ULOGA GENSKIH ČIMBENIKA U ETIOPATOGENEZI PSORIJAZE

THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE ETIOPATHOGENESIS OF PSORIASIS

MARIJA KAŠTELAN, LARISA PRPIĆ MASSARI*

Deskriptori: Psorijaza – genetika; Genetska predispozicija za bolest – genetika

Sažetak. Psorijaza je kronična bolest kože koju obilježava ubrzana proliferacija epidermisa izazvana imunosnom reakcijom na određeni epidermalni, dermalni ili cirkulirajući imunogeni peptid. Spoznaje o nasljeđivanju psorijaze unutar pojedinih obitelji upozorile su na važnost genskih čimbenika u patogenezi bolesti. Brojnim populacijskim istraživanjima utvrđena je povezanost psorijaze s genima sustava HLA razreda I i II smještenih na kraćem kraku kromosoma 6. Najveći rizik od nastanka bolesti nosi gen HLA-Cw*0602. Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA u psorijatičara hrvatske populacije također upućuju na važnost alela Cw*0602 u podložnosti za bolest. Do sada je u bazi podataka OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) navedeno osam genskih lokusa za psorijazu. Iako je povezanost psorijaze sa sustavom HLA nedvojbena, ipak se samo u nekih osoba koje nose alele podložne za bolest ona i razvije. Stoga se pretpostavlja da osim gena HLA neki drugi geni i pojedini čimbenici okoliša imaju ulogu u patogenezi psorijaze.

Descriptors: Psoriasis – Genetic predisposition to disease – genetics

Summary. Psoriasis is a chronic skin disease characterized by epidermal hyperproliferation that is probably mediated by an immunologic reaction to particular epidermal, dermal or circulating immunogenic peptide. The inheritance of psoriasis within some families suggests the importance of genetic factors in the pathogenesis of the disease. Population based studies revealed that psoriasis is associated with HLA genes class I and II located on the chromosome 6. The highest risk of developing psoriasis carries the HLA-Cw*0602 gene. The analysis of HLA polymorphism in Croatian patients also showed the importance of Cw*0602 allele in psoriasis susceptibility. Until now, eight different gene loci for psoriasis are mentioned in the OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) data base. Even though, the psoriasis association with HLA genes is doubtless, only some carriers of susceptible genes develop the disease. Therefore, some other genes except HLA genes as well as some environmental factors have a role in the pathogenesis of psoriasis.

Liječ Vjesn 2006;128:96–98

Psorijaza je kronična bolest kože koju obilježava ubrzana proliferacija epidermisa izazvana vjerojatno imunosnom reakcijom na do sada još nedovoljno poznati epidermalni, dermalni ili cirkulirajući imunogeni peptid.[1] Iako etiopatogeneza bolesti nije u cijelosti poznata, pretpostavlja se da psorijaza nastaje međusobnim isprepletanjem genskih i okolišnih čimbenika.[2]

Spoznaje o nasljeđivanju psorijaze unutar pojedinih obitelji upozorile su na važnost genskih čimbenika u patogenezi bolesti. Na temelju više obiteljskih studija predložen je u početku dominantan tip nasljeđivanja s penetracijom gena od 60%.[3] Međutim, Lomholt i sur. su na temelju opsežnog istraživanja cijele populacije Faroe otoka u Danskoj predložili multifaktorijsko nasljeđivanje psorijaze s međudjelovanjem genskih i okolišnih čimbenika u nastanku i tijeku bolesti.[4] Takav obrazac nasljeđivanja predložili su i drugi istraživači.[5] Brojne studije na jednojajčanim i dvojajčanim blizancima potvrdile su multifaktorijski obrazac nasljeđivanja psorijaze i upozorile na povezanost genskih čimbenika s tijekom i težinom bolesti. Naime, uočeno je da jednojajčani blizanci mnogo češće pokazuju sličan tijek bolesti i težinu kliničke slike nego dvojajčani blizanci.[6] Međutim, u samo 40–65% slučajeva oba jednojajčana blizanca imaju psorijazu, što upućuje na to da osim genskih, važnu ulogu u patogenezi psorijaze imaju i čimbenici okoline. Dakle, riječ je o poligenskom i multifaktorijskom obrascu nasljeđivanja, odnosno međudjelovanju genskih i okolišnih čimbenika u nastanku i tijeku bolesti.

Uloga gena HLA u nastanku psorijaze

Posljednjih godina otkriveni su brojni geni odgovorni za nastanak mnogih nasljednih bolesti. Na temelju ispitivanja haplotipova HLA u obiteljima s više bolesnih osoba pretpostavljeno je da je najmanje jedan, a možda i više HLA-udruženih gena uključeno u nastanak psorijaze.[7] Povezanost psorijaze s određenim antigenima HLA-razreda I i II upućuje na to da predočavanje peptida limfocitima T ima važnu ulogu u patogenezi bolesti.

Metodama molekularne genetike i brojnim populacijskim istraživanjima utvrđena je povezanost psorijaze s genima sustava HLA-razreda I i II smještenih na kraćem kraku kromosoma 6. Vrlo rano uočena je značajno viša učestalost antigena HLA-B17 i HLA-B31 u bolesnika sa psorijazom.[8] Potom je upozoreno da u bolesnika sa psorijazom antigen HLA-CW6 nosi najveći rizik od nastanka bolesti (relativni rizik od nastanka psorijaze u nosioca iznosi 10–20).[9] Analizom povezanosti antigena HLA-razreda I s dobi početka bolesti utvrđeno je da se bolesnici s nepustuloznom psorijazom mogu podijeliti u dvije skupine.[10] U prvoj skupini (psorijaza tipa I) bolest počinje u ranijoj životnoj dobi (prije 40. godine života), nasljeđuje se, težeg je tijeka i povezana je sa značajno većom učestalošću antigena HLA Cw6. U drugoj skupini bolesnika (psorijaza tipa II) bolest počinje u kasnijoj životnoj dobi (između 50–60. godine života), nije povezana s genima sustava HLA i javlja se sporadično.[11]

Molekularna istraživanja povezanosti alela razreda II sa psorijazom tipa I upozorila su na povećanu učestalost alela

* **Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta i KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.; dr. sc. Larisa Prpić Massari, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. M. Kaštelan, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta i KBC Rijeka; Krešimirova 42, 51 000 Rijeka. e-mail: marijakastelan@yahoo.com

Primljeno 26. srpnja 2005., prihvaćeno 11. siječnja 2006.

DRB1*0701 u bolesnika u usporedbi sa zdravom populacijom. Obiteljskim studijama utvrđena je povišena učestalost produženoga konzerviranog haplotipa EH 57.1 (Cw6-B57--DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303) u bolesnika sa psorijazom.[12] Pretpostavlja se da konzervirani haplotipovi predstavljaju selektivnu prednost u borbi protiv različitih uzročnika bolesti tijekom evolucije. Povezanost psorijaze s konzerviranim haplotipovima upućuje na ulogu gena HLA--razreda I i II u patogenezi bolesti. Naime, uočeno je da aleli DRB1* 0701 i DQB1* 0303 povećavaju podložnost bolesti isključivo u nazočnosti alela Cw6.[13] Stoga se smatra da je podložnost bolesti jače povezana s krajem razreda I (Cw6--B57) nego krajem razreda II (DRB1*0701-DQA1*0201--DQB1*0303) u konzerviranom haplotipu.

U Hrvatskoj je populaciji, također, istražena povezanost psorijaze sa sustavom HLA metodama molekularne genetike čime je prvi put pružen uvid u cjelovitu imunogenetsku sliku sustava HLA psorijatičara hrvatske populacije.[14,15] Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA-razreda I u psorijatičara hrvatske populacije upućuju ponajprije na ulogu alela Cw*0602 u podložnosti za bolest, napose tipa I. Taj je alel povezan s dobi početka bolesti kao i s obiteljskom anamnezom psorijaze.[14] Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA-razreda II u naših psorijatičara pokazuju da je na lokusu DRB1 visoko podložni alel DRB1*0701, a na lokusu DQ aleli DQA1*0201 i DQB1*0201. U hrvatskih psorijatičara tipa I otkrivena je također statistički značajno viša učestalost produženog haplotipa EH-57.2 (Cw6-B57-DRB1*0701--DQA1*0201-DQB1*0201).[15] Isto je tako statistički značajno viša učestalost svih alela koji čine taj produženi haplotip.

Sljedeća istraživanja upozorila su na ulogu alanina na poziciji 73 (Ala-73) u pojedinim alelima C-lokusa. Naime, u psorijatičara je utvrđena povećana učestalost Ala-73 u regiji koja kodira *a*1-podjedinice molekula Cw6 i Cw7.[16] Smatra se da je ta aminokiselina bitna za oblikovanje vezne pukotine, a prema tome i za vezanje antigenog peptida i njegovo predočavanje T-limfocitima. Stoga se pretpostavlja da Ala-73 nosi povećan rizik od nastanka psorijaze.[17]

Psorijaza je jedinstven primjer povezanosti jedne autoimune bolesti s genima razreda I sustava HLA-C.[18] Naime, smatra se da upravo specifična kombinacija gena HLA omogućava predočavanje određenog antigena T-limfocitima, što za posljedicu ima prijelaz genotipske u fenotipsku psorijazu. Također, pojedini haplotipovi ili geni mogu odrediti oblik i tijek bolesti te njezinu prognozu. Tako je u bolesnika s kapljičastom psorijazom gen Cw6 nazočan u većine oboljelih,[19] dok je u bolesnika sa psorijatičnim spondilartritisom i pustuloznom psorijazom uočena značajna povezanost s antigenom HLA-B27.[20] Nadalje, određeni aleli HLA imaju zaštitnu ulogu u nastanku bolesti te se tako tumači veoma rijetka pojava psorijaze u američkih Indijanaca i Eskima, a relativno česta u skandinavskoj populaciji.[21]

Uloga drugih ne-HLA gena u nastanku psorijaze

Sustav MHC, osim gena HLA, sadržava i gene koji kodiraju neke komponente komplementa (C2, C4 i BF), TNF te prijenosne molekule TAP1 i TAP2. Istraživanja povezanosti psorijaze s genima komplementa upozorila su na značajno veću učestalost alela C2*2, BF*S i C4*A6 u bolesnika nego u kontroli.[22] Budući da se ti aleli nalaze u neravnoteži udruživanja s alelima HLA, njihova povećana učestalost vjerojatno je rezultat neravnoteže udruživanja.

Istraživanja povezanosti gena za TAP1 i TAP2 sa psorijazom upozorila su na povećanu učestalost alela TAP1*0101 u bolesnika, dok povezanost s alelima TAP2 nije utvrđena.[23] Studije o ulozi gena za TNF u patogenezi psorijaze pokazale su kod bolesnika postojanje mutacije u promotorskoj regiji gena na poziciji 238 te se smatra da taj gen, ili neki drugi u neravnoteži udruživanja s njim, nosi povećanu podložnost za nastanak psorijaze.[24]

Posljednjih godina, metodama molekularne genetike, otkriveni su brojni geni odgovorni za nastanak mnogih nasljednih bolesti. Istim metodama nastojao se utvrditi i položaj gena za psorijazu unutar ljudskoga genoma. Tako je u neposrednoj blizini lokusa HLA-C otkriven gen S uključen u proces diferencijacije keratinocita.[25] Zbog jake povezanosti bolesti s Cw6 i izravne blizine novoga gena S tom lokusu pretpostavljeno je da on možda ima ulogu u patogenezi psorijaze. Razmišljalo se i o povezanosti s genima smještenim na dugom kraku kromosoma 1 koji su također uključeni u diferencijaciju epidermalnih stanica. Naime, uočena povećana ekspresija njihovih produkata u psorijatičnoj koži upućuje na moguću ulogu tih gena u podložnosti bolesti.[26]

Neke studije upozorile su na ulogu gena terminalnog kraja dugog kraka kromosoma 17 u patogenezi psorijaze.[27] Međutim, u gotovo svim ispitivanim obiteljima nije utvrđena povezanost s HLA-Cw6, a i brojni drugi radovi nisu utvrdili povezanost psorijaze s genom na kromosomu 17.[28,29] Sljedeća grupa istraživača upozorila je na mogući smještaj patogenoga gena na kromosomu 4q, 16q i 20p.[40,41] Zanimljivo je da ista regija na kromosomu 16q pokazuje povezanost s Crohnovom bolešću, za koju se zna da je češća u psorijatičara nego u zdravoj populaciji.[30,31]

Do sada je u bazi podataka OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) navedeno osam genskih lokusa za psorijazu: PSORS1 (kromosom 6p21), PSORS2 (kromosom 17q 24-25), PSORS3 (kromosom 4q34), PSORS 4 (1q 21), PSORS 5 (3q21), PSORS 6 (19p13) i drugi.[32–34] Ti podaci govore u prilog da je psorijaza genetski heterogena bolest i da vjerojatno postoje intereakcije između pojedinih genskih lokusa. Moguće je da neki od tih gena sudjeluju i u nastanku drugih autoimunih bolesti; tako je gen na kromosomu 17q 24 važan i u razvoju reumatoidnog artritisa.

Zaključno, psorijaza se danas smatra poligenskom bolešću posredovanom limfocitima T. Iako je povezanost psorijaze sa sustavom HLA nedvojbena, ipak se samo u nekih osoba koje nose alele podložne za bolest ona i razvije. Stoga se pretpostavlja da osim gena HLA neki drugi geni i pojedini čimbenici okoliša imaju ulogu u patogenezi psorijaze, što je pokazano i za mnoge druge autoimune bolesti, kao IDDM, reumatoidni artritis, multiplu sklerozu i celijakiju.[35–37] Saznanja dobivena spomenutim istraživanjima zasigurno će imati važnu ulogu ne samo u dijagnostici nego i u prognozi bolesti te specifičnom pristupu liječenju pojedinih bolesnika.

LITERATURA

1. *Barker JNWN.* The pathophysiology of psoriasis. Lancet 1991;338: 227–31.
2. *Henseler T.* The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997; 37:1–11.
3. *Abele DC, Dobson RL, Graham JB.* Heredity and psoriasis. Study of a large family. Arch Dermatol 1963;88:38–47.
4. *Brandrup F, Hauge M, Henningsen J i sur.* Psoriasis in an unselected series of twins. Arch Dermatol 1978;114:874–8.
5. *Watson W, Cann HM, Farber EM, Nall ML.* The genetics of psoriasis. Arch Dermatol 1972;105:197–207.
6. *Brandrup F.* Psoriasis in monozygotic twins: Variations in expression as individuals with identical genetic constitution. Acta Dermatol Venereol 1982;62:229–31.

7. *Suarez Almazor ME, Russell AS.* The genetics of psoriasis. Haplotype sharing in siblings with the disease. Arch Dermatol 1990;126:1040–2.
8. *Brenner W, Gschnait F, Mayr WR.* HLA B13, B17, B37 and Cw6 in psoriasis vulgaris: association with the age of onset. Arch Dermatol Res 1978;262:337–9.
9. *Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J i sur.* Psoriasis and HLA Cw6. Br J Dermatol 1980;102:179–84.
10. *Henseler T, Christophers E.* Psoriasis of early and late onset: characterisation of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1985; 13:450–6
11. *Christopher E, Henseler T.* Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. Semin Dermatol 1992;11:261–6.
12. *Schmidt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH i sur.* Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigens HLA class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701--DQA1*02021-DQB1*0303: a population and family based study. J Invest Dermatol 1996;106:711–4.
13. *Jenisch S, Henseler T, Wetphal E i sur.* HLA DQ9 (DQB1*0303) increases susceptibility to type I psoriasis in multiplex families, but only in the presence of HLA-Cw6. J Invest Dermatol 1995;104:629
14. *Kaštelan M, Gruber F, Čečuk E i sur.* Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. Acta Derm Venereol 2000;suppl211:12–3.
15. *Kaštelan M, Gruber F, Čečuk-Jeličić E i sur.* A new haplotype Cw*0602--B57-DRB1* 0701-DQA1-0201-DQB1*0201 associated with psoriasis in the Croatian population. Clin Exp Dermatol 2003;28:200–2.
16. *Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H i sur.* Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. J Invest Dermatol 1991;97:254–8
17. *Ikaheimo I, Silvennoinen-Kassinene S, Karvonen J i sur.* Alanin at position 73 of HLA-C is associated with psoriasis vulgaris in Finland. Br J Dermatol 1994;131:257–9
18. *Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H.* Immunopathogenetic mechanism in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004; 135:1–8.
19. *Mallon E, Bunce M, Savoie H i sur*. HLA-C and guttate psoriasis. Br J Dermatol 2001;143:1177–82.
20. *Scholz S, Albert E.* Immunogenetic aspects of juvenile chronic arthritis. Rheumatol Europe 1994;23:92–4.
21. *Svejgaard A, Staub-Nielsen L, Svejgaard E i sur.* HL-A in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis: population and family studies. Br J Dermatol 1974;91:145–53.
22. *Dewald G, Lange CE, Schmeel E i sur.* HLA linked complement polymorphisms (C2, BF) in psoriasis. Arch Dermatol Res 1983;275: 301–4.
23. *Hohler T, Weinmann A, Schneider PM i sur.* TAP-polymorphisms in juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. Hum Immunol 1996;51: 49–54
24. *Hohler T, Kruger A, Schneider PM i sur.* A TNF-α promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. J Invest Dermatol 1997;109:562–5.
25. *Zhou J, Chaplin DD.* Identification in the HLA class I region of a gene expressed late in keratinocyte differentiation. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:9470–4.
26. *Hardas BD, Zhao XP, Zhang J i sur.* Assignment of psoriasin to human chromosomal band 1q21: coordinate overexpression of clustered genes in psoriasis. J Invest Dermatol 1996;106:753–8.
27. *Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R i sur.* Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. Science 1994;264:1141–5.
28. *Burden AD, Javed S, Hodgins M i sur.* Linkage to chromosome 6p and exclusion of chromosome 17q in familial psoriasis in Scotland. Br J Dermatol 1996;135:827–30.
29. *Matthews D, Fry L, Powles A i sur.* Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. Nat Genet 1996;14:231–3.
30. *Nair RP, Henseler T, Jenisch S i sur*. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate region (16q and 20p) by genome wide-scan. Hum Mol Genet 1997;6:1349–56.
31. *Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C i sur.* Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. Nature 1996; 379:821–3.
32. *Weal CD, Clough RL, Barber RC i sur.* Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS 1 and candidate loci. J Med Genet 2001;38:7–13.
33. *Enlund F, Samuelsson L, Enerback C i sur*. Analysis of three suggested psoriasis susceptibility loci in a large Swedish set of families: confirmation of linkage to chromosome 6p (HLA) and to17 q but not to 4q. Hum Hered 1999;49:2–6.
34. *Matthews D, Fry L, Powles A i sur.* Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. Nat Genet 1996;14:231–3.
35. *Arari T, Michalski JP, McCombs CC i sur.* T cell receptor gamma gene polymorphisms and class II human lymphocyte antigen genotypes in patients with celiac disease from the west of Ireland. Am J Med Sci 1995;309:171–8.
36. *Brennan P, Hajeer A, Ong KR i sur*. Allelic markers close to prolactine are asociated with HLA-DRB1 susceptibility allleles among women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1383–6.
37. *Heward J, Gough SCL.* Genetic susceptibility to the development of autoimmune disesase. Clin Sci 1997;93:479–91.

* * *

Vijesti
News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2006. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2006. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 115. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2007. godine.

Upitnici za predlaganja odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.