

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАСОВОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ПСОРИАЗА

А.Н. Беловол, А.А. Береговая, Н.Л. Колганова

*Харьковский национальный медицинский университет
Кафедра дерматологии, венерологии и медицинской косметологии*

Резюме. *Статья представляет собой обзор современной научно-медицинской литературы по вопросам роли генетических изменений при псориазе, обусловленные расовой принадлежностью.*

Ключевые слова: *псориаз, генетическая предрасположенность, расовая наследственность.*

Псориаз является хронической, воспалительной гиперпролиферативной болезнью кожи, волосяной части головы, ногтей и суставов, затрагивающей приблизительно 1–3 % европейского населения [4] и 0.12 % китайского населения [19]. Псориаз не уступает позиций во всех странах мира, встречается у людей всех национальностей и рас независимо от пола, возраста, а также климатических и социально-экономических условий. Основную роль в возникновении псориаза играет триада патогенетических факторов: генетических, иммунометаболических и провоцирующих. В ряде исследований прослеживается расово-генетическая обоснованность псориаза.

Так, один из самых верных путей доказательств генетической основы псориаза - исследование близнецов. Идентичные близнецы разделяют все свои гены совокупно, тогда как у разнородных близнецов, подобно детям одних родителей, только половина генов общие. Поэтому, даже если нарушение внесено многими генами, болезнь присутствует у обоих из идентичных близнецов чаще, чем у разнородных близнецов. Действительно, заболеваемость у монозиготных близнецов в 3-4 раза выше, чем у дизиготных, что указывает на

значительный вклад генетических факторов в этиопатогенез псориаза [12]. Такая корреляция наблюдается, но заметно ниже в популяции Австралии, чем в популяциях Соединенных Штатов или в Дании [3]. По результатам исследований величина конкордантности у монозиготных близнецов намного более высокая (63-73 %) по сравнению с дизиготными близнецами (17-20 %) [15]. Такие различия конкордантности говорят о сильном генетическом компоненте, хотя факторы внешней среды также необходимы для развития болезни (стрессовые ситуации, бактериально-вирусные и бактериально-грибковые инфекции). Кроме того, клинические особенности, такие как структура распределения пятен, степень тяжести и течение болезни, подобны у монозиготных близнецов, но не у дизиготных близнецов. Степень наследования псориаза определена между 60 % и 90 % [15].

В исследованиях родственников первой степени среди датских близнецов с псориазом показано, что потомство псориазических отцов чаще подвержено заболеванию, чем потомство псориазических матерей или генного носителя [18]. Модель аллельной неустойчивости в митозе также предлагалась как воз-

возможный механизм наследования, потому что величина генетической антиципации больше в случае, когда болезнь унаследована от отца [7,16]. Таким образом, некоторые большие родословные с менделеевским наследованием и с пониженной пенетрантностью объясняют сегрегацию болезни, но в большинстве семейств тип наследования является более сложным. При псориазе чаще наблюдается не менделеевская передача признака [8,12], которая наблюдается для некоторых других аутоиммунных болезней [7].

Распределение аллелей *HLA* варьирует в расовых и этнических популяциях. В финской популяции 45.9 % пациентов с псориазом были носителями *HLA-Cw*6* по сравнению с 7.4 % случайных доноров ($P < 0.0001$) [17]. В исследованиях контроль/случай среди британского населения аллель *HLA-Cw*0602* была замечена у 47 % пациентов и 20 % контрольных ($P < 0.0001$) [2,9]. В японской популяции аллель *HLA-Cw11* была значительно более общей у больных, чем в контрольных группах (57 % против 9 %), но *HLA-Cw6* и *-Cw7* увеличивали риск [1,10]. В нескольких исследованиях частота аллели *HLA-Cw*0602* была намного более высокой у пациентов с псориазом с ранним началом болезни (до 40 лет), чем с поздним началом болезни (после 40 лет) [2,17]. Течение болезни часто более тяжелое у больных с аллелью *HLA-Cw*6*, чем у *HLA-Cw*6* отрицательных пациентов [5].

Кроме того, расширенный гаплотип EH57.1, содержащий *Cw*6-B*57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303*, чаще наблюдался у пациентов с псориазом типа I, чем в контрольных группах. Люди, несущие аллели EH57.1 класса I, но испытывающие недостаток в аллелях класса II, чаще встречались в группе пациентов с псориазом типа I (12 %), чем в контрольной группе (2 %). Обладание только аллелями класса II гаплотипа и недостаток аллелей класса I не ассоциировались с развитием псориаза. *HLA-Cw*6* и *-B*57* являются фактическими маркерными генами для предрасположенности к псориазу [20].

В китайской популяции анализ связи на основе гаплотипа показал, что все гаплотипы риска в пределах локуса *PSORS1* являются *HLA-Cw6* положительными и, вероятно, получены из двух известных древних гаплотипов риска (*HLA-Cw6-B57* и *HLA-Cw6-B13*). Гаплотип *HLA-Cw7-B58*, положительно связанный с псориазом в популяции Сардинии, отсутствовал в китайской и японской популяциях [13]. Критическая область в 369 kb, идентифицированная в китайской популяции, подобна критической области в 300 kb, идентифицированной в западноевропейской и европейской популяциях подобными методами [11].

Таким образом, *HLA-Cw6* - главный компонент сцепления, наблюдаемый в локусе *PSORS1*, но, возможно, в пределах области есть дополнительная аллель риска. И обратное, *HLA-Cw6* - только аллель маркера и поэтому косвенно связан с фенотипом болезни через LD с не идентифицированной причинной аллелью [19].

В пределах критической области *HLA-C* выделяют еще один участок известный как ген S - корнеодесмозин (*CDSN*), расположенный в 150 kb телометрически по отношению к *HLA-C*. Белок синтезируется на поздних стадиях дифференцирования кератиноцитов и, как считают, играет главную роль в образовании рогового слоя. Частота рекомбинантных гаплотипов *HLA-Cw6* и аллели *CDSN*TTC* также более высока в китайских псориазных семьях (14.7 %), чем в европейских псориазных семьях (2.7 %) [11]. Большинство рекомбинантных гаплотипов являются *HLA-Cw6 -/CDSN*TTC* + гаплотип (12.9 %), которые четко не связаны с фенотипом болезни, подтверждая этим, что без аллели *HLA-Cw6*, аллель *CDSN*TTC* не создает никакого риска. Этот результат далее подтвержден анализом сцепления, где только аллели *HLA-Cw6* проявляли независимый эффект от генотипов, окружающих локусов маркеров, включая аллель *CDSN*TTC*. Гаплотип *CDSN* 1.21 показывает существенно увеличение как при типе I, так и при типе II псориаза. Связь *CDSN*,

изученная среди европейского и японского населения, по некоторым результатам не сходится. Поэтому, роль *CDSN* в патогенезе псориаза еще не ясна.

Недавнее широкое сканирование генома во французских семьях с псориазом подтвердило присутствие локуса восприимчивости к псориазу на хромосоме 20p13 и идентифицировало позиционное клонирование гена *ADAM33* (дизинтегрин и металлопротеиназа 33) как гена восприимчивости к псориазу [6,14].

SNP *ADAM33* - rs512625 - показал сильнейшую связь с псориазом при анализе SNP и гаплотипа в некоторых исследованиях [13]. Другой SNP - rs628977 - был связан с псориазом ранней стадии. Этот локус не был идентифицирован анализом SNP, проводимым Lesueur и др. [6], но этот SNP был частью три-SNPs гаплотипа, показывающего сильнейшие связи с псориазом. В обеих работах T аллели коррелировали с повышенным риском для псориаза (или с псориазом ранней стадии). Предполагают, что эти два *ADAM33* SNPs имеют независимые эффекты на развитие псориаза [6].

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают, что критический домен *PSORS1* является главным локусом восприимчивости для псориаза. Область в 200 kb в центромерной части области класса I MHC

предложена как вероятное месторасположение генов – кандидатов *PSORS1* в различных популяциях. Одна из предложенных гипотез - то, что все гены *PSORS1* действуют вместе в процессе болезни. Кроме генов *HLA-C*, *HCR* и *CDSN*, несколько других генов, экспрессируемых в кератиноцитах кожи, типа *SPRI*, *SEEK1* и *STG*, расположены в локусе *PSORS1*. В то время как полиморфизмы этих генов не показывают сильной связи с псориазом, вероятно, они могут вовлекаться, если гены *PSORS1* формируют функциональный комплекс генов, затрагивающих функцию кератиноцитов. Гены минорных локусов восприимчивости могут также взаимодействовать с генами *PSORS1* или играть определенную роль в патогенетической цепи.

Популяционные исследования различных этнических групп показали генетическую гетерогенность локуса *PSORS1*.

Таким образом, псориаз - сложная болезнь и пациенты, вероятно, будут иметь различные генетические изменения по восприимчивости к болезни, обусловленные расовой принадлежностью. В будущем, когда будет возможно определение молекулярной генетической основы псориаза у каждого пациента, будет назначаться индивидуальное лечение данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asumalahti K., Laitinen T., Itkonen-Vatjus R., et al. - A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. – Hum. Mol. Genet. – 2000. - 9.- P.1533-1542.
2. Balendran N., Clough R.L., Arguello J.R. et al. - Characterization of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3. – J. Invest. Dermatol.- 1999.- 113.- P. 322-328.
3. Duffy D.L., Spelman L.S., Martin N.G. - Psoriasis in Australian twins. – J. Am. Acad. Dermatol. – 1993.- 29.- P. 428-434.
4. Elder J.T., Nair R.P., Henseler T. - Genetics of psoriasis.- Arch Dermatol. –2001.- Vol.137.- P.1447-1454.
5. Guedjonsson J.E., Karason A., Antonsdottir A.A., et al.- HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. – J. Invest. Dermatol.- 2002.- 118.- P. 362-365.
6. Holgate S.T., Davies D.E., Powell R.M.- ADAM33: a newly identified protease involved in airway remodeling.- Pulm. Pharmacol.Ther.- 2006.- 19.- P. 3-11.

7. Kreuger J.G., Bowcock A. - Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. – Ann. Rheum. Dis.- 2005.-64 (suppl II).- P.30–34.
8. Lomholt G. - Psoriasis: prevalence, spontaneous course, and genetics. - Copenhagen: GEC GAD.- 1963.-P. 157–84.
9. Mallon E., Bunce M., Savoie H. et al.- HLA-C and guttate psoriasis.- Br.J.Dermatol.-2000.- 143.- P. 1177-1182.
10. Nakagawa H., Asahina A., Akazaki Set al. - Association of Cw11 in Japanese patients with psoriasis vulgaris.- Tissue Antigens.- 1990.- 36.- P. 241- 242.
11. Oka A., Tamiya G., Tomizawa M., et al. - Association analysis using refined microsatellite markers localizes a susceptibility locus for psoriasis vulgaris within a 111 kb segment telomeric to the HLA-C gene. – Hum. Mol. Genet. – 1999.- 8.- P. 2165-2170.
12. Rahman P., Elder J.T. - Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis.- Annals of the Rheumatic Diseases.- 2005.- 64.- P. 37-39.
13. Siroux V., Bouzigon E., Dizier M. et al.- Replication of association between ADAM33 polymorphisms and psoriasis. - PLoS ONE.- 2006.- 3 (6).- P. 2448.
14. Siroux V., Bouzigon E., Kauffmann F. et al. - Case-control and family-based association analyses between polymorphisms of ADAM33 gene and asthma, asthma severity and FEV1 in the EGGGGGEA study. - Eur. Respir. J.- 2006.- suppl.50143s.
15. Sumalahti K. - Molecular genetics of psoriasis // Helsinki.- Helsinki university biomedical dissertations, 2003.- n. 27.- 80 p.
16. (12) Theeuwes M., Morhenn V. - Allelic instability in the mitosis model and the inheritance of psoriasis.- J Am. Acad. Dermatol.- 1995.- 32.- P. 44-52.
17. Tiilikainen A., Lassus A., Karvonen J. et al. - Psoriasis and HLA-Cw6. – Br. J. Dermatol. – 1980.- 102.- P. 179-184.
18. Traupe H., van Gurp P.J., Happle R., et al. - Psoriasis vulgaris, fetal growth, and genomic imprinting.- Am. J. Med. Genet. 1992.- 42.- P. 649-654.
19. Xing Fan, Sen Yang, Wei Huang et al. - Fine mapping of the psoriasis susceptibility locus PSORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the han chinese population.- PLoS Genetics- 2008.- October. - 4(3). - e1000038.
20. Ying Zin, Cynthia Helms, Wilson L. et al. – A genome - wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identified new disease loci.- ProS. Genet.- 2008. - 4(4).- e100041.

**ДОКАЗОВІ АСПЕКТИ
РАСОВОЇ СПАДКОВОСТІ
ПСОРИАЗУ**

**А.Н. Беловол, А.А. Берегова,
Н.Л. Колганова**

Резюме. Стаття являє собою огляд сучасної науково-медичної літератури з питань ролі генетичних змін при псоріазі, обумовлені расовою принадлежністю.

Ключові слова: псоріаз, генетична схильність, расова спадковість.

**EVIDENTIAL ASPECTS
OF RACIAL HEREDITY
OF PSORIASIS**

**A.N. Belovol,
A.A. Beregovaya,
N.L. Kolganova**

Summary. The article represents the review of the modern scientific - medical literature on the role of genetical changes in psoriasis, stipulated by the race.

Keywords: psoriasis, genetic predisposition, racial heredity.