

Genetikai vizsgálatok eredményeinek gyakorlati hasznosíthatósága a psoriasis diagnózisában és terápiás megoldásában

Translating results from genetic studies into the diagnosis and treatment of psoriasis

TÖRŐCSIK DÁNIEL DR^{1,*}, SAWHNEY IRINA DR^{1,*}, SZEGEDI ANDREA DR^{1,2},
REMENYIK ÉVA DR¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹, Debrecen
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati
Allergológiai Nem Önálló Tanszék², Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A genetikai alap kutatások eredményeinek megértése és annak hasznosíthatósága, más szóval translációja a kliniku-
si gyakorlatba, érthetően nehézségekre ütközik csaknem va-
lamennyiünk számára. Az utóbbi két évtized módszertani for-
radalma, olyan mennyiségű információt eredményezett
melynek napi szinten való követése és értelmezése csaknem
lehetetlen, az összefoglaló közlemények is csak ritkán képesek
egyértelmű választ adni a betegek és a klinikusok kérdéseire:
Lesz-e psoriasisom? Mi várható egy psoriasisos beteg tü-
neteinek súlyosságában az idő előrehaladásával? Várható-
e ízületi érintettség? Milyen valószínűséggel öröklök a gyer-
mekek? Lehet-e előre tudni hogy melyik terápia lesz hatékony?
A közleményünkben ezen kérdések megválaszolásában segítő,
klinikai relevanciával bíró eredményekhez vezető kutatási
módszereket mutatjuk be röviden, majd a gyakorló kliniku-
sok számára szeretnénk segítséget nyújtani a genetikai is-
meretekre épülő naprakész válaszokhoz.

Kulcsszavak:
psoriasis – gének – SNP – biomarker

SUMMARY

Understanding the results of basic genetic research and
how it could be applied in everyday healthcare, in other words
translating it into clinical practice, is a challenging field for
all of us. The ample information resulting from the metho-
dological revolution of the last two decades is almost im-
possible to follow and interpret on a daily basis. Even the
most appropriate reviews from the filed rarely provide a cle-
ar answer to the questions raised both by psoriasis patients
and clinicians: Will I have psoriasis? Will my psoriasis pro-
gress with time? Is joint involvement expected? How likely is
it for my children to inherit the disease? Can we predict and
prescribe accordingly the most effective therapy? In this re-
view we aim to briefly introduce the methods used in the ge-
netic studies and summarize their results that could be in-
tegrated into our up-to-date answers to these questions.

Key words:
psoriasis – genes – SNP – biomarker

A psoriasis, csakúgy mint más gyulladásos vagy malig-
nus megbetegedés, esetében célunk, hogy a kialakulás koc-
kázatának megbecsléséhez, diagnózisához, prognózisához,
terápiás válasznak megjóslásához vagy a már alkalmazott
kezelés hatásosságának megerősítéséhez, biomarkereket
keressünk. A genetikai kutatások célja hogy a korábban azon-
sított és alkalmazott klinikai paraméterek (például az hogy
a köröm psoriasis, inverz psoriasis és scalp psoriasis rizikó
jelent arthritis psoriasisra), labor diagnosztikai (terápiák al-
kalmazhatóságát befolyásoló fehérjék szintjei) és képalko-

tói módszerek (ízületi érintettség) hasznosíthatósága mellett
megvizsgálja a genetikai faktorok, mint potenciális bio-
markerek, detektálásának alkalmazhatóságát a psoriasis
esetében (is).

A genetikai vizsgálatok eredményeinek köszönhetően mind
az érintett egyének mind pedig sejt/szövet szinten ismereteink
jelentősen bővültek. Kerültek azonosításra olyan genetikai
eltérések melyek öröklötten vagy pedig a megváltozott ki-
fejeződésüknek köszönhetően összefüggésben állnak a psori-
asis kialakulásával, tüneteivel, súlyosságával vagy az eset-

Levelező szerző: Törőcsik Dániel dr.
e-mail: dtorocsik@gmail.com

*Megosztott első szerzők

leges komorbiditásokkal és így nem csak a psoriasisos tünetek háttérben álló eltérésekre adhatnak magyarázatot de jelenthetik az alapját terápiás beavatkozásoknak is.

Közleményük célja hogy segítséget adjunk eligazodni a rendelkezésre álló kutatási eredmények klinikusként való értelmezésében és hasznosíthatóságában a jelenlegi valamint a jövőbeni gyakorlati szempontokat figyelembe véve.

Genetikai vizsgálatok bemutatása

1. Egyének szintjén

A vizsgálatok alapja és egyben sikerének kulcsa is hogy nagyszámban (több ezertől akár a tízezres nagyságrendig) beválasztásra kerüljenek psoriasisos betegek, akik genetikai hátterét hasonlítjuk össze psoriasisban nem szenvedőkével. A vizsgálatok leggyakoribb célja az ún SNP-k (egy nukleotidos polimorfizmus) szintjén azonosítani psoriasisban érintett géneket (vagy régiókat a DNS-en), azaz keresni olyan, báziseltéréseket melyek következetesen jelen vannak a psoriasisos betegek statisztikailag szignifikáns részében. A vizsgálatok egyik megközelítése lehet, hogy célzottan, ami klinikai megfigyelésre vagy alap kutatási adatokra épül, előre meghatározott géneket választunk ki és vizsgáljuk, hogy azokban előfordulnak-e psoriasisal összefüggésbe hozható SNP-k. Másik megközelítés, az ún GWAS (Genome-wide association study) vizsgálat, amikor is a vizsgálatba bevont egyedek DNS-ében előforduló csaknem valamennyi SNP-t (1 milliónál is több) külön-külön meghatározzuk, majd keressük azokat az SNP-eket, melyek statisztikailag összefüggésbe hozhatóak a psoriasisal. Míg az előbbi módszer esetén egy hipotézis előzte meg a vizsgálatokat, melyet tudunk igazolni vagy elvetni az utóbbi esetben számos, az újdonság erejével bíró génről/DNS szakaszról derült ki hogy érintve lehet a psoriasisban (1, 2). Mindkét vizsgálatnál nem csak az anyagi ráfordítás jelentős, de a betegek beválogatásának kritérium rendszere is rendkívül fontos. A vizsgálatok bonyolultságához az is hozzájárul, hogy számos gén önmagában nem vagy csak csekély hatással bír a psoriasis kialakulására, tényleges szerepük több SNP-vel való együttes előfordulásukat feltételezi.

2. Szövet szinten

Teljes szövetminták génexpressziós profiljának meghatározásával sikerült azonosítani azokat a géneket melyek kifejeződése a psoriasisos bőrben megváltozik az egészséges bőrmintához képest (3–5). Ezek a változások a legtöbb esetben fehérjeszintű, így funkcionális változásokat is eredményezhetnek. A módszer előnye hogy betegség-specifikus mintákat kapva nemcsak a psoriasis háttérben álló, például gyulladási eltérések leírásához nyerhető információ, de esetleges terápiás célpontokat is ki lehet jelölni. A vizsgálat sikerességét itt is nagyban meghatározzák a felhasznált minták száma (alapkövetelmény a 10-es de esetenként a 100-as nagyságrend), az egyértelmű diagnózis, illetve a megfelelő statisztikai elemzés. A módszer hátránya hogy egy átfogó, az egész szövetre jellemző képet kapunk, és nem pedig egy-egy adott sejtre vonatkozó információt. Előfordulhat továbbá, hogy nem a legnagyobb eltérést mutató gén az

aminek tényleges szerepe van a psoriasisban, így az téves következtetésekhez vezethet a biológiai relevancia tekintetében.

3. Sejt szinten

A sejtszintű vizsgálatokat psoriasisos bőrmintákból nyert sejteken/sejtenyészetekken, vagy pedig a bőrben előforduló sejtfeleségek (például keratinociták, immun-sejtek, fibroblasztok) sejtvonalain *in vitro* végzik, modellezve a psoriasisos szöveti környezetet/stimulusokat és vizsgálva azok hatását a sejtekre akár funkcionálisan akár a génexpresszió szintjén. Egy az egyén vagy szövet szinten azonosított, a psoriasis kialakulása szempontjából feltételezett szereppel bíró gén hatását erősíthetik meg azok a vizsgálatok, melyben módosítjuk vagy akár inaktíváljuk az adott gént egy kiválasztott sejt-típusban. Ezek a sejtrendszerek bár korlátokkal, de mégis kitűnő kiegészítést nyújtanak az egyén- és a szövet- szinten nyert eredmények megerősítéséhez, melyben a hazai bőrgyógyászati kutatás is nívós eredményeket ért el (6–14).

Válaszok a genetikai eredmények tükrében

Az alábbi részben azoknak a kérdéseknek a megválaszolásához kívánunk segítséget adni, felhasználva az egyén- a szövet- illetve sejt- szinten nyert genetikai vizsgálatok eredményeit, melyet klinikusként a leggyakrabban kapunk (1. ábra).

1. Lesz-e psoriasisom?

Ma erre a kérdésre biztos választ nem tudunk adni. A pikkelysömör multifaktoriális betegség, mely kialakulásában az epidemiológiai és genetikai ikervizsgálatok alapján az öröklődésnek van nagyobb szerepe mint a környezeti faktoroknak (15), de a pontos öröklésmentet, a gének összességét



1. ábra

Választ adnak-e a gének a psoriasisos betegek és kezelőorvosai által leggyakrabban feltett kérdésekre?

nem ismerjük. Összefoglaló tanulmányok együttesen a gének szerepét 70-80%-ra becsülik, melyből a *HLA-C*06* közel 50%-ot tesz ki (1, 2). Bár a *HLA-C*06* egyik allélon levő előfordulása közel 4X-ére mindkét allélon levő jelenléte pedig akár 12X-re is növelheti a psoriasis kialakulásának valószínűségét, mégsem törvényszerű hogy egy *HLA-C*06* hordozó egyén psoriasisos legyen, ahogy a hiánya sem jelent védettséget a psoriasis szemben (16). A psoriasis genetikai komplexitását más multigénus betegségekhez hasonlóan tovább bonyolítja a géntermékek együttthatása, a domináns oki szereppel bíró gének meghatározásának nehézsége, az expresszivitásuk promotor szintű szabályozása, továbbá különböző DNS és hiszton módosulások jelenlétének ismerete is elengedhetetlen lenne (17) az egyénre szabott predikcióhoz.

A gének és a környezet szerepének meghatározására az ikervizsgálatok fontos adatokat szolgáltatnak. Monozigóta ikrek esetében a konkordancia 35-73%, addig dizigóta testvéreknél az együttes megjelenés esélye 12-30% (18–20). Az a tény, hogy monozigóta ikreknek sem 100%-os a konkordancia a környezeti tényezők jelentőségét hangsúlyozza. Monozigóta ikreken végzett DNS metilációs tanulmányok újabb adatokkal szolgáltathatnak ennek részletesebb megértéséhez.

A betegség életkori megjelenésében két csúcspont észlelhető, ez alapján korai és késői megjelenésű pikkelysömört különböztünk el. Számos közlemény egyetért azzal, hogy a korai megjelenésű psoriasis esetén a genetikai meghatározottság nagyobb (21, 22), de ezzel ellentétes adatok is vannak (23).

Bár a *HLA-C*06* jelenléte jelentősen hozzájárul a psoriasis kialakulásához, meghatározásának rutinszerű bevezetése a klinikusi gyakorlatba nem megalapozott a fentebb bemutatott korlátok miatt. Biztonsággal azt állíthatjuk, hogy ha a családban van pikkelysömör, akkor nagyobb esélye van az egyénnek is, hogy pikkelysömöre alakuljon ki, és melynek oka nagyobb részben az öröklött tulajdonságoknak köszönhető.

2. Mi várható egy psoriasisos beteg tüneteinek súlyosságában az idő előrehaladtával?

Mind a beteg mind pedig az orvos számára kulcsfontosságú a kérdés hogy mi várható a psoriasisos tünetek súlyosságában így az életminőségben és a terápiás protokollok kiválasztásában. Az erre a kérdésre választ kereső megfelelően beválasztott és statisztikailag is értelmezhető elemszámot tartalmazó vizsgálat száma ugyanakkor rendkívül csekély, melynek oka hogy az időben elkezdett kezelések miatt (szerencsére) kevesebb súlyos psoriasisos beteggel találkozunk, és tudjuk őket beválasztani a vizsgálatokba, mint amennyi valójában lenne kezelése hiányában.

A legalaposabb vizsgálat, mely 696 enyhe és 715 súlyos psoriasisos beteg bevonásával történt, akiket hosszú távon követték, azaz az enyhe psoriasis biztosan nem lett súlyos idővel, az *IL23R*, *NFKB1*, *IL21*, *IL12B*, *NFKBIL1* és *IL23A* génekhez társuló SNP-k szintjén talált különbséget a két psoriasisos csoport között. A vizsgálat további eredménye volt, hogy rámutatott annak szükségére is hogy egyszerre több SNP-t vizsgáljunk. Ennek eredményeként igazolták, hogy míg a *HLA-C*06*-nak önmagában nincs a súlyosságot befolyá-

soló hatása, addig együttes előfordulása az *IL23A*, *IL23R*, *IL12B*, *NFKB1* vagy *TNIP1* –ben levő SNP-kkel a súlyos psoriasisos betegek volt jellemző. Hasonlóan a súlyos psoriasisos csoportban jelent meg a *TNIP1* együtt az *IL23A* és *NFKBIL1* –val, illetve az *NFKBIL1* a *STAT3* –mal a hajlamosító SNP-k szintjén (24). A gének és így az általuk kódolt fehérjék kapcsolatának bemutatására a BVSz korábbi cikkére utalunk (25).

Bár továbbra sem elérhető olyan megbízható genetikai teszt mely utalhatna a psoriasisos tünetek fokozódó súlyosságára a bemutatott vizsgálat stabil alapját képezi ilyen irányú fejlesztéseknek, melyben nem csak több SNP együttes meglétének vizsgálatát, de klinikai paramétereket is be kell építeni.

3. Várható-e ízületi érintettség?

A psoriasisos betegek közel harmadában várható psoriasisos arthritis (PsA), azaz psoriasisoshoz társuló gyulladós arthritis kialakulása, melyben a rheuma faktor negatív (26). A klinikai megjelenés tekintetében a PsA átlagosan a bőrtüneteket követően 5-12 évvel jelentkezik, de akár meg is előzheti azokat, és az érintett betegek többségében idővel súlyosbodó, erőzív deformitásokhoz vezet terápia hiányában (27).

Ez a bizonytalanság ami jellemző a megjelenés esetlegességére, illetve súlyosságra nézve, továbbá azon adatok mely szerint a PsA-s betegek 16-29%-a nem/vagy késve kerül felismerésre (28) egyaránt felveti biomarkerek azonosításának szükségességét, melynek reményteli forrásai lehetnek a genetikai kutatások.

A psoriasisban szereppel bíró gének közül, nem meglepően, számos megerősítésre került PsA-ban is (*HLA-C*, *IL13*, *IL4*, *TNFAIP3*, *IL12B*, *IL23A*, *IL23R*, *IL28RA*, *REL*, *IFIH1*, *ERAP*, *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TRA3IP2*, *NFKBIA*, *TYK2*, *ZNF313*, *NOS2*, *FBXL19* és *NFKBIA*) (26), így az esetleges gyakorlati hasznosíthatóság szempontjából a legfontosabbak azok a gének melyek a PsA-s betegeknek jelen vannak, de a csak bőrtünettel járó psoriasisos betegeknek nincsenek, azaz jelenlétük esetén a bőrtünetek mellett PsA is kialakul. Jelen ismereteink alapján ezen kritériumnak megfelelő, PsA-ra jellegzetes eltérések elsősorban az *IL23R* és *TNFAIP3* génekhez kapcsolatos voltak kimutathatóak, de számos egyéb gén (*HLA-B*, *IL12B*, *IL23A*, *TRAF3IP2*, *FBXL19*, *REL*, *RUNX3*, *TYK2*, *NOS2* és *PTPN22*) szerepe is felmerült (29–32).

Mivel a rendelkezésünkre álló, kifejezetten a PsA genetikai hátterével foglalkozó GWAS vizsgálatok száma rendkívül alacsony, ezért ezen eredmények gyakorlati hasznosíthatóságához további vizsgálatok szükségesek. Ugyanakkor az eddigi eredmények, melyek a PsA esetében az genetikai faktorok és így az öröklődés szerepét akár 80-100%-osra is becsülik, mindenképpen rámutatnak a családfa elemzésének szükségességére nem csak klinikai, de genetikai irányból is (33, 34).

4. Lehet-e előre tudni, hogy melyik terápia lesz hatékony?

A psoriasis szisztémás kezelésében jelenleg a methotrexátot, a ciclosporin A-t és az actiretint használjuk, illetve egyre bővül a választható biológiai kezelések eszköztára is, melyek részletes bemutatására a BVSz korábbi számára utalunk (35). A farmakogenetikai vizsgálatok célja hogy összefüggést

találjon a betegek terápiás válaszkészsége és a genetikai hátterük között. A cél olyan SNP-k azonosítása mely befolyásolja egy adott gyógyszer farmakokinetikáját és/vagy farmakodinamikáját.

Farmakokinetika alatt a gyógyszer kiválasztását vagy metabolizmusát értjük, más szóval a sejtek hatását a gyógyszerre, mely során az inaktív termék alakul át vagy pedig éppen aktivitását elnyeri. Az érintett fehérjék (legjellemzőbb képviselői a különböző, a sejtek gyógyszer kiválasztásáért felelős multidrogtanszporterek illetve a sejten belüli átalakítást végző citokróm P450 enzimek) génjeiben levő SNP-k e vizsgálatok fő célpontjai. Az SNP-k olyan módosulásokat eredményezhetnek az általuk kódolt enzim fehérjéjében, melyek befolyásolhatják az enzim aktivitását így a gyógyszer hatásának időtartamát vagy mértékét. Farmakodinamika alatt pedig a gyógyszer által indukált változásokat, azaz a gyógyszer hatását értjük a sejtekre. Szintén a kutatások célpontja, hogy a gyógyszer hatásáért felelős döntően jelátviteli fehérjéket kódoló génekben levő SNP-ket kapcsoljuk össze az egyénenként eltérő terápiás válasszal, a hatásos dózissal vagy pedig a lehetséges mellékhatásokkal (36).

A methotrexát kedvező hatását számos olyan SNP meglétével hozták összefüggésbe mely multidrogtanszportert kódoló génekben (*ABCCI* és *ABCG2*) találhatóak (37), míg hatékonyságát a *FOXP3* génben levő SNP-vel (38). A mellékhatások esetében is találtak összefüggést SNP-k meglétével (*SLC19A* – toxikus hatás, *ATIC* – hányinger, emelkedett májenzim értékek illetve *MTHFR* - májtoxicitás) (39). Míg a multidrogtanszporterek (*ABCB1*) és különböző CYP enzimek génjében levő SNP-k kapcsolatát találták a ciclosporin A hatásosságában is (40), addig acitretin esetében a *VEGF* génben előforduló SNP-k kapcsolatát vetették fel alacsony esetszámú vizsgálatok (41, 42). A biológiai kezelések esetében a TNFa gátlók (adalimumab, etanercept, infliximab) hatásosságával kapcsolatban is számos génben levő SNP szerepe igazolódott, melyek közül több a psoriasis patogenezisében is jól ismert (*HLA*, *TNFA*, *TNFR1*, *TNFR2*, *IL17*, *IL12B*, *IL23R*) (43–45), míg az IL12 és IL23 p40 alegysége ellen kifejlesztett ustekinumab esetén ilyen például az *HLA-C*06*, *IL1B*, *IL13*, *IL17F*, *STAT4* (44, 46, 47). Az eddigi vizsgálatok eredményeit ugyanakkor nagyban korlátozza az alacsony esetszám, illetve hogy a legtöbb esetben hipotézis vezet, azaz logikai feltételezések alapján kerülnek kiválasztásra a vizsgálandó SNP-k és nem pedig GWAS vizsgálatokkal történik, melynek előnyeit fentebb részleteztük. Újabb érdekes adatokat a bár alacsony esetszámú, de már a GWAS vizsgálatok előnyeit magában hordozó eredmények nyújthatják, melyek számos, eddig nem ismert SNP szerepét (például *ADRA2A*, *CDH23*, *GUCY1B3*, *JAG2*, *MACC1*, *SPEN* génekben) is felvetik (48).

Bár személyre szabottan megjósolni egy kezelés hatásosságát, illetve az esetleges mellékhatásokat napjaink biomarker kutatásának egyik fő célja, mely komoly hatással lehet a gyógyszerkiadások racionalizálására is mivel elkerülhetővé válna a beteg számára hatástalan vagy mérséklet hatású gyógyszerek alkalmazása, jelen adatok tükrében nincs olyan SNP illetve SNP kombináció, melynek rutinszerű meghatározásával ez megvalósítható lenne (49, 50).

5. Milyen valószínűséggel öröklik a gyermekek?

A pikkelysömörös betegek esetében korai megfigyelés, hogy a családi anamnézis gyakran pozitív (51). Már a kezdeti tanulmányok is azt mutatták, hogy amennyiben az egyik szülőnél ismert a psoriasis, úgy a gyermekeiknek nagyobb (14–16%) az esélyük arra nézve, hogy majd pikkelysömör alakuljon ki. Ugyanakkor mindkét szülő érintettsége ezt a valószínűséget 41–50%-ra növeli (20).

Megbeszélés-Következtetés

Közleményünkkel rövid összefoglalót kívántunk adni a genetikai vizsgálatok hátteréről, bemutatva az általa szerzett tudás hasznosíthatóságát klinikusi szemszögből. A korlátozott terjedelemben nem volt célunk részletekbe menően ismertetni a rendelkezésre álló eredményeket, sokkal inkább szemléltetni hogy a klinikusi gyakorlat és a genetikai alaputatások hogyan kapcsolódhatnak össze és adhatnak választ mindennapi gyakorlati kérdésekre.

Szemben számos betegséggel, melyekben a genetikai faktorok (és így az öröklődés) kulcsszerepet töltenek be, egy-egy genetikai eltérés egyén szintű detektálása akár önmagában megbízható biomarkerként szolgálhat, a psoriasis hátterében nem ismert olyan genetikai eltérés melynek megléte egyértelművé tenné a betegség kialakulását. Egy adott betegséggel érintett szövet génextpressziós profilja alapján számos betegség esetében kerültek kifejlesztésre olyan vizsgálati rendszerek, melyekkel becslést lehet tenni például a malignitás valószínűségére, vagy például egy-egy adott gén szöveti kifejeződése alapján kiválasztani a megfelelő terápiás protokolt ahogy ezt tesszük a melanoma esetében (52). Bár a szövet szintű vizsgálatok psoriasisban jelentősen hozzájárultak egy-egy lehetséges terápiás célpont azonosításához, az alkalmazott terápia hatásosságának követéséhez, vagy pedig a psoriasis és egyéb gyulladásos bőrbetegségek mint például az eczéma közötti különbségek és így differenciál diagnosztikai relevanciával bíró biomarkerek azonosításához (53), a szövetszintű genetikai vizsgálatok a napi betegellátásban és ezzel együtt az egyén szintjén nem tudnak rutinszerűen használható információt biztosítani.

A psoriasis esetében az eddigi vizsgálatok alapján egyértelművé vált, hogy a genetikai biomarkerek azonosítása jóval több kihívás előtt áll: nem lehet csak a genetikai vizsgálatok oldaláról választ keresni, a szerzett faktorokkal is számolni kell és együttesen kell értelmezni a genetikai eredményeket a betegek egyéb klinikai jellemzőivel. Jól szemlélteti ezt az a gyakorlati megfigyelés, hogy ugyanolyan genetikai háttérrel is az egyik embernek lesz psoriasis (mert például obes és tonsilla góca van), míg a másinak nem lesz. További nehézség, hogy a psoriasisos betegek nem csak a szerzett/környezeti faktorokra válaszolnak eltérően de jelentős genetikai diverzitás jellemzi őket földrajzi eloszlás tekintetében is. Saját vizsgálatunkban, melyben az irodalmi adatok alapján kiválasztott 19 psoriasisos összefüggő SNP vizsgálatát végeztük, csupán 10 esetben sikerült azokat megerősíteni a közel 1.000 fős psoriasisos beteganyagunkon, mely további korlátokat vet fel egy esetleges genetikai panel ki-

fejlesztésében és gyakorlati alkalmazhatóságában. Ezen tényezők összessége állhat az eltérő terápiás válaszok mögött is, melyhez használható biomarkerek azonosítása szintén várható magára.

A felsorolt korlátok ellenére a genetikai biomarkerek azonosítása és használhatósága továbbra is kecsegtető és reményekkel teli. A betegek további stratifikálásával, a területi genetikai eltérések figyelembe vételével, valamint az egyre jelentősebb terápiás tapasztalataink beépítésével létrehozott psoriasisos betegcsoportok vizsgálatával jó eséllyel válhatnak használhatóvá a genetikai eltérések a psoriasisban is és lehetnek megbízható biomarkerek (24). Az eddigi eredmények alapján ehhez elengedhetetlen lesz számos, tüneti, környezeti, mind pedig genetikai faktor együttes vizsgálata mely nem csak diagnosztikai és terápiás relevanciával bírhat, de közelebb vihet minket a psoriasis további alcsoportjainak meghatározásához is.

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Nair R. P., Stuart P. E., Nistor I. és mtsai.: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* (2006) 78(5), 827-851.
- Tsoi L. C., Spain S. L., Knight J. és mtsai.: Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* (2012) 44(12), 1341-1348.
- Lowes M. A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. és mtsai.: Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* (2008) 128(5), 1207-1211.
- Jabbari A., Suarez-Farinas M., Dewell S. és mtsai.: Transcriptional profiling of psoriasis using RNA-seq reveals previously unidentified differentially expressed genes. *J Invest Dermatol* (2012) 132(1), 246-249.
- Lovendorf M. B., Mitsui H., Zibert J. R. és mtsai.: Laser capture microdissection followed by next-generation sequencing identifies disease-related microRNAs in psoriatic skin that reflect systemic microRNA changes in psoriasis. *Exp Dermatol* (2015) 24(3), 187-193.
- Danis J., Goblos A., Bata-Csorgo Z. és mtsai.: PRINS Non-Coding RNA Regulates Nucleic Acid-Induced Innate Immune Responses of Human Keratinocytes. *Front Immunol* (2017) 8, 1053.
- Szlavicz E., Szabo K., Groma G. és mtsai.: Splicing factors differentially expressed in psoriasis alter mRNA maturation of disease-associated EDA+ fibronectin. *Mol Cell Biochem* (2017) 436(1-2), 189-199.
- Goblos A., Danis J., Vas K. és mtsai.: Keratinocytes express functional CARD18, a negative regulator of inflammasome activation, and its altered expression in psoriasis may contribute to disease pathogenesis. *Mol Immunol* (2016) 73, 10-18.
- Guban B., Vas K., Balog Z. és mtsai.: Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. *Br J Dermatol* (2016) 174(3), 533-541.
- Bebes A., Kovacs-Solyom F., Prihoda J. és mtsai.: Interleukin-1 receptors are differentially expressed in normal and psoriatic T cells. *Mediators Inflamm* (2014) 472625.
- Bari L., Bacsa S., Sonkoly E. és mtsai.: Comparison of stress-induced PRINS gene expression in normal human keratinocytes and HaCaT cells. *Arch Dermatol Res* (2011) 303(10), 745-752.
- Belso N., Szell M., Pivarcsi A. és mtsai.: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008, 128(3), 634-642.
- Sonkoly E., Bata-Csorgo Z., Pivarcsi A. és mtsai.: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related non-coding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem* (2005) 280(25), 24159-24167.
- Konstantinova N. V., Duong D. M., Remenyik E. és mtsai.: Interleukin-8 is induced in skin equivalents and is highest in those derived from psoriatic fibroblasts. *J Invest Dermatol* (1996) 107(4), 615-621.
- Generali E., Ceribelli A., Stazi M. A. és mtsai.: Selmi C: Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. *J Autoimmun* (2017) 83, 51-61.
- Gudjonsson J. E., Karason A., Antonsdottir A. A. és mtsai.: HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* (2002) 118(2), 362-365.
- Lin Y., Liu L., Sheng Y. és mtsai.: A catalog of potential putative functional variants in psoriasis genome-wide association regions. *PLoS One* (2018) 13(5), 0196635.
- Duffy D. L., Spelman L. S., Martin N. G.: Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* (1993) 29(3), 428-434.
- Farber E. M., Nall M. L., Watson W.: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* (1974) 109(2), 207-211.
- Gupta R., Debbaneh M. G., Liao W.: Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep* (2014) 3(1), 61-78.
- Ferrandiz C., Pujol R. M., Garcia-Patos V. és mtsai.: Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* (2002) 46(6), 867-873.
- Swanbeck G., Inerot A., Martinsson T. és mtsai.: Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol* (1997) 137(6), 939-942.
- Lonnberg A. S., Skov L., Duffy D. L. és mtsai.: Genetic Factors Explain Variation in the Age at Onset of Psoriasis: A Population-based Twin Study. *Acta Derm Venereol* (2016) 96(1), 35-38.
- Nikamo P., Lysell J., Stahle M.: Association with Genetic Variants in the IL-23 and NF-kappaB Pathways Discriminates between Mild and Severe Psoriasis Skin Disease. *J Invest Dermatol* (2015) 135(8), 1969-1976.
- Csordás A., Törőcsik D., Sonkoly E. és mtsai.: Genetikai tényezők psoriasisban. *BVSZ* 92 (2016) 1, 3-11.
- Chandran V.: The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* (2013) 44(2), 149-156.
- Menter A.: Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care* (2016) 22(8), 216-224.
- Spelman L., Su J. C., Fernandez-Penas P. és mtsai.: Frequency of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients in Australian dermatology practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) 29(11), 2184-2191.
- Stuart P. E., Nair R. P., Tsoi L. C. és mtsai.: Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet* (2015) 97(6), 816-836.
- Liu Y., Helms C., Liao W. és mtsai.: A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* (2008) 4(3), 1000041.
- Hüffmeier U., Uebe S., Ekici A. B., és mtsai.: Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat. Genet.* (2010) 42, 996-999.
- Ellinghaus E., Stuart P. E., Ellinghaus D. és mtsai.: Genome-wide meta-analysis of psoriatic arthritis identifies susceptibility locus at REL. *J. Invest. Dermatol.* (2012) 132, 1133-1140.
- Moll J. M., Wright V.: Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* (1973) 32, 181-201.
- Myers A., Kay L. J., Lynch S. A. és mtsai.: Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. *Rheumatology (Oxford)* (2005) 44, 773-776
- Holló P., Sas A., Harnos F. és mtsai.: A psoriasis korszerű szisztémás kezelése az új patogenetikai és klinikai ismeretek tükrében. *BVSZ* 85 (2009) 3, 104-109.
- Ovejero-Benito M. C., Munoz-Aceituno E., Reolid A. és mtsai.: Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* (2018) 19(2), 209-222.
- Warren R. B., Smith R. L., Campalani E. és mtsai.: Genetic vari-

- ation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* (2008) *128*(8), 1925-1929.
38. *Indhumathi S., Rajappa M., Chandrashekar L. és mtsai.*: Pharmacogenetic markers to predict the clinical response to methotrexate in south Indian Tamil patients with psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* (2017) *73*(8), 965-971.
 39. *Campalani E., Arenas M., Marinaki A. M. és mtsai.*: Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2007) *127*(8), 1860-1867.
 40. *Vasilopoulos Y., Sarri C., Zafiriou E és mtsai.*: A pharmacogenetic study of ABCB1 polymorphisms and cyclosporine treatment response in patients with psoriasis in the Greek population. *Pharmacogenomics J* (2014) *14*(6), 523-525.
 41. *Young H. S., Summers A. M., Read I. R. és mtsai.*: Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2006) *126*(2), 453-459.
 42. *Chen W., Wu L., Zhu W. és mtsai.*: The polymorphisms of growth factor genes (VEGFA & EGF) were associated with response to acitretin in psoriasis. *Per Med* (2018) *15*(3), 181-188.
 43. *Gallo E., Cabaleiro T., Roman M. és mtsai.*: The relationship between tumour necrosis factor (TNF)-alpha promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF-alpha therapy in psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol* (2013) *169*(4), 819-829.
 44. *Prieto-Perez R., Solano-Lopez G., Cabaleiro T. és mtsai.*: The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics* (2015) *16*(15), 1723-1731.
 45. *Linares-Pineda T. M., Canadas-Garre M., Sanchez-Pozo A. és mtsai.*: Gene polymorphisms as predictors of response to biological therapies in psoriasis patients. *Pharmacol Res* (2016) *113*, 71-80.
 46. *Lofi N. D., Skov L., Iversen L. és mtsai.*: Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in Danish patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J* (2018) *18*(3), 494-500.
 47. *Talamonti M., Galluzzo M., van den Reek J. M. és mtsai.*: Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol* (2017) *177*(2), 489-496.
 48. *Nishikawa R., Nagai H., Bito T. és mtsai.*: Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol* (2016) *43*(11), 1273-1277.
 49. *Sutherland A., Power R. J., Rahman P. és mtsai.*: Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* (2016) *12*(8), 923-935.
 50. *van Vugt L. J., van den Reek J., Coenen M. J. H., de Jong E.*: A systematic review of pharmacogenetic studies on the response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* (2018) *178*(1), 86-94.
 51. *Andressen C., Henseler T.*: Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt* (1982) *33*(4), 214-217.
 52. *Clarke L. E., Flake D. D. 2nd, Busam K. és mtsai.*: An independent validation of a gene expression signature to differentiate malignant melanoma from benign melanocytic nevi. *Cancer* (2017) *123*(4), 617-628.
 53. *Quaranta M., Knapp B., Garzorz N. és mtsai.*: Intraindividual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema. *Sci Transl Med* (2014) *6*(244), 244-290.
- Érkezett: 2018. 07. 11.
Közlésre elfogadva: 2018. 07. 16.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu |

Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu | Open access

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu |

Phone: 267-4685