

Multifaktoriális bőrgyógyászati kórképek genomikai hátterének megismerése a plakkos pikkelysömör példáján

Understanding the genomic background of multifactorial skin diseases on the example of plaque psoriasis

NAGY NIKOLETTA DR.^{1,2}, BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{2,3},
KEMÉNY LAJOS DR.^{2,3}, SZÉLL MÁRTA DR.^{1,2}

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet¹,
Eötvös Lóránd Kutatási Hálózat-Szegedi Tudományegyetem, Dermatológiai Kutatócsoport²,
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika³

ÖSSZEFOGLALÁS

Genetikai és genomikai hátterét tekintve a pikkelysömör az egyik legfeltérképezettebb bőrbetegség, ezért jól példázza, hogy ezekkel a típusú vizsgálatokkal milyen mély ismereteket szerezhetünk a multifaktoriális bőrgyógyászati kórképek pathogenezisééről. A betegség genetikai hátterének felderítése a 70-es években kezdődött, a 90-es években a klasszikus kapcsoltsági vizsgálatok, majd a 2000-es évektől teljes genom asszociációs vizsgálatok (GWAS) történtek, melyekkel együtt a pikkelysömör genetikai hátterének mintegy harmadát sikerült feltérképezni. A hiányzó örökletesség hátterében epigenetikai mechanizmusok állhatnak. Mára már bizonyosnak tekinthetjük, hogy a pikkelysömör esetében genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők kölcsönhatása felelős a betegség kialakulásáért.

Kulcsszavak:

multifaktoriális – komplex – polimorfizmus – GWAS – pikkelysömör

SUMMARY

Regarding its genetic and genomic background, psoriasis is one of the most widely discovered skin disease, therefore it represents the best example to profoundly understand the pathogenesis of multifactorial skin diseases. The exploration of the genetic background of the disease began in the 1970s, the classical linkage studies were performed in the 90s, and the genome wide association studies (GWAS) studies were launched in the early 2000s, elucidating about one third of the genetic background of the disease. Over the past decade intensive research on underlying missing heritability of the disease has revealed epigenetic mechanisms. It is now certain that interaction of genetic, epigenetic and environmental factors is responsible for the development of the disease.

Key words:

multifactorial – complex – polymorphism – GWAS – psoriasis

Rövidítések:

ADAMTSL5: az ADAMTS metalloproteáz család egyik tagja
BCL10: immun jelátviteli adaptor
CARD: kaszpáz felvevő domén család
CE: cornified envelope
DENND1C: DENN domént tartalmazó 1C
ENCODE: DNS elemek enciklopédiája
GWAS: teljes genom asszociációs vizsgálatok
H: hiszton
HLA: humán leukocytá antigén
IKK: nukleár factor kappaB kináz inhibitor komplex
IL: interleukin
INF- γ : interferon gamma

LCE: késői cornified envelop fehérje
LL-37: a cathelicidinnek a származéka
MALT1: parakaspáz
5MeC: 5-metil-citozin
MEAGA: minimum distance-based enrichment analysis for genetic associations
miR: mikro RNS
NEMO: nukleár factor kappaB kináz inhibitor
NF- κ B: nukleáris factor-kappaB
PTPN22: nem receptor típusú tirozin foszfatáz fehérje 22
PSORS: pikkelysömörre hajlamossító régiók
p63: tumor fehérje p63
TNF- α : tumor nekrozis factor alpha

Levelező szerző: Nagy Nikolett dr.
e-mail cím: nikoletta.nagy@gmail.com

SELENBP1: szelén kötő fehérje 1
 SOCS: citokin szignalizációs szupresszor
 SNP: polimorfizmus
 STAT3: szignál transzducer és transzkripció aktivátor 3
 S100A9: S100 kalcium kötő fehérje A9

A humán betegségek genetikai hátterét tekintve elkülöníthetünk monogénes betegségeket és multifaktoriális vagy más néven komplex betegségeket (1, 2). A komplex betegségek általában gyakori betegségek, családi halmozódás figyelhető meg, de nem mutatható ki mendeli öröklődés, általában posztreprodukciós korban gyakoribbak, gazdasági jelentőségük óriási, gyakran tapasztalható komorbiditás, genetikai, környezeti és életmódbeli faktorok is hozzájárulnak a betegség kialakulásához (2).

A multifaktoriális bőrgyógyászati betegségek között a pikkelysömör az egyik leggyakoribb betegség, több, mint 100 millió embert érint világszerte. Krónikus, fellángolásokkal tarkított, változatos klinikai kép jellemzi. Klasszikus esetben a tünetek erythema, infiltráció és hámlás kombinációjából állnak össze (3). Összességében elmondhatjuk, hogy a pikkelysömör betegségben folytak és folynak jelenleg is a legátfogóbb, legtöbb eredményt hozó genetikai és genomikai vizsgálatok, ezért a következőkben a pikkely-

sömör, mint példa betegség szerepel a multifaktoriális bőrbetegségek genetikai hátterének felderítése kapcsán.

Ebben a cikkben csak a plakkos pikkelysömör genetikája kerül bemutatásra, a psoriasis pustulosa és az inverz pikkelysömör genetikája más, ezekről ebben a cikkben nem lesz szó.

Az első genetikai vizsgálatok pikkelysömörben

Pikkelysömörben az első genetikai vizsgálatok a 70-es években zajlottak. A Farber és munkatársai által 1974-ben végzett vizsgálatok alapján a pikkelysömör jóval gyakoribb a betegek elsőfokú és másodfokú rokonai között, mint a populációs átlag alapján várható lenne (4). A kutatóknak mendeli öröklődés menetét még a multigenerációs, sok érintett családtagot tartalmazó pikkelysömörös családokban sem sikerült azonosítaniuk (4).

A tünetek egyetétjű ikrekben 65-70%-os, kétetétjű ikrekben 20% körüli egyezéssel jelentkeznek (5). Az egyetétjű ikrekben a konkordancia mintegy háromszorosa a kétetétjű ikrekhez képest. Azonban az a tény, hogy a konkordancia monoizigóta ikrekben sem éri el a 100%-ot, a betegség multifaktoriális hátterére és a környezeti tényezők – méhen belüli hatások (az epigenetikai tényezőkön

PSORS régió	Kromoszómális pozíció	Kandidáns gének
PSORS1	6p21.33	<i>HLA-C</i>
PSORS2	17q25.3	<i>CARD14</i>
PSORS3	4q	<i>NFKB1, CFI, KIAA1109, IL2, IL21, IL21-AS1, BBS12</i>
PSORS4	1q21	<i>HFE2, FLG, LCE3C, LCE3B, LCE3A, LCE3E, LCE2C, LCE1C, LCE1A, SMCP, IVL, SPRR2C, SPRR2G, LELP1, PRR9, LOR, PGLYRP3, PGLYRP4, S100A9</i>
PSORS5	3q21	<i>SLC12A8</i>
PSORS6	19p13	<i>BSG, SMARCA4, OR7A10</i>
PSORS7	1p	<i>TNFRSF9, TNFRSF1B, KAZN, IGSF21, PAX7, CAPZB, IFNL1, RUNX3, AZIN2, CSMD2, OMA1, IL23R, GNG12-AS1, LRRC7, AK5, SPATA1, DDAH1, GBP6, KIAA1107, CEPT1, DENND2D, PTPN22</i>
PSORS8	16q	<i>CYLD, NOD2, FTO, CDH8, SMPD3, CDH3, IL34, MLKL, CMIP, CDH13, SLC38A8, MBTPS1, WFDC1, KIAA0513</i>
PSORS9	4q31-q34	<i>RNF150, DCHS2, MSMO1, SPATA4</i>
PSORS10	18p11.23	
PSORS11	5q31.1-q33.1	<i>RAD50, IL13, IL4, STK32A, TNIP1</i>
PSORS12	20q13	<i>SPATA2, RNF114, CYP24A1</i>
PSORS13	6q21	<i>TRAF3IP2</i>
PSORS14	2q14.1	<i>IL36RN</i>
PSORS15	2q36.1	<i>AP1S3</i>

1. táblázat

A klasszikus kapcsoltsági vizsgálatok által azonosított PSORS régiók bemutatása.
 A táblázat adaptálva Nedoszytko és munkatársaitól (6)

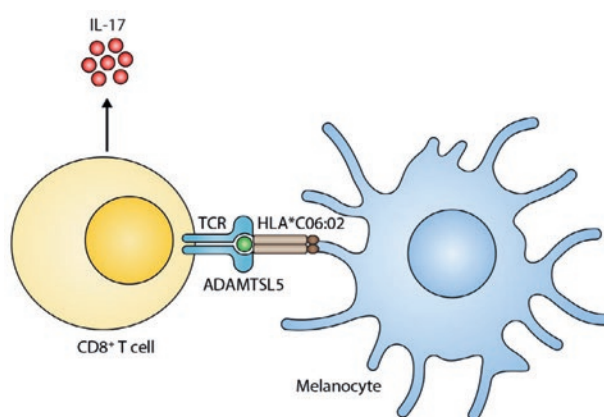
keresztül egész életre kihatnak), étkezés, stressz, dohányzás, fertőzések, életmód, nevelés, éghajlat... stb. – pathogenetikai jelentőségére utal (5).

Klasszikus kapcsoltsági vizsgálatok pikkelysömörben

A pikkelysömörben a genetikai vizsgálatok a 90-es évektől az ún. klasszikus kapcsoltsági vizsgálatokkal vagy más néven teljes genom szűréssel történtek hajlamosító kromoszóma régiók azonosítása céljából. A klasszikus kapcsoltsági vizsgálatokban általában az érintett családokban a genom teljes területén nagyjából egyenletesen elosztva variábilis mikroszatellita markereket határoztak meg. Ezt követően megvizsgálták, hogy a pikkelysömörös betegekben milyen genomterületeken tér el a markerek eloszlása a vártól (6). A markerekhez valószínűségi értékeket rendeltek, ami azt mutatta meg, hogy a vizsgált marker milyen eséllyel asszociál a betegséggel (6). Az így azonosított 15 kromoszóma régiót „pikkelysömörre hajlamosító régiók” azaz PSORS régióknak nevezték el (1. táblázat) (6). A PSORS régiók tehát olyan kromoszóma régiókat jelölnek, amelyek a pikkelysömör betegségre való hajlam kialakulásához hozzájáruló genetikai variánsokat tartalmaznak.

A PSORS régiók közül a PSORS1 és a pikkelysömör közötti összefüggést valamennyi kapcsoltsági vizsgálattal kimutatták, amiből arra következtek, hogy ez a kromoszóma régió hordozza a pikkelysömör kialakulása szempontjából a legjelentősebb genetikai faktort (6). A PSORS1 régió vizsgálata kapcsán Nair és munkatársai azonosították 2006-ban a humán leukocita antigén (HLA) Cw6 allélt, amiről igazolták, hogy a pikkelysömör kialakulása szempontjából a legfontosabb variáns a PSORS1 régióban (7). Az európai populációkban végzett vizsgálatok alapján a pikkelysömörös betegek 55-80% hordozza a HLA-Cw6 allélt, míg a pikkelysömörben nem érintett populációkban az allél gyakorisága nem haladja meg a 20%-ot, ezzel 9-23-szeresére növeli a pikkelysömör kialakulásának kockázatát. A HLA-Cw6 allél hordozása a betegség korai formájával és súlyosabb lefolyásával mutat összefüggést. A HLA-Cw6 allél homozigóta formában történő hordozása 2,5-szeres kockázattövedekedést jelent a heterozigóta hordozókhoz képest a pikkelysömör kialakulására (7). A HLA-Cw6 allélt hordozók között gyakoribb a pikkelysömör guttált formája, és a betegség kialakulását gyakran előzi meg felső légúti *Streptococcus* infekció (7).

Az antigénprezentáló sejtek feldolgozzák a szervezet számára idegen antigéneket és kisebb darabjaikat felületükön a fő hisztokompatibilitási komplexszel kapcsolva prezentálják. Az így prezentált antigént a T-limfociták receptoraikkal felismerik és elindítják ellene az immunválaszt. A HLA-C gén a fő hisztokompatibilitási komplex egyik fehérjéjét kódolja, ami antigének kisebb darabjait prezentálja CD8+ T sejtek számára. A HLA-Cw6 allél a pikkelysömör kialakulásához feltételezhetően a pikkelysömört indukáló autoantigének prezentálása révén járul hozzá (8,9). Ilyen feltételezett autoantigén az LL-37, ami egy a keratinociták által termelt antimikrobiális fehérjének, a katherlicidinnek



1. ábra

A pikkelysömört indukáló autoantigének prezentálása. A kép adaptálva Krueger és munkatársaitól (9)

a származéka. Az LL-37 komplexet képez extracelluláris nukleinsavakkal és a dendritikus sejteket aktiválja. A dendritikus sejtek IL-23-at termelnek és stimulálják a Th17 T sejteket, amelyek IL-17A-t termelnek. Az LL-37 képes kötődni a HLA-Cw6-tal, amely azt prezentálja CD4+ és CD8+ T sejtek számára, T sejt proliferációt és IL-17, illetve IL-22 termelődést indukálva (8, 9). Az LL-37 mellett további autoantigén az ADAMTSL5, az ADAMTS metalloproteáz család egyik tagja, melyet a melanociták termelnek és az extracelluláris mátrix szabályozásában játszik szerepet. Az ADAMTSL5-öt a melanociták prezentálják CD8+ T sejtek számára, ami indukálja a IL-17A termelődését (8,9). Az ADAMTSL5 szintén képes kapcsolódni a HLA-Cw6-hoz, ami CD8+ T sejtek számára prezentálja azt, majd IL-17 és INF- γ termelődést indukál (1. ábra) (8, 9).

A PSORS2 régiót két különböző etnikai háttérű – kaukázusi és ázsiai – többgenerációs, számos pikkelysömörben szenvedő családtagot tartalmazó családok kapcsoltsági vizsgálatai révén azonosították (7, 10). Ez a régió tartalmazza a CARD fehérjéket kódoló géneket, amelyek az NF- κ B jelátviteli útvonal részei (10). A GWAS vizsgálatok a *CARD14* génben azonosítottak kis hatású gyakori polimorfizmusokat és nagy hatású ritka mutációkat is, melyeket arthritis psoriatica és familiáris pityriasis rubra pilaris kialakulásával hozták összefüggésbe (10). Az NF- κ B komplex a legtöbb sejtben egy a citoplazmában lévő inaktív IKB-kapcsolt komplex, ha a sejthez az NF- κ B jelátviteli útvonalat aktiváló extracelluláris jel érkezik, akkor az NF- κ B belép a sejtbe és számos gén átíródását fokozza. Az útvonal aktiválásának szabályozásában fontos lépés a CARD fehérjék aktiválódása, amelyek a BLC10-zel és a MALT1-el lépnek interakcióba és aktiválják a NEMO-t, az IKK érzékelő alegységét. A NEMO továbbítja az aktivációs szignált az IKK komplex katalitikus alegységei felé (IKK α és IKK β), melynek következtében az NF- κ B jelátviteli útvonal aktiválódása jön létre (2. ábra). A CARD14 funkció nyeréses mutációi az NF- κ B jelátviteli útvonal fokozott aktiválódása révén járulnak hozzá a pikkelysömör kialakulásához (7, 10).

A PSORS4 régiót a PSORS2-hez hasonlóan szintén két független munkacsoport kapcsoltsági vizsgálatai azonosí-

tották pikkelysömörben (11, 12). A PSORS4 régió az epidermális differenciációs komplex régiójával mutat átfedést (11, 12). A régióban elhelyezkedő gének közül *de Cid* és *munkatársai* 2009-ben a „cornified envelope” (CE) kialakításában részt vevő fehérjéket kódoló *LCE3C* és *LCE3B* gének csökkent kópiaszámát detektálták pikkelysömörben (11, 12). A CE egy sejtfalhoz hasonló ellenálló burok a szaruréteg keratinocitáinak sejtmembránja körül. Ez a burok lipid/fehérje polimerből áll, amelyekben az összetevőket transzglutaminázok keresztkötik. Az így kialakult struktúra, akárcsak az intercelluláris lipidek, képes a vízvesztés megakadályozására. Továbbá az *LCE3D* fokozott expresszióját szintén detektálták pikkelysömörben (11, 12). Az *LCE3C* és *LCE3B* gének csökkent kópiaszáma vagy az *LCE3D* fokozott expressziója csökkent bőr barrier funkciót eredményez (13). Ennek köszönhetően az exogén anyagok könnyebben penetrálnak és az immunrendszert aktiválva hozzájárulnak a pikkelysömör kialakulásához (13). Ez az eltérés különösen gyakori a HLA-Cw6 allél hordozói között (13).

GWAS vizsgálatok pikkelysömörben

A 2000-es évek fejlesztései során kiderült, hogy a polimorfizmusok (SNP) kimutatása automatizálható, és óriási mennyiségben lehet őket egyszerre meghatározni, így ekkor előtérbe kerültek az ún. GWAS vizsgálatok. A GWAS-vizsgálatok általában úgy történnek, hogy beteg, illetve kontroll populációt genotípeznek, mely során több 100 ezer SNP-t határoznak meg, majd megkeresik, hogy melyik SNP gyakorisága különbözött a két populáció között. A „GWAS Katalógus” online elérhető adatbázis, amelybe olyan vizsgálatoknak az eredményei kerülhetnek fel, amelyekben minimum 100 ezer SNP-t vizsgáltak. A GWAS-eredmények értékelése különösen nagy kihívás elé állította a bioinformatikusokat. A fals pozitív összefüggés elkerülésére a legtöbbször használt módszer a Bonferroni-korrekción, amikor a 0,05-ös p-értéket osztjuk a vizsgált SNP-k számával, és akkor mondjuk, hogy egy SNP asszociál, ha a rá kapott p-

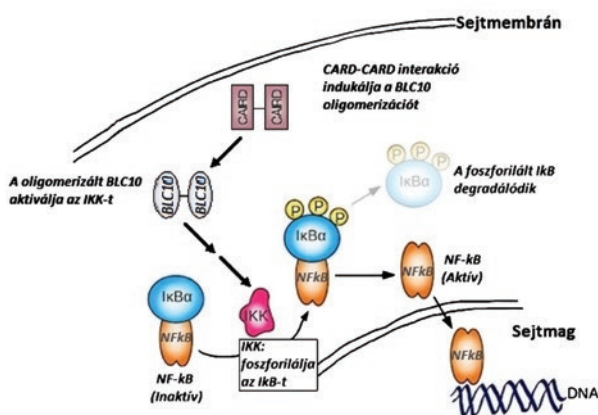
érték ennél az értéknél kisebb. Ennek teljesülésekor kijelenthetjük, hogy az SNP genomszintű asszociációt mutatott. Ez pl. 1 millió SNP esetén 5×10^{-8} . Pikkelysömörben az első GWAS vizsgálatot *Nair és munkatársai* végezték 2009-ben. Több, mint 400000 SNP-t vizsgáltak 1409 pikkelysömörös betegen és 1436 egészséges egyénben, majd az eredmények alapján kiválasztott 21 SNP-t vizsgálták további 5048 pikkelysömörös betegen és 5041 egészséges egyénben (14). Vizsgálataikkal összesen 7 SNP-t azonosítottak, amelyek genom szintű asszociációt mutattak, ezek részben megegyeztek a kapcsoltsági vizsgálatok eredményeivel, továbbá új hajlamossító tényezőket is azonosítottak. Legerősebb összefüggést a PSORS1 régióban azonosított HLA-C gén SNP-jével találták (14). Ez az eredmény megerősítette a HLA-Cw6 allél pathogenetikai szerepét a betegségben.

A pikkelysömörben végzett további GWAS vizsgálatok összesen mintegy 50, a pikkelysömör kialakulására hajlamossító SNP-t azonosítottak, melyek genom szintű asszociációt mutattak (15). A GWAS vizsgálat nehézsége, hogy egy-egy genetikai faktor hajlamossító szerepét csak önmagukban értékelik, anélkül, hogy számos genetikai faktor együttes hatásáról tudnának érdemben nyilatkozni. Ennek a feloldására többféle bioinformatikai szoftver, illetve módszer létezik, mint a PLINK szoftver, a MEAGA (minimum distance-based enrichment analysis for genetic associations) és a HaploReg, amelyek az adott genetikai faktorokhoz képesek az ismert biológiai funkcióikat is kapcsolni és több faktort és funkcióikat együttesen értékelni (15). Amikor a pikkelysömörös GWAS eredményekkel ezeket a funkcionális kapcsolásokat és kombinált kiértékeléseket elvégezték, akkor a kapott genomszintű asszociációt mutató genetikai faktorok alapján a biológiai funkcióikat felhasználva egy hálózatot tudtak felrajzolni, ahol az azonos jelátviteli útvonal vagy az azonos biológiai folyamat szabályozásában részt vevő faktorokat egy csoportba, egy csomópontba helyezték el (15). Az eredmények arra utalnak, hogy pikkelysömörben az egyik legnagyobb csomópont az NF-κB jelátviteli útvonal elemeit tömöríti (15).

Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy a pikkelysömörben a 70-es évek óta zajló genetikai vizsgálatok számos hajlamossító faktort feltártak és a betegség pathomechanizmusának megértésében is sokat segítettek, ugyanakkor a GWAS eredményekkel együtt is a pikkelysömör genetikai hátterének mindössze harmada került felderítésre, ez az ún. hiányzó örökletesség (16, 17, 18). Egyre nyilvánvalóbb, hogy a hiányzó örökletes faktorok feltárásában nem elsősorban a DNS szekvencia variációit vizsgáló módszerek további fejlesztése a kulcs, hanem koncepcionális kérdés (16, 17, 18). A pikkelysömör esetében a hiányzó örökletességre részben választ adhat az epigenetikai szabályozás eltéréseinek vizsgálata (19).

Epigenetikai mechanizmusok feltárása pikkelysömörben

Epigenetikai szabályozás olyan hatások összessége, amelyek a DNS nukleotid sorrendjét nem változtatják, viszont a gén kifejeződésre ható változásokat idéznek elő.



2. ábra

A CARD14 funkció nyeréses mutációi az NF-κB jelátviteli útvonal fokozott aktiválódása révén járulnak hozzá a pikkelysömör kialakulásához.
A kép adaptálva Gilmore és munkatársaitól (35)

A pikkelysömörben detektált epigenetikai mechanizmusok közül a hiszton módosításokra, DNS metilációra és a nem kódoló RNS-ek révén megvalósuló szabályozásra fogunk példákat mutatni a következőkben.

A nukleosomális hisztonok N-terminális farka kinyúlik a nukleosómából, s ez az a terület, ahol a hisztonmódosulások bekövetkeznek. A hisztonmódosulások fő célpontjai elsősorban a H3 és H4 hiszton N-terminális részein lévő megfelelő pozíciójú lizin aminosavai, amelyek metilálódhatnak, acetilálódhatnak, foszforilálódhatnak, ubiquitinilálódhatnak... stb. Ez a mintázat az ún. hisztonkód, amely alapvetően kihat az érintett terület expressziójára. *Zhang és munkatársai* 2011-ben elsőként mutatták ki kóros hiszton módosítást pikkelysömörös betegekben. A hiszton 4 (H4) globális hipoacetilációja volt megfigyelhető a betegek perifériás véréből izolált mononukleáris sejtekben az egészséges egyénekhez képest 30 pikkelysömörös és 20 egészséges egyén vizsgálata során (19). A hiszton 4 (H4) acetilációjának mértéke és a betegség aktivitása között negatív korrelációt mutattak ki (19).

A DNS molekula epigenetikai módosulása a citozin metilációját jelenti, amikor is 5-metil-citozin (5MeC) jön létre (20, 21, 22, 23). Ebben az esetben a metiláló citozinok majdnem kizárólag az ún. CpG-dinukleotidokban találhatók. CpG-dinukleotidokat elsősorban a gének promóter régiójában találhatunk. *Chandra és munkatársai* 2018-ban teljes genom DNS metilációs vizsgálatot végeztek pikkelysömörös bőrben. Az eltérően metilált gének átfedést mutattak a PSORS régiókkal, a PSORS2, PSORS4, PSORS6 és PSORS7 régiókban találtak kóros metilációt (20, 21, 22, 23). Az *S100A9*, *SELENBP1*, *PTPN22* és *DENND1C* gének esetében inverz korrelációt találtak a génexpresszió és a metiláltság között. Ezeknél a géneknél a promóter régiók metiláltságát figyelték meg (20, 21, 22, 23). A *SELENBP1* gén a PSORS4 lókuszbán helyezkedik el, korábban ezt a gént még nem hozták összefüggésbe pikkelysömörrel, habár *Naziroglu és munkatársai* 2012-ben csökkent szelén szintet detektáltak pikkelysömörös betegekben (20, 21, 22, 23). A *DENND1C* gén a PSORS6 régióban helyezkedik el, korábban ezt a gént még szintén nem hozták összefüggésbe pikkelysömörrel (20, 21, 22, 23). A *PTPN22* gén a PSORS7 lókuszbán található, *Smith és munkatársai* 2008-ban a *PTPN22* gén polimorfizmusait már összefüggésbe hozták a betegséggel. Az *S100A9* az epidermális differenciációs komplex génje közé tartozik a PSORS4 lókuszbán van, *Benoit és munkatársai* 2006-ban fokozott expresszióját detektálták pikkelysömörben, valamint *Chandra és munkatársainak* eredményei további igazolását adták annak, hogy az *S100A9* szerepet játszik a pikkelysömör pathogenezisében (20, 21, 22, 23).

Ma már a genom egy jelentős részéről tudjuk, hogy szabályozó szerepű, kicsi vagy hosszabb láncú RNS-eket határoz meg. Az ENCODE projekt 9600 hosszú, nem-kódoló RNS-t azonosított, amelyek mind legalább 200 bp hosszúak. Ezek az RNS-ek RNS-RNS, RNS-DNS, RNS-fehérje kölcsönhatások révén módosíthatják más gének

expresszióját anélkül, hogy az adott gén szekvenciáját megváltoztatnák. A stressz-indukálta pikkelysömör asszociált RNS (PRINS) magas szinten fejeződik ki a pikkelysömörös tünetmentes bőrben (24, 25, 26, 27). A PRINS a pikkelysömör kialakulásához feltehetően a G1P3 kifejeződésének szabályozása révén járul hozzá, ami anti-apoptikus hatással rendelkezik a keratinocitákban és magas szinten fejeződik ki a pikkelysömörös tünetes bőrben (28, 29, 30).

Az ENCODE projekt 8800 kis RNS-t is azonosított, ezek közé tartoznak a mikro RNS-ek (miR-ek), melyekről kiderült, hogy a gének > 60%-ának a szabályozásában játszanak szerepet: egy miR akár több száz géneben is, lehetővé téve egy igen bonyolult, összehangolt szabályozást (31, 32, 33). A miR-ek 22-25 bp hosszúak. A pikkelysömörös bőrben több, mint 250 miR kóros kifejeződését detektálták mindeddig (31, 32, 33). A kóros kifejeződést mutató miR-ek többsége fokozott kifejeződést mutat és csak egy kis hányad mutat csökkent expressziót a pikkelysömörös bőrben. A miR-203 egy bőrspecifikus miRNS, amely kizárólag pikkelysömör keratinocitákban mutat fokozott expressziót, és részt vesz az angiogenezisben, valamint a keratinociták differenciálásban. A miR-203 interakciós partnerei a SOCS-3, SOCS-6, p63, TNF- α , IL-8 és IL-24 mRNS-ek. Fontos kiemelni, hogy a SOCS3 a STAT3 útvonal negatív szabályozója. A miR-203 fokozott kifejeződése csökkent SOCS3 kifejeződést eredményez a pikkelysömörös bőrben, ami tartós STAT3 jelátviteli útvonal aktiválódást eredményez, gátolva az apotózist, fokozva a sejtek proliferációját és az angiogenezist (31, 32, 33).

A pathogenetikai tényezők megismerése, mellett, hogy mélyeségi ismereteket szerezhetünk a betegség kialakulásának hátteréről, terápiás célpontok azonosításához is vezetnek. Jó példák erre a klinikumban már elterjedten alkalmazott IL-23 ellenes biológiai terápia, valamint a specifikus útvonal gátló kismolekula, apremilast.

Összefoglalás

Ma már több, mint 50 genetikai hajlamosító tényező ismert, melyek hozzájárulnak a pikkelysömör kialakulásához. A legerősebb asszociációt különböző populációk vizsgálata kapcsán továbbra is a HLA-Cw6 allél mutatja. A pikkelysömör kialakulására hajlamosító SNP-k nagy része olyan kódoló gének közelében helyezkednek el, melyek fehérjéi az adaptív immunitásban, a veleszületett immunitásban és a bőrbarrier funkciójának kialakításában vesznek részt. Az elmúlt néhány évben lezajlott vizsgálatok alátámasztották az epigenetikai faktorok, mint a hiszton módosítás, gének promóter régiójának metilációja, hosszú, nem kódoló és mikro-RNS-ek szerepét a pikkelysömör kialakulásában. Mára már bizonyosnak tekinthetjük, hogy a komplex betegségek hátterében a genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők kölcsönhatása áll és felelős a betegség kialakulásáért (34).

IRODALOM

1. Ehrhart F., Willighagen E. L., Kutmon M., és mtsai.: *A resource to explore the discovery of rare diseases and their causative genes.* *Sci Data* (2021) 8, 124
2. Manolio T. A., Brooks L. D., Collins F. S.: A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* (2008) 118, 1590-1605
3. Griffiths C. E. M., Armstrong A. W., Gudjonsson J. E., és mtsai.: Psoriasis. *Lancet* (2021) 397, 1301-1315
4. Farber E. M., Nall N. L.: The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* (1974) 148, 1-18
5. Farber E. M., Nall N. L., Watson W.: The natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* (1974) 109, 207-211
6. Nedoszytko B., Szczerkowska-Dobosz A., Stawczyk-Macieja M., és mtsai.: Pathogenesis of psoriasis in the „omic” era. Part II. Genetic, genomic and epigenetic changes in psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol* (2020) 37, 283-298
7. 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, 827-851
8. Gunter N. V., Yap B. J. M., Chua C. L. L., és mtsai.: Combining understanding of immunological mechanisms and genetic variants towards development of personalized medicine for psoriasis patients. *Front Genet* (2019) 10, 395
9. Krueger J. G.: An autoimmune „attack” on melanocytes triggers psoriasis and cellular hyperplasia. *J Exp Med* (2015) 212, 2186
10. Jordan C. T., Cao L., Roberson E. D., és mtsai.: PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* (2012) 90, 784-795
11. de Cid R., Riveira-Munoz E., Zeeuwen P. L., és mtsai.: Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet* (2009) 41, 211-215
12. Riveira-Munoz E., He S. M., Escaramis G., és mtsai.: Meta-analysis confirms the LCE3C_LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J Invest Dermatol* (2011) 131, 1105-1109
13. Sano S.: Psoriasis as a barrier disease. *Dermatol Sinica* (2015) 2, 64-69
14. Nair R. P., Duffin K. C., Helms C., és mtsai.: Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* (2009) 41, 199-204
15. Tsoi L. C., Stuart P. E., Tian C., és mtsai.: Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nature Communications* (2017) 8, 15382
16. López-Cortegano E., Caballero A.: Inferring the Nature of Missing Heritability in Human Traits Using Data from the GWAS Catalog. *Genetics* (2019) 212, 891-904
17. Manolio T. A., Collins F. S., Cox N. J., és mtsai.: Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* (2009) 461, 747-753
18. Li Q., Chandran V., Tsoi L. és mtsai.: Quantifying Differences in Heritability among Psoriatic Arthritis (PsA), Cutaneous Psoriasis (PsC) and Psoriasis vulgaris (PsV). *Sci Rep* (2020) 10, 4925
19. Zhang P., Su y., Zhao M., és mtsai.: Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* (2011) 21, 552-557
20. Chandra A., Senapati S., Roy S., és mtsai.: Epigenome-wide DNA methylation regulates cardinal pathological features of psoriasis. *Clin Epigenetics* (2018) 10, 108
21. Smith R. L., Warren R. B., Eyre S., és mtsai.: Polymorphisms in the PTPN22 region are associated with psoriasis of early onset. *Br J Dermatol* (2008) 158, 962-968
22. Nazıroğlu M., Yıldız K., Tamtürk B., és mtsai.: Selenium and psoriasis. *Biol Trace Elem Res* (2012) 150, 3-9
23. Benoit S., Toksoy A., Ahlmann M., és mtsai.: Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol* (2006) 155, 62-66
24. Kelemen E., Adám É., Sági S. M., és mtsai.: Psoriasis-Associated Inflammatory Conditions Induce IL-23 mRNA Expression in Normal Human Epidermal Keratinocytes. *Int J Mol Sci* (2022) 23, 540
25. Danis J., Göblös A., Bata-Csörgő Z., és mtsai.: PRINS Non-Coding RNA Regulates Nucleic Acid-Induced Innate Immune Responses of Human Keratinocytes. *Front Immunol* (2017) 8, 1053
26. Széll M., Danis J., Bata-Csörgő Z., és mtsai.: PRINS, a primate-specific long non-coding RNA, plays a role in the keratinocyte stress response and psoriasis pathogenesis. *Pflugers Arch* (2016) 468, 935-943
27. Szegedi K., Göblös A., Bacsa S., és mtsai.: Expression and functional studies on the noncoding RNA, PRINS. *Int J Mol Sci* (2012) 14, 205-225
28. 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, 745-752
29. Szegedi K., Sonkoly E., Nagy N., és mtsai.: The anti-apoptotic protein G1P3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the non-coding RNA, PRINS. *Exp Dermatol* (2010) 19, 269-278
30. Sonkoly E., Bata-Csorgo Z., Pivarcsi A., és mtsai.: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem* (2005) 280, 24159-24167
31. Zinovyev A., Morozova N., Gorban A. N., és mtsai.: Mathematical modeling of microRNA-mediated mechanisms of translation repression. *Adv Exp Med Biol* (2013) 774, 189-224
32. Pivarcsi A., Stähle M., Sonkoly E.: Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis--a key to solve the puzzle of missing heritability? *Exp Dermatol* (2014) 23, 620-624
33. Kazimierczyk M., Kasprówicz M. K., Kasprzyk M. E., és mtsai.: Human Long Noncoding RNA Interactome: Detection, Characterization and Function. *Int J Mol Sci* (2020) 21, 1027
34. Allum F., Grundberg E.: Capturing functional epigenomes for insight into metabolic diseases. *Mol Metab* (2020) 38, 100936
35. Gilmore T. D.: Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene* (2006) 25, 6680-6684

Érkezett: 2022. 03. 04.

Közlésre elfogadva: 2022. 03. 16.