

## РАЗРАБОТВАНЕ НА NGS ПАНЕЛ ЗА ОЦЕНКА НА ФАРМАКОКИНЕТИКАТА НА ИМУНОСУПРЕСИВНИТЕ ЛЕКАРСТВА, ИЗПОЛЗВАНИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА БЪБРЕК

Цветелин Луканов<sup>1,2</sup>, Милена Иванова–Шиварова<sup>1,2</sup>, Петя Янкова<sup>1,2</sup>, Бушара Набил Ал Хадра<sup>2</sup>, Валентина Атанасова<sup>1</sup>, Спаска Лесичкова<sup>1,2</sup>, Даниела Маринова<sup>1</sup>, Марианка Петрова-Яначкова<sup>3,4</sup>, Добрин Свиначков<sup>3,4</sup>, Анастасия Михайлова<sup>1</sup>, Елисавета Наумова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>2</sup>Катедра по клинична имунология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

<sup>3</sup>Клинична лаборатория и клинична фармакология, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>4</sup>Катедра по клинична лаборатория, Медицински Факултет, МУ, София

Въпреки че при органна трансплантация се извършва рутинно терапевтичен лекарствен мониторинг, все още е трудно да се предскаже ефективността на имunosупресията (ИС).

**Целта** на изследването е да се оцени приложимостта на NGS панел за персонализирано мониториране на имunosупресивната терапия при пациенти с трансплантиран бъбрек.

**Материали и методи:** Разработихме панел за таргетно ре-секвениране на гени, свързани с отговор на ИС терапия с помощта на AmpliSeq designer. Панелът включва 22 гена с 442 двойки праймери, разделени в 2 пула и покриващи 99,46% от екзоните на гените. Секвенирането беше извършено на платформа Ion S5 с 540 Chip, а анотацията на вариантите - на Ion Reporter. За валидиране на клиничната приложимост на панела изследвахме 71 бъбречно трансплантирани пациенти, проследявани рутинно за концентрация на циклоспорин (n=33) или такролимус (n=38).

**Резултати:** В анализиранияте 11 гена бяха идентифицирани >1000 полиморфизма - синонимни (65%), missense (30%), промяна в рамката на четене (3%), nonsense (> 1%), както и такива с неизвестно влияние. От установените неописани полиморфизми, при 5 има промяна в рамката на четене, а при 12 има несинонимна промяна в кодона, водеща до замяна на аминокиселина. Най-голям полиморфизъм се наблюдава в групата на АТФ свързващите протеини – 547. Понисък е броят на полиморфизмите в групата на цитохром Р450 – 344 в изследваните 7 гена. Установени са мутации, корелиращи с метаболизма на приложените имunosупресори.

**Заклучение:** Предварителните резултати показват, че разработеният панел позволява успешно идентифициране на отделните SNP в ензимите, участващи в метаболизма на ИС лекарства. Панелът може да намери приложение за фармакогенетична оценка на отговора на терапията, с което да допринесе за персонализиран подход при пациенти с трансплантиран бъбрек.

**Благодарности:** Проучването е подкрепено от проект ДН13/13 от 20.12.2017 г., ФНИ