,19), $p \leq 0,05$].

Системні запальні процеси, обумовлені формуванням каскаду цитокінових реакцій при їх взаємодії з специфічними мембранними рецепторами клітинної поверхні, призводить до активації численних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, серед яких янус кінзаза (JAK)/перетворювач сигналу та активатор транскрипції (STAT). Опосередкована PRR транскрипційна індукція рецепторів, з якими вони пов'язуються, включає інтерлейкіни (IL), колоніестимулюючі фактори та інтерферони (ІФН). STAT є одним з найважливіших факторів, що беруть участь у запаленні, і безпосередньо пов'язаний з іншими прозапальними факторами.

У сукупності транскрипційна діяльність та подальші біологічні дії STAT формуються під впливом посттрансляційних модифікацій, включаючи фосфорилування тирозину та серину, ацетилювання, метилювання, сумойлювання та убіквітація (Wieczorek, 2012).

Разом з тим, нефосфорильовані версії STAT1 і STAT3 можуть керувати транскрипцією різних генів-мішеней порівняно з їх фосфорильованими аналогами (Yang and Stark, 2008). STAT мають можливість транскрипційно регулювати гени, що беруть участь у більшості цитокін-клітинних відповідей. Гіперактивація цього шляху пов'язана з патогенезом багатьох аутоімунних захворювань та неопластичних процесів (O'Shea and Plenge, 2012).

Експресія компонентів янус-кінази, перетворювача сигналу та активатора транскрипції сигнального шляху JAK/STAT є ключовим фактором патогенних механізмів, що лежать в основі системних імунопатологічних процесів. В проведеному дослідженні виявлені зміни мережевої сигналізації молекулярних механізмів моделювання JAK/STAT можуть реалізувати ініціацію аутоімунного процесу при ЮІА.

Сигнальний шлях NF- κ B (підсилювач ланцюга ядерного фактора активованих В-клітин) також діють як внутрішньоклітинні фактори, що беруть участь у виникненні та розвитку імунзапальних хвороб (Li, 2020). В процесі його активації включаються внутрішньоклітинні фактори, такі як фактор некрозу пухлини (TNF)- α , інтерлейкін (IL)-1 β , IL-6, матричні металопротеїнази (Li, 2020). Активація NF- κ B сприяє проліферації маркера запальної реакції ЮІА, фібробластоподібних синовіоцитів, які активують патологічний процес, підвищує його інвазивність, здатність до інфільтрації та зменшують апоптоз.

Висновки. У 36,11 % хворих з фенотипом ЮІА визначено локуси ризику в генах CASP10, CASP8, IL7R, IL10RA, IL12RB1, IL21R, MYD88, NFKB2, STAT5B, JAK3, IRAK4, UNC13D, які асоціюються з активацією внутрішньоклітинних сигнальних молекул та ініціації аутоімунної дисрегуляції.

Хворі з ЮІА, які мали зміни нуклеотидної послідовності в генах аутоімунітету, достовірно частіше мали мутації і в генах аутозапалення, що визначає можливість змішаного фенотипу аутоімунно-аутозапального перекриття у окремих індивідуумів. У 53,8 % цієї групи хворих виявлені зміни нуклеотидної послідовності в генах аутозапалення порівняно з дітьми, у яких не виявлено змін нуклеотидної послідовності у генах обраної групи та лише у 17,39 % визна-

чені мутації в генах аутозапалення [ВШ = 5,54, ДІ (1,19–25,68), $p \leq 0,05$].

Проведене дослідження підтверджує значення варіативних змін в генах внутрішньоклітинних «сигнальних» шляхів NF- κ B, JAK/STAT у виникненні та розвитку ЮІА, що може бути інформативним для майбутніх терапевтичних стратегій при виборі цілеспрямованої персоналізованої терапевтичної тактики у такого контингенту хворих.

Дотримання етичних стандартів. Дослідження виконано з дотриманням положень GCP (1996), Конвенції про права людини та біомедицини (від 04.04.1997), Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2002 рр.), Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2001. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом для пацієнтів і батьків, які брали участь в дослідженні на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім.О.М. Лук'янової НАМН України», протокол №7 від 13.11.2018р. Від кожного з включених в дослідження учасників, було отримано інформовану добровільну згоду. Ця стаття не містить будь-яких досліджень з використанням тварин як об'єктів дослідження. При статистичній обробці даних використовувались деперсоніфіковані дані пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Це дослідження не отримувало будь-якого конкретного гранту від фінансуючих установ у державному, комерційному або некомерційному секторах.

POLYMORPHISMS OF GENES,
ASSOCIATED WITH INTRACELLULAR
SIGNALING PATHWAYS IN JUVENILE
IDIOPATHIC ARTHRITIS

O.M. Mukvich, G.D. Telegiev,
A.M. Matskevich, A.M. Gilfanova

State Institution «Institute of Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology of the NAMS
of Ukraine», Kyiv
Institute of Molecular Biology and Genetics of the NASU
National Healthcare University of Ukraine of the Shupyk
E-mail: olena.mukvich@gmail.com, Teleheev@nas.gov.ua,
matskevych90@gmail.com, anna_scherban@ukr.net

The study is aimed at determining changes in the nucleotide sequence in the genes, associated with the ac-

tivation of intracellular signaling molecules and the risk of autoimmune dysregulation in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). The next-generation sequencing (NGS) was performed on Illumina's HiSeq device (USA) in 36 children diagnosed with JIA. Nucleotide sequence changes were detected in the CASP10, CASP8, IL7R, IL10RA, IL12RB1, IL21R, MYD88, NFKB2, STAT5B, JAK3, IRAK4, UNC13D genes in 13 (36.11 %) patients, of which 7 (53.8 %) children had nucleotide sequence changes in the genes, associated with autoinflammatory syndromes (NOD2, NLRP12, MEFV, ADA2, PSTPIP1). Positive HLA-B27 was in 7 (53.8 %) patients with changes in autoimmunity genes, and only in 2 (8.6 %) children without changes in these genes, which demonstrates the associativity between HLA and the group of selected genes [OR = 12.25 (CI 1.99-75.19)]. Thus, risk loci were identified in the CASP10, CASP8, IL7R, IL10RA, IL12RB1, IL21R, MYD88, NFKB2, STAT5B, JAK3, IRAK4, UNC13D genes in 36.11 % of patients with the JIA phenotype. These genes are associated with the activation of intracellular signaling molecules and initiation of autoimmune dysregulation. The patients with JIA, who had nucleotide sequence changes in autoimmunity genes, were significantly more likely to have mutations in autoinflammatory genes, which demonstrates the possibility of a mixed phenotype of autoimmune and autoinflammatory overlap in some individuals. The study confirms the importance of variable changes in the genes of the NF- κ B, JAK/STAT intracellular «signaling» pathways in JIA, which may be informative for future therapeutic strategies when choosing targeted personalized therapeutic tactics.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Arakelyan A, Nersisyan L, Poghosyan D, Khondkaryan L, Hakobyan A, Löffler-Wirth H, Melanitou E, Binder H. (2017) Autoimmunity and autoinflammation: A systems view on signaling pathway dysregulation profiles PLoS One 12:e0187572
- Banerjee S, Biehl A, Gadina M et al. (2017) JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects Drugs 77:521–546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>
- Baralle D, Baralle M. (2005) Splicing in action: assessing disease causing sequence changes J Med Genet Oct 42(10):737–748. doi: 10.1136/jmg.2004.029538. PMID: 16199547; PMCID: PMC1735933
- Buratti E, Chivers M, Královicová J, et al. (2007) Aberrant 5' splice sites in human disease genes: mutation pattern, nucleotide structure and comparison of computational tools that predict their utilization Nucleic Acids Res 35(13):4250–4263. doi: 10.1093/nar/gkm402

- Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. (2014) An update on autoinflammatory diseases *Curr Med Chem* 21:261–269
- Conway DH, Dara J, Bagashev A, Sullivan KE. (2010) Myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) deficiency in a large kindred *J Allergy Clin Immunol* 126(1):172–175. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.014. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20538326
- Database ExAc
- Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al. (2011) Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immuno-deficiency *Clinical Immun (Orlando, Fla)* 141(1):73–82. doi: 10.1016/j.clim.2011.05.007. PMID: 21664875
- Ilaria Pagnini, Mariangela Scavone, Ilaria Maccora, Maria Vincenza Mastrolia, Edoardo Marrani, Federico Bertini Lovro Lamot, Gabriele Simonini (2021) The Development of Extra-Articular Manifestations in Children With Enthesitis-Related Arthritis: Natural Course or Different Disease Entity? *Front Med International League of Associations of Rheumatology*
- Jie Li, Rong-Shuang Tang, Zhou Shi, Jin-Qi Li (2020) Nuclear factor- κ B in rheumatoid arthritis, 23 September. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13958>
- Kate McAllister, Stephen Eyre, Gisela Orozco (2011) Genetics of rheumatoid arthritis: GWAS and beyond *Open Access Rheumatol*
- Kobayashi Y, Yang S, Nykamp K, Garcia J, Lincoln SE, Topper SE. (2017) Pathogenic variant burden in the ExAC database: an empirical approach to evaluating population data for clinical variant interpretation *Genome Med* 9(1):13. doi: 10.1186/s13073-017-0403-7. PMID: 28166811; PMCID: PMC5295186
- Leiding JW et al. (2015) Hypomorphic interleukin-7 receptor α -chain mutations and T-cell deficiency: a delay in diagnosis., *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. PMID: 26123418
- Masayoshi Harigaicorresponding, Suguru Honda (2020) Selectivity of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Is Expectation the Root of All Headache? *Drugs* 80(12):1183–1201. MedGen UID: 442630
- Oliveira ML, Akkapeddi P, Ribeiro D, Melro A, Barata JT. (2019) IL-7R-mediated signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia: An update *Adv Biol Regul* 71:88–96. doi: 10.1016/j.jbior.2018.09.012
- O'Shea JJ, Plenge R. (2012) JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease *Immunity* 36(4):542–550. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.014. PMID: 22520847; PMCID: PMC3499974
- Patricia Hartstein Salim, Ricardo Machado Xavier (2014) Influence of genetic polymorphisms (IL-10/CXCL8/CXCR2/NF κ B) on the susceptibility of autoimmune rheumatic diseases, *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 54(4):301–310
- Petty RE, Southwood TR, Manners P. (2004) International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision Edmonton, 2001 *J Rheumatol* 31(2): 390–392. PMID: 14760812
- Picard C, von Bernuth H, Ghandil P et al. (2010) Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency *Medicine (Baltimore)* 89(6):403–425. doi: 10.1097/MD.0b013e3181fd8ec3. PMID: 21057262; PMCID: PMC3103888
- Robinson RT. (2015) IL12R β 1: the cytokine receptor that we used to know *Cytokine* 71(2):348–359. doi: 10.1016/j.cyto.2014.11.018
- Sarah Ringold, Sheila T. Angeles-Han et al. (2019) American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis, *ArthrCare Res* 71(6):717–734. doi: 10.1002/acr.23870
- Sikora KA, Bennett JR, Vyncke L, et al. (2018) Germline gain-of-function myeloid differentiation primary response gene-88 (MYD88) mutation in a child with severe arthritis *J Allergy Clin Immunol* 141(5):1943–1947.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.027
- Tripodi SI, Mazza C, Moratto D, Ramenghi U, Caor-si R, Gattorno M, Badolato R. (2016) Atypical presentation of autoimmune lymphoproliferative syndrome due to CASP10 mutation *Immunol Lett* 177:22–24. doi: 10.1016/j.imlet.2016.07.001. PMID: 27378136
- Wieczorek M, Ginter T, Brand P, Heinzl T, Krämer OH. (2012) Acetylation modulates the STAT signaling code *Cytokine Growth Factor Rev* 23(6):293–305. doi: 10.1016/j.cytogfr.2012.06.005. PMID: 22795479
- Yang J, Stark G. (2008) Roles of unphosphorylated STATs in signaling *Cell Res* 18:443–451. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.41>
- Yasunaga M, Manabe S, Matsumura Y. (2017) Immunoregulation by IL-7R-targeting antibody-drug conjugates: overcoming steroid-resistance in cancer and autoimmune disease *Sci Rep* 7:10735 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11255-4>
- Zhu S, Hsu AP, Vacek MM, Zheng L, Schäffer AA, Dale JK, Davis J, Fischer RE, Straus SE, Boruchov D, Saulsbury FT, Lenardo MJ, Puck JM. (2006) Genetic alterations in caspase-10 may be causative or protective in autoimmune lymphoproliferative syndrome *Hum Genet* 119(3):284–294. doi: 10.1007/s00439-006-0138-9. PMID: 16446975

Надійшла в редакцію 01.11.21
Після доопрацювання 23.12.21
Прийнята до друку 18.05.22