

## Аннотация

**Предпосылки и цели:** Лечение антагонистами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) у пациентов с ВЗК характеризуется первичным отсутствием ответа до 40%. Биомаркеры для раннего прогнозирования успеха терапии отсутствуют. Мы исследовали динамику экспрессии генов и метилирования ДНК в образцах крови больных ВЗК, получавших антагонист ФНО инфликсимаб, и проанализировали прогностический потенциал в отношении исхода терапии.

**Методы:** Мы провели продольное исследование мультиомики с взятием образцов крови в двух проспективных когортах пациентов с ВЗК, впервые получающих терапию инфликсимабом (обнаружение: 14 пациентов, повторение: 23 пациента). Образцы собирали в до 7 временных точках (от первого дня до 14 недель после индукции терапии). Данные секвенирования РНК и полногеномного ДНК-метилирования были проанализированы и коррелированы с клинической ремиссией на 14-й неделе в качестве основной конечной точки.

**Результаты:** Мы не обнаружили последовательной прогностической сигнатуры *ex ante* в двух когортах. Продольные транскрипты с положительным регулированием в группе без ремиссии включали гены, связанные с ТН2 и эозинофилами, в том числе *ALOX15*, *FCERIA* и *OLIG2*. Построение сети позволило идентифицировать модули транскриптов, которые когерентно экспрессировались на исходном уровне и у пациентов без ремиссии, но прерывались в ранние моменты времени у пациентов с ремиссией. Эти модули отражали такие процессы, как передача сигналов для интерферона, эритропоэз и агрегация тромбоцитов. Анализ ДНК-метилирования выявил характерные для ремиссии временные изменения, которые частично перекрываются транскриптомными сигналами. Алгоритмы машинного обучения выявили особенности дифференциально экспрессируемых генов, цис-связанных с изменениями ДНК-метилирования на 2-й неделе, в качестве надежного предиктора исхода терапии на 14-й неделе, что было подтверждено в общедоступном наборе данных о 20 пациентах с болезнью Крона, получавших инфликсимаб.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36153599/>