

Genetyka łuszczycy – od badań serologicznych antygenów zgodności tkankowej do badań asocjacyjnych całego genomu

Genetics of psoriasis – from serological studies of human leukocyte antigens to whole genome association studies

Aneta Szczerkowska-Dobosz¹, Krzysztof Rębała²

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Pracownia Genetyki, Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: dr hab. n. med. Zbigniew Jankowski

Przeł Dermatol 2011, 98, 377–383

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

EDC, GWAS, łuszczycy, allele *HLA-Cw*06*, MHC.

KEY WORDS:

EDC, GWAS, psoriasis, allele *HLA-Cw*06*, MHC.

Łuszczycy należy do chorób kompleksowych o wieloczynnikowym modelu dziedziczenia, co oznacza, że za jej ujawnienie odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Gen odpowiedzialny za 35-50% predyspozycji do łuszczycy wczesnej w populacjach kaukazydzkich – *HLA-Cw*06* – zlokalizowany jest w obrębie głównego układu zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex* – MHC) na szóstym chromosomie. Badania asocjacyjne całego genomu, najnowsza tendencja badawcza chorób kompleksowych, pozwoliły na wskazanie trzech genetycznych ścieżek podatności na łuszczycę, niezwiązanych z rejonem MHC, a powiązanych z odpowiedzią zależną od Th17, Th2 i NF-κB. Geny te są odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego, proliferację naskórka i funkcjonowanie bariery naskórkowej w łuszczycy.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr hab. n. med.

Aneta Szczerkowska-Dobosz
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet
Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
e-mail:
adobosz@gumed.edu.pl

Psoriasis is a complex disease with multifactorial mode of inheritance, which means that its clinical manifestations depend upon multiple genes interacting with environmental agents. The major genetic factor responsible for 35-50% susceptibility for early psoriasis in the Caucasian population, *HLA-Cw*06*, is located within the major histocompatibility complex (MHC) on the sixth chromosome. Whole genome association studies, the newest research trend, revealed three genetic, non-MHC related pathways connected with psoriasis susceptibility: Th17, Th2 and NF-κB-dependent. These genes are responsible for inflammation, epidermal proliferation and epidermal barrier function in psoriasis.

WPROWADZENIE

Pierwsze doniesienie o dziedzicznym charakterze łuszczycy sięga 1809 roku, ale dopiero 150 lat później

pionierskie badanie Gunarra Lomholda, którym autor objął 1/3 całej populacji zamieszkującej Wyspy Owcze, dowiodło genetycznego uwarunkowania choroby. Badacz wykazał znamienne częstsze

występowanie łuszczycy u osób spokrewnionych z chorymi na tę dermatozę niż u krewnych osób zdrowych. Wniosek Lomholda, że: „łuszczycyca ponad wszelką wątpliwość jest uwarunkowana genetycznie”, zapoczątkował erę badań zmierzających do identyfikacji genu/genów łuszczycowych [1].

Szacuje się, że ryzyko pojawienia się łuszczycy u osoby, u której choroba występuje w rodzinie, wynosi 41%, jeśli u obojga rodziców stwierdzono to schorzenie, 14%, jeżeli choruje tylko jeden z rodziców, natomiast 6%, jeśli łuszczycę stwierdzono tylko u jednej osoby z rodzeństwa [2]. Łuszczycę rodzinną obserwuje się częściej u osób z chorobą rozpoczynającą się w młodszym wieku [3, 4].

Cennymi badaniami potwierdzającymi genetyczne uwarunkowanie łuszczycy są obserwacje bliźniąt, wykazujące znamienne większy współczynnik zgodności występowania choroby (ang. *concordance rate*) u bliźniąt monozygotycznych w porównaniu z bliźniętami dwuzygocnymi. W pionierskim, retrospektywnym badaniu Farbera i wsp. [5], którym objęto 61 par bliźniąt, wykazano, że współczynnik zgodności występowania łuszczycy u bliźniąt jednojajowych wynosił około 75% i był znamienne większy niż u bliźniąt dwujajowych (około 25%). Fakt, że wartość tego współczynnika u bliźniąt monozygotycznych nigdy nie osiąga 100%, potwierdza znaczenie innych niż genetyczne uwarunkowań wpływających na ujawnienie się choroby [5]. Stres psychiczny, uraz fizyczny, infekcje i niektóre leki to najczęstsze środowiskowe czynniki wywołujące łuszczycę. Wyniki obserwacji par bliźniaczych nie tylko potwierdzają częstsze współistnienie tej choroby u bliźniąt jednojajowych, ale wykazują także, że łuszczycyca ma u nich podobne cechy kliniczne, takie jak wiek, w którym się pojawia po raz pierwszy, morfologia wykwitów, umiejscowienie zmian oraz przebieg i ciężkość choroby [6, 7].

Zgodnie z aktualną wiedzą łuszczycę zalicza się do chorób kompleksowych o wieloczynnikowym modelu dziedziczenia. Terminem chorób kompleksowych określa się schorzenia występujące rodzinie i nieodpowiadające wzorcom oczekiwanym dla mendelowskiego, monogenowego sposobu dziedziczenia. Do grupy tej zalicza się wiele chorób występujących powszechnie, takich jak nadciśnienie tętnicze, nowotwory czy niektóre choroby psychiczne. W rozwoju predyspozycji do chorób kompleksowych odgrywa rolę współdziałanie czynników środowiskowych z licznymi, często nie w pełni poznаныmi, czynnikami genetycznymi. Określenie genów odpowiadających za rozwój chorób kompleksowych, w tym łuszczycy, stanowi olbrzymie wyzwanie dla badaczy, m.in. ze względu na ich znaczną heterogenność fenotypową.

BADANIA GENETYCZNE W ŁUSZCZYCY

Historia badań genetycznych dotyczących łuszczycy sięga początku lat 70. ubiegłego wieku. W 1972 roku Russel i wsp. oraz White i wsp. niezależnie zaobserwowali, że antygeny zgodności tkankowej, kodowane przez geny głównego układu zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex* – MHC), zlokalizowane na szóstym chromosomie, mogą stanowić genetyczny marker podatności na łuszczycę [8, 9]. Autorzy ci pierwsi opisali związek łuszczycy z antygenami HLA klasy I: HLA-B37 i HLA-B57. Wyniki badań prowadzonych w kolejnych latach wśród etnicznie i rasowo odmiennych populacji wykazały, że związek ten ma charakter wtórny do korelacji z antygenem HLA-Cw6 i wiąże się z charakterystycznym dla regionu MHC zjawiskiem nielosowego sprzęgania się alleli w haplotypach, tzw. niezrównoważenia sprzężeń (ang. *linkage disequilibrium*). Większość doniesień, które ukazały się w kolejnych latach, zgodnie wskazywała na antygen HLA-Cw6 jako genetyczny marker podatności na łuszczycę wczesną [3, 4, 10, 11]. Antygen HLA-Cw6 oznaczano metodami serologicznymi. Techniki te, z powodu złożonej struktury układu HLA, stwarzały problemy techniczne i interpretacyjne. Zmniejszona ekspresja cząsteczek HLA-C na powierzchni limfocytów, brak odpowiednich surowic, reakcje krzyżowe surowic z antygenami o podobnych epitopach, a także to, że niektórych alleli HLA (tzw. niemych alleli) nie można wykryć serologicznie, utrudniały interpretację uzyskanych wyników [12].

Na początku lat 90. ubiegłego wieku do praktyki laboratoryjnej włączono techniki molekularne. Opracowano wiele metod typowania alleli HLA-C o różnym stopniu rozdzielczości, które opierają się na reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR). Należy do nich analiza polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (ang. *restriction fragment length polymorphism* – PCR-RFLP), a także analiza polimorfizmu konformacyjnego jednoniciowego DNA (ang. *single-strand conformation polymorphism* – PCR-SSCP). Wśród metod opartych na reakcji PCR do oznaczania alleli HLA-C wykorzystuje się również techniki hybrydyzacji z alleloswoistymi sondami molekularnymi (ang. *sequence-specific oligonucleotide probes* – PCR-SSO) oraz częściej stosowaną metodę amplifikacji z użyciem alleloswoistych starterów (ang. *sequence-specific primers* – PCR-SSP).

Metoda PCR-SSP jest obecnie jedną z najczęściej używanych technik identyfikacji alleli HLA-C. Polega ona na wykorzystaniu wysoce specyficznych starterów, mających na końcu 3' nukleotydy komplementarne do konkretnego allela, które

w obecności termostabilnej polimerazy DNA zapoczątkowują proces namnażania wybranych fragmentów. Identyfikacja poszczególnych alleli polega na stwierdzeniu obecności lub braku produktu amplifikacji po rozdzielu elektroforetycznym w żelu agarozowym [13].

W większości badań dotyczących populacji europejskich allel *HLA-Cw*06* występuje u 55–80% chorych na łuszczycę wczesną, podczas gdy w populacji zdrowej zazwyczaj jego częstość nie przekracza 20%. Szacuje się, że ryzyko zachorowania na łuszczycę nosicieli allela *HLA-Cw*06* jest do 10 razy większe w porównaniu z osobami niemającymi tego allela. Wykazano ponadto, że u pacjentów homozygotycznych pod względem występowania allela *HLA-Cw*06* ryzyko zachorowania na łuszczycę jest 2,5 razy większe w porównaniu z osobami heterozygotycznymi [3, 4, 10, 11, 14].

*HLA-Cw*06* jest obecnie uważany za jedyny wariant genetyczny wpływający na fenotyp łuszczycy. Allel ten częściej występuje u chorych na łuszczycę rozpoczynającą się w młodym wieku, w łuszczycy kropelkowej, w cięższych postaciach choroby, natomiast u kobiet z tym allelem częściej obserwuje się remisje choroby w ciąży [11, 14].

Główna hipoteza dotycząca bezpośredniej roli *HLA-C* w patogenezie łuszczycy opiera się na zdolności tej cząsteczki do prezentowania limfocytom CD8⁺ antygenów wykazujących podobieństwo do keratyny 17 [15]. Mechanizm ten wydaje się odgrywać szczególną rolę w łuszczycy kropelkowej wywoływanej przez paciorkowcowe zapalenie gardła i wykazującej silną korelację z allelem *HLA-Cw*06*. Za rolę *HLA-Cw*06* w powstawaniu łuszczycy kropelkowej przemawiają wyniki badań Johnstona i wsp. [15]. Badacze ci wykazali, że limfocyty T w skórze pochodzącej od chorych z aktywną łuszczycą *HLA-Cw*06*-dodatnich wykazują silniejszą odpowiedź na peptydy wspólne dla keratyny 17 i białka M paciorkowców niż limfocyty pochodzące od chorych bez tego allela [15].

Inną z postulowanych funkcji *HLA-Cw6* jest regulacja naturalnych komórek cytotoksycznych (ang. *natural killers* – NK) poprzez interakcje z ich receptorami immunoglobulinopodobnymi (ang. *killer immunoglobulin-like receptor* – KIR). Cząsteczka *HLA-Cw6* jest ligandem dla receptorów KIR2DL1 i KIR2DS1 z rodziny KIR. Białka KIR są kodowane przez geny KIR na chromosomie 19 w regionie 19q13.4. Wyniki badań wykazały korelację genu KIR2DS1 z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, co sugeruje, że specyficzny model komunikacji pomiędzy receptorami KIR i *HLA-C* może odgrywać znaczącą rolę w zmienionej, charakteryzującej łuszczycę reaktywności immunologicznej [16].

GENETYCZNA ANALIZA SPRZĘŻEŃ W ŁUSZCZYCY

Występowanie *HLA-Cw*06* nie jest wystarczającym warunkiem do rozwoju choroby; penetrację tego allela szacuje się na 10%. Badania prowadzone w ostatniej dekadzie pozwoliły na identyfikację wielu *loci* genowych wykazujących związek z łuszczycą. Opierały się one na analizie polimorfizmów w specyficznych genach mogących odgrywać rolę w patogenezie tej choroby, tzw. genach kandydatów. Do badań tych wykorzystywano genetyczną analizę sprzężeń (ang. *linkage analysis*). Metoda ta, wprowadzona w latach 90. ubiegłego wieku, wykorzystuje badania rodzin z licznymi przypadkami zachorowań na łuszczycę i opiera się na analizie markerów mikrosatelitarnych (ang. *short tandem repeats* – STR), składających się z wielokrotnie powtórzonych, krótkich motywów wielkości 1–6 par zasad. Zakłada się, że osoby z łuszczycą w rodzinie mają zwiększone prawdopodobieństwo posiadania tego samego markera zlokalizowanego w sąsiedztwie *locus* podatności na łuszczycę, dlatego też technika analizy sprzężeń była przydatna w określeniu rejonów wysokiego ryzyka zachorowania na łuszczycę (ang. *risk intervals*), a w dalszym etapie identyfikacji genu na drodze mapowania lub sekwencjonowania. Wyniki analizy sprzężeń, na co zwraca się uwagę, powinny być interpretowane z pewną ostrożnością. Zastrzeżenia wobec niektórych z przeprowadzanych analiz sprzężeń dotyczą małej liczebności badanych grup par rodzeństwa, braku homogenności fenotypowej łuszczycy u osób objętych analizą czy demograficznych odrębności analizowanych populacji [17, 18].

Mimo tych ograniczeń analiza sprzężeń pozwoliła na identyfikację co najmniej 20 *loci* genowych odpowiedzialnych za podatność na łuszczycę w obrębie 15 różnych chromosomów autosomalnych. Znaczenie 10 z nich potwierdzono w badaniach dotyczących odmiennych populacji. *Loci* te opisano jako PSORS1–PSORS10 (ang. *psoriasis susceptibility locus 1-10*) (tab. I). Dotychczas najsilniejsze sprzężenie z łuszczycą wykazuje *locus* PSORS1. Rejon ten obejmuje około 300 kb (tysięcy par zasad) od genu korneodesmозyny (ang. *corneodesmosin* – CDSN) do *HLA-C*. W jego obrębie zidentyfikowano co najmniej 10 innych niż *HLA-C* genów położonych telomerycznie w stosunku do tego *locus*: *HCR*, *CDSN*, *POU5F1*, *TCF19*, *HCG27*, *PSORS1C3*, *PSORS1C2(SPR1)*, *PSORS1C1(SEEK1)* oraz *STG*. Częstość niezrównoważenia sprzężeń w obrębie rejonu MHC powoduje, że wiele z tych genów wykazuje silną korelację z łuszczycą [19, 20].

Opublikowane w 2006 roku wyniki szeroko zakrojonych wielośrodkowych badań Naira i wsp. [21] pozwoliły wykluczyć rolę innych niż *HLA-C*

Tabela 1. Lokalizacja zidentyfikowanych loci podatności na łuszczycę (analiza sprzężeń) [39]**Table 1.** Localization of identified psoriasis susceptibility loci (linkage analysis) [39]

PSORS	Lokalizacja	Geny kandydaci
PSORS1	6q21.3	<i>HLA-Cw*06</i> <i>CDSN, HCR, HERV-K, HCG2, 7PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1</i>
PSORS2	17q25	<i>RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD</i>
PSORS3	4q34	<i>IRF-2</i>
PSORS4	1q21	lorykryna, filagryna, Pglyrp3,4, geny S100 i geny późnych białek koperty rogowej (LCE)
PSORS5	3q21	<i>SLC12A8</i> , cystatyna A, białko z domeną palca cynkowego I48
PSORS6	19p13.2	<i>JunB</i>
PSORS7	1p35-p34	<i>PTPN22, IL23R</i>
PSORS8	16q	<i>CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15</i>
PSORS9	4q31	<i>IL15</i>
PSORS10	18p11	

i *CDSN* genów PSORS1, natomiast typowanie genu *CDSN* i *HLA-C* oraz dodatkowych genetycznych markerów zlokalizowanych pomiędzy loci *CDSN* i *HLA-C* wskazały na *HLA-Cw*06* jako główny allel podatności na łuszczycę w obrębie PSORS1.

BADANIA ASOCJACYJNE CAŁEGO GENOMU W ŁUSZCZYCY

Rzeczywisty udział genów w patogenezie chorób kompleksowych potwierdzają badania asocjacyjne całego genomu (ang. *genome-wide association studies* – GWAS). Analizy te stanowią najnowszy kierunek badawczy w poszukiwaniu genów odpowiedzialnych za choroby kompleksowe i polegają na genotypowaniu setek tysięcy markerów charakteryzujących się polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (ang. *single-nucleotide polymorphism* – SNP), które zostały zidentyfikowane w ramach międzynarodowego projektu opracowania mapy haplotypów ludzkiego genomu (ang. *International HapMap Project*). Projekt ten wykazał również, że poszczególne segmenty DNA mogą znacznie różnić się liczbą kopii w genomie, co odpowiada za polimorfizm określany jako zmienność liczby kopii (ang. *copy number variations* – CNV). Polimorfizm typu CNV jest powszechnym typem zmian polegających na nabyciu lub utracie odcinków DNA, zazwyczaj dłuższych niż 1 kb i obejmujących duplikacje, delecje, insercje, inwersje i rearanżacje. Zmiany typu CNV wpływają na ekspresję genów, a więc na zróżnicowanie fenotypowe i są ważnym mechanizmem odpowiedzialnym za zmienność ewolucyjną [22].

Pierwszym etapem badań asocjacyjnych jest wyodrębnienie genu kandydata oraz polimorfizmu w obrębie tego genu, mającego wpływ na jego produkt (białko) o funkcjonalnym znaczeniu dla rozwo-

ju łuszczycy. Wybór genu kandydata wynika więc bezpośrednio z patogenetycznych hipotez dotyczących łuszczycy lub wiąże się z dowodami wskazującymi na związek genu z chorobą. W badaniach asocjacyjnych porównuje się częstości występowania określonych alleli genu kandydata w populacji osób chorych na łuszczycę niespokrewnionych ze sobą z częstościami ich występowania w populacji bez łuszczycy. Do badań tych kwalifikuje się populacje jednorodnie etnicznie i rasowo. W celu wykazania asocjacji chorób kompleksowych, w tym łuszczycy, z wariantami genetycznymi występującymi z dużą częstością zarówno w populacji badanej, jak i populacji kontrolnej, konieczne jest objęcie badaniami olbrzymiej liczby osób. W odróżnieniu od badań asocjacyjnych genów kandydatów badania GWAS są od początku wolne od jakichkolwiek hipotez i polegają na równomiernym przeszukiwaniu całego genomu pod kątem asocjacji z daną jednostką chorobową.

Ostatnio przeprowadzono kilka olbrzymich badań GWAS w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów (obejmujących zarówno polimorfizm typu SNP, jak i CNV) w populacjach europejskich i azjatyckich [23–25]. Badania te potwierdziły wcześniejsze wyniki, ujawniając najbardziej znamienne asocjacje łuszczycy z regionem MHC klasy I. Stwierdzone w tym rejonie polimorfizmy fizycznie lokalizują się w bliskim sąsiedztwie *HLA-Cw*06*. Jednocześnie analizy te ujawniły geny, które w łuszczycy wykazują interakcję z *locus HLA-C*. Przykładem takiego genu jest *ERAP1*, który uczestniczy w obróbce antygenów prezentowanych w kontekście MHC klasy I, w tym *HLA-C*, i wpływa na podatność na łuszczycę wyłącznie u nosicieli *HLA-Cw*06* [26].

Wyniki badań GWAS wskazały ponadto na możliwość istnienia trzech ścieżek genetycznej podatności na łuszczycę: zależnej od limfocytów Th17, Th2

i jądrowego czynnika transkrypcyjnego (ang. *nuclear transcription factor* κ B – NF- κ B) [27].

W przypadku pierwszej ze zidentyfikowanych ścieżek sygnałowych łuszczycy wykazuje asocjacje z dwoma niezależnymi wariantami genu *IL12B* na chromosomie 5q, który koduje podjednostkę p40 interleukiny 23 (IL-23) i interleukiny 12 (IL-12), oraz genu *IL23R* na chromosomie 1p w obrębie *locus* PSORS7, kodującego podjednostkę receptora dla IL-23, co wykazano w populacji europejskiej i w badaniu GWAS przeprowadzonym wśród Chińczyków Han [23, 25]. Geny te odpowiadają za mechanizmy patogenetyczne mediowane przez IL-12 i IL-23, kluczowe cytokiny indukujące powstawanie szczególnych komórek układu immunologicznego odpowiedzialnych za naskórkową komponentę procesu łuszczycowego. Korelacja *IL-12B*, *IL-23R* z łuszczycą znajduje potwierdzenie w wynikach badań wykazujących zwiększone stężenie IL-23 w zmianach łuszczycowych, a także w obserwacji wywoływania hiperplazji naskórka pod wpływem IL-23 w modelach doświadczalnych. O roli ścieżki IL-12/IL-23 w patogenezie łuszczycy świadczy skuteczność ludzkich przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko tym cytokinom (ustekinumab) w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy.

Innym genem skupiającym uwagę badaczy łuszczycy jest gen interleukiny 13 (*IL-13*). Lokalizuje się on na chromosomie 5q31 w kompleksie obejmującym geny *IL-4*, *IL-5*, *RAD50* i *SLC22A4*. Badania GWAS ujawniły w łuszczycy cztery markery SNP w rejonie *IL-13/IL-4* [28]. *IL-13* i *IL-4* są kluczowymi cytokinami odpowiedzi zależnej od limfocytów Th2. Rola *IL-13* w łuszczycy nie jest dokładnie poznana. Zakłada się, że oddziaływanie tej interleukiny stanowi przeciwwagę dla odpowiedzi zależnej od limfocytów Th17, a polimorfizm w regionie *IL-13/IL-4* zaburza tę równowagę.

NF- κ B jest czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję wielu genów biorących udział w odpowiedzi na infekcję i stan zapalny. Ścieżka NF- κ B odrywa ważną rolę w licznych procesach w łuszczycy. Białko A20, kodowane przez gen *TNFAIP3* (ang. *TNF- α -induced protein 3*), i białko ABIN-1, kodowane przez gen *TNIP1* (ang. *TNFAIP3-interacting protein 1*) modulują te zjawiska – wpływają na stan zapalny, proliferację i różnicowanie keratynocytów, apoptozę, a także na stężenie β -defensyny w skórze [29]. Badania GWAS wykazały asocjacje polimorfizmów *TNFAIP3* i *TNIP1* zarówno z łuszczycą, jak i łuszczycowym zapaleniem stawów [24, 25].

Zgodnie z najnowszymi doniesieniami podatność na łuszczycę wiąże się również z genem *TRAF3IP2*. Białko ACT1 kodowane przez ten gen bierze udział zarówno w aktywacji czynnika NF- κ B, jak i w odpowiedzi indukowanej przez limfocyty Th17, łącząc

więc dwa szlaki sygnałowe genetycznej podatności na łuszczycę [26].

Interesujące wyniki badań ostatnich lat wskazują na istotną rolę w łuszczycy nieprawidłowego funkcjonowania bariery naskórkowej, wynikającego m.in. z zaburzeń regulacji genów kodujących specyficzne białka – wskaźniki różnicowania naskórka. Geny te tworzą tzw. kompleks różnicowania naskórka (ang. *epidermal differentiation complex* – EDC), zlokalizowany na chromosomie 1q21 w obrębie PSORS4, odpowiedzialny za rozwój i dojrzewanie naskórka. Geny EDC są aktywowane w końcowych fazach różnicowania keratynocytów i obejmują m.in. lorykrynę, inwolukrynę, filagrynę, geny późnych białek koperty rogowej (ang. *late cornified envelope proteins* – LCE). W obrębie regionu LCE wyróżnia się trzy rodziny genów: *LCE1*, *LCE2* i *LCE3*. De Cid i wsp. [30] pierwsi wykazali asocjacje z łuszczycą kompleksu LCE zawierającego zmniejszoną liczbę kopii genów *LCE3C* i *LCE3B*, natomiast – co warto podkreślić – delecji *LCE3C/LCE3B* nie wykazano u chorych na atopowe zapalenie skóry [31]. Ta obserwacja wraz z wynikami innych doniesień świadczących o niewystępowaniu w łuszczycy mutacji genu filagryny świadczy, że te dwie przewlekłe, zapalne choroby skóry charakteryzuje odmienny defekt bariery naskórkowej.

Kolejną grupą genów wykazujących ujawnione w badaniach GWAS asocjacje z łuszczycą są geny ludzkiej β -defensyny (hBD). β -defensyny są peptydami przeciwbakteryjnymi o właściwościach cytokin, kodowanymi przez klastery genów na chromosomie 8p23.1 i dwa klaster genów na chromosomie 20. W łuszczycy w obrębie chromosomu 8p23.1 stwierdzono zwiększoną liczbę kopii genów kodujących hBD-2, hBD-3 i hBD-4 (*DEFB4*, *DEFB103*, *DEFB104*) [32]. β -defensyny ulegają znamiennej ekspresji w łuszczycy, przyciągając wiele komórek uczestniczących w procesie zapalnym, takich jak limfocyty T, komórki dendrytyczne i neutrofile, oraz nasilają wydzielanie cytokin prozapalnych przez keratynocyty i w ten sposób podtrzymują stan zapalny. Kluczowa rola tych białek we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej skóry potwierdza możliwy udział genów β -defensyny w podatności na łuszczycę.

Najnowsze metody analiz genetycznych pozwoliły na wskazanie ścieżek patogenetycznych wspólnych dla łuszczycy i innych chorób uwarunkowanych immunologicznie. Plejotropię, zjawisko polegające na wpływie pojedynczego genu na różny fenotyp lub różne choroby, opisano w odniesieniu do polimorfizmu *IL23R*. Ten sam wariant *IL23R* wykazuje asocjacje z łuszczycą, chorobą Leśniowskiego-Crohna, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa [33, 34]. Asocjacje *TNFAIP3* związanego ze ścieżką

NF- κ B ujawniono w łuszczycy i cukrzycy typu 1, chociaż każda z tych chorób wykazuje korelację z innym polimorfizmem w obrębie *TNFAIP3* [35]. W chorobie Leśniowskiego-Crohna wykryto asocjację z genami β -defensyny [36]. W tej zapalnej chorobie jelit, w przeciwieństwie do łuszczycy, występuje zmniejszona liczba kopii genu *DEFB4* [37].

PERSPEKTYWY BADAŃ GENETYCZNYCH W ŁUSZCZYCY

Olbrzymi rozwój technik diagnostyki molekularnej i wprowadzenie nowych metod badań genetycznych, w szczególności GWAS, umożliwiły opisanie licznych wariantów genetycznych wykazujących związki z łuszczycą, co z kolei miało kluczowe znaczenie w poznaniu szlaków patogenetycznych i mechanizmów molekularnych prowadzących do powstania blaszki łuszczycowej. Bez tych odkryć nie byłoby możliwe wprowadzenie nowych, wysoce specyficznych, opartych na patogeniezie metod leczenia tego schorzenia.

W erze coraz większej dostępności testów genetycznych duże nadzieje budzi opracowanie i zastosowanie ich w szacowaniu indywidualnego ryzyka rozwoju łuszczycy. Opisane warianty genetyczne wykazujące asocjację z łuszczycą, z wyjątkiem *HLA-Cw*06*, są jednak powszechne, co oznacza, że występują z dużą częstością zarówno w populacji zdrowej, jak i chorej. Niedawno zaproponowany do oceny ryzyka zachorowania na łuszczycę panel 10 markerów typu SNP, które wykazują związki z łuszczycą, wyjaśnia jedynie 11,6% genetycznego podłoża tej choroby, z czego aż 6,7% przypada na locus *HLA-C* [38]. Wydaje się więc, że dopóki nie zostanie poznana dokładna rola biologiczna tych genów, dopóty praktyczne zastosowanie testów genetycznych w ocenie ryzyka zachorowania na łuszczycę stanowi odległą perspektywę.

Piśmiennictwo

- Lomhold G.: Psoriasis. Prevalence, spontaneous course and genetic: a census study on the prevalence of skin disease on the Faroe Islands. Copenhagen, Denmark, Wydawnictwo G.E.C., 1963.
- Anderssen C., Henseler T.: Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt* 1982, 33, 214-217.
- Henseler T., Christophers E.: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985, 13, 450-456.
- Szczerkowska-Dobosz A., Placek W., Szczerkowska Z., Roszkiewicz J.: Psoriasis vulgaris with the early and late onset: HLA-phenotype correlations. *Arch Immun Ther Exp* 1996, 44, 265-269.
- Farber E.M., Nall M.L., Watson W.: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974, 109, 207-211.
- Glaser R., Mrowietz U., Jenisch S., Simeoni E., Christophers E.: Simultaneous onset of psoriasis vulgaris in monozygotic twins. *Am J Clin Dermatol* 2001, 2, 183-186.
- Szczerkowska-Dobosz A., Niespodziana K., Kapińska E., Sobjanek M., Jasiel-Walikowska E., Lange M. i inni: Łuszczycyca u bliźniaczków monozygotycznych. *Przeegl Dermatol* 2007, 94, 417-421.
- Russel T.J., Schultes L.M., Kuban D.J.: Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *N Eng J Med* 1972, 284, 738-743.
- White H.S., Newcomber V.D., Mickey M.R., Terasaki P.I.: Disturbance of HLA antigen frequency in psoriasis. *N Eng J Med* 1972, 287, 740-743.
- Gudjonsson J.E., Karason A., Antonsdottir A., Runarsdottir E.H., Hauksson V.B., Upmanyu R. i inni: Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 2003, 148, 233-235.
- Gudjonsson J.E., Karason A., Runarsdottir E.H., Antonsdottir A.A., Hauksson V.B., Jónsson H.H. i inni: Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients: an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 740-745.
- Zemmour J., Parham P.: Distinctive polymorphism at the HLA-C locus: implications for the expression of HLA-C. *J Exp Med* 1992, 176, 937-950.
- Bunce M., O'Neill C.M., Barnardo M.C., Krausa P., Browning M.J., Morris P.J. i inni: Phototyping: comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB2, DRB3, DRB4, DRB5 & DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence-specific primers (PCR-SSP). *Tissue Antigens* 1995, 46, 355-367.
- Szczerkowska-Dobosz A., Rębała K., Szczerkowska Z., Witkowska, Tobiła J.: Correlation of HLA-Cw*06 allele frequency with some clinical features of psoriasis vulgaris in the population of Northern Poland. *J Appl Genet* 2004, 45, 473-476.
- Johnston A., Gudjonsson J.E., Sigmundsdottir H., Love T.J., Valdimarsson H.: Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* 2004, 138, 83-93.
- Łuszczek W., Manczak M., Cisło M., Nockowski P., Wisniewski A., Jasek M. i inni: Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1 is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *Hum Immunol* 2004, 65, 758-766.
- Ciechanowicz A.: Jak znaleźć właściwy gen? Od genów kandydatów do badań całego genomu i z powrotem. *Kardiologia na co Dzień* 2010, 3, 62-67.
- Allen M.H., Veal C., Faassen A., Powis S.H., Vaughan R.W., Trembath R.C. i inni: A non-HLA gene within the MHC in psoriasis. *Lancet* 1999, 353, 1589-1590.
- Veal C.D., Capon F., Allen M.H., Heath E.K., Evans J.C., Jones A. i inni: Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus. *Am J Hum Genet* 2002, 71, 554-564.
- Helms C., Saccone N.L., Cao L., Daw J.A., Cao K., Hsu T.M. i inni: Localization of PSORS1 to a haplotype block harboring HLA-C and distinct from corneodesmosin and HCR. *Hum Genet* 2005, 118, 466-476.
- Nair R.P., Stuart P.E., Nistor I., Hiremagalore R., Chia N.V., Jenisch S. i inni: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Gen* 2006, 78, 827-851.
- Schaschl H., Aitman T.J., Vyse T.J.: Copy number variation in the human genome and its implication in autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2009, 156, 12-16.

23. **Cargill M., Schrodi S.J., Chang M., Garcia V.E., Brandon R., Callis K.P. i inni:** A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007, 80, 273-290.
24. **Nair R.P., Ruether A., Stuart P.E., Jenisch S., Tejasvi T., Hiremagalore R. i inni:** Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 1653-1661.
25. **Nair R.P., Duffin K.C., Helms C., Ding J., Stuart P.E., Goldgar D. i inni:** Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009, 41, 199-204.
26. **Strange A., Capon F., Spencer C.C.A., Knight J., Weale M.E., Allen M.H. i inni:** A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010, 42, 985-990.
27. **Elder J.T.:** Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun* 2009, 10, 201-209.
28. **Chang M., Li Y., Yan C., Callis-Duffin K.P., Matsunami N., Garcia V.E. i inni:** Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis. *Genes Immun* 2008, 9, 176-181.
29. **Mauro C., Pacifico F., Lavorgna A., Mellone S., Iannetti A., Acquaviva R. i inni:** ABIN-1 binds to NEMO/IKKgamma and co-operates with A20 in inhibiting NF-kappaB. *J Biol Chem* 2006, 281, 18482-18488.
30. **de Cid R., Riveira-Munoz E., Zeeuwen P.L.J.M., Robarge J., Liao W., Dannhauser E.N. i inni:** Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet* 2009, 41, 211-215.
31. **Bergboer J.G., Zeeuwen P.L., Irvine A.D., Weidinger S., Giardina E., Novelli G. i inni:** Deletion of late cornified envelope 3B and 3C genes is not associated with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 2057-2061.
32. **Hollox E.J., Huffmeier U., Zeeuwen P.L., Palla R., Lascorz J., Rodijk-Olthuis D. i inni:** Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet* 2008, 40, 23-25.
33. **Rueda B., Orozco G., Raya E., Fernandez-Sueiro J.L., Mulero J., Blanco F. i inni:** The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 1451-1454.
34. **Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R., Rioux J.D., Silverberg M.S., Daly M.J. i inni:** A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006, 314, 1461-1463.
35. **Fung E.Y., Smyth D.J., Howson J.M., Cooper J.D., Walker N.M., Stevens H. i inni:** Analysis of 17 autoimmune disease-associated variants in type 1 diabetes identifies 6q23/TNFAIP3 as a susceptibility locus. *Genes Immun* 2009, 10, 188-191.
36. **Fellermann K., Stange D.E., Schaeffeler E., Schmalzl H., Wehkamp J., Bevins C.L. i inni:** A chromosome 8 gene-cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* 2006, 79, 439-448.
37. **Li Y., Chang M., Schrodi S.J., Callis-Duffin K.P., Matsunami N., Civello D. i inni:** The 5q31 variants associated with psoriasis and Crohn's disease are distinct. *Hum Mol Genet* 2008, 17, 2978-2985.
38. **Chen H., Poon A., Yeung C., Helms C., Pons J., Bowcock A.M. i inni:** A genetic risk score combining ten psoriasis risk loci improves disease prediction. *PLoS One* 2011, 6, e19454.
39. **Duffin K.C., Woodcock J., Krueger G.G.:** Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* 2010, 23, 101-113.

Otrzymano: 20 VI 2011 r.

Zaakceptowano: 21 VII 2011 r.