

Genetikai tényezők psoriasisban

Genetic factors in psoriasis

CSORDÁS ANIKÓ VIOLETTA DR.^{1*}, TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.^{1*}, SONKOLY ENIKŐ DR.²,
SAWHNEY IRINA DR.¹, JANKA ESZTER ANNA¹, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,3},
REMENYIK ÉVA DR.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen¹,
Karolinska Intézet, Bőrgyógyászati Tanszék, Stockholm, Svédország²,
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati
Allergológiai Nem Önálló Tanszék, Debrecen³

ÖSSZEFOGLALÁS

Közleményünkkel a psoriasis kialakulásában szerepet játszó genetikai faktorokat kívánjuk bemutatni, melyek a sejtszintű vizsgálatokat kölcsönösen kiegészítve eredményezték, hogy mára, még ha számos kérdés továbbra is megválaszolatlan a psoriasis pathomechanizmusának komplexitásában, de már célirányosan tudunk terápiás megoldásokat biztosítani és (tovább) fejleszteni az érintett betegek számára, felkészülve a személyre szabott orvoslásra.

Kulcsszavak:
psoriasis - gének - öröklődés -
patomechanizmus

SUMMARY

The publication presenting our current knowledge on the genetic factors related to the pathogenesis of psoriasis aims to give a review on the complex regulatory networks not just at the level of cellular interactions but also at the levels of genetic programs and the genes behind. Even though many questions still remain unanswered, the successful translation of these findings has already led to the development of targeted therapeutic options and set the basis for further innovation in the era of personalized medicine.

Key words:
psoriasis - genes - inheritance -
patomechanism

A psoriasis a jelenlegi ismereteink szerint nem csak pusztán a bőrre lokalizálódó kórállapot, hanem szisztémás, akár több szervet is érintő krónikus gyulladásos betegség. Kialakulását tekintve a multifaktoriális megbetegedések klasszikus példája, melyben a számos külső környezeti tényező (pl. stressz, trauma, sérülés, alkohol, dohányzás, fény, fertőzések stb.) mellett, a géneknek is meghatározó szerepe van, együttesen felelősek a betegség kialakulásáért, súlyosságát és lefolyását módosítják.

I. Epidemiológia, klinikai megjelenés

A psoriasis prevalenciája 0,6-6,5%, melyet etnikai és geográfiai tényezők egyaránt befolyásolnak. Gyakorisága a kaukázusi populációban 2-3%, azonban ez az érték csaknem kétszeres Skandináviában (1, 2). Férfiakat és nőket egyformán érinthet (3, 4). Megjelenését tekintve bármely

életkorban jelentkezhet, ugyanakkor a tünetek kezdete szerint két típus különíthető el: I. (korai) és II. (késői) típus (5). I-es típusba soroljuk azokat az eseteket, akinél a pikkelysömör 40 éves kor előtt kezdődött, jellemzően a húszas évek (20-30 év) körül, míg II. típusba azok a betegek tartoznak, akinél a betegség tünetei a 40. életév után jelentkeznek, legjellemzőbben 50-60 év között. A klinikai adatok arra utaltak, hogy az öröklődésnek és így a genetikai háttérnek az I. típusban lehet nagyobb szerepe (5, 6).

Klinikailag a betegségnek öt típusát különíthetjük el: 1. plakkos, 2. guttált, 3. inverz, 4. pustulosus, 5. erythrodermiás. Leggyakoribb a plakkos forma, melyre a szimmetrikusan, főként a végtagok feszítő felszínére lokalizálódó, éles szélű, hiperaemiás, felszínén ezüstösen hámló, több centiméter nagyságú, infiltrált plakkok jellemzőek. A különböző megjelenés ugyanakkor nem csak differenciáldiagnosztikai szempontból érdekes, de felveti, hogy a genetikai tényezők a kialakulás mellett a tünetek megjelenését is befolyásolhatják.

* egyenlően vettek részt a cikk megírásában

II. A psoriasis jelenleg ismert sejtszintű patomechanizmusa

A psoriasis immunmediált gyulladásos kórkép, melyben mind a veleszületett, mind pedig a szerzett immunválasz érintve van (7). A pontos patomechanizmus ma sem teljesen feltárt a fokozatosan bővülő ismereteink ellenére. Áttörést jelentett a pikkelysömörös bőrben nagyobb számban megtalálható antimikrobiális peptid, a cathelicidin (LL-37) feltételezett szerepének bemutatása a psoriasisban (8, 9). Különböző külső behatásokra, például infekció, illetve sérülés következtében a keratinociták antimikrobiális peptid termelése fokozódik, mely nem csak a kórokozókkal szemben jelent védelmet, de komplexet képez az elhalt epidermális sejtekből felszabaduló saját DNS-sel és RNS-sel is. Az így keletkezett komplex aktiválja a betegek bőrében szintén magasabb számban előforduló plazmacitoid dendritikus sejteket (pDC), melyek interferon-alfa (INF- α) termelés révén képesek aktiválni a myeloid dendritikus sejteket (mDC). Az mDC-k aztán a nyirokcsomókba vándorolnak, és döntően a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α) és interleukin-6 (IL-6) termelésük révén az ott, addig nyugvó állapotban levő éretlen T-sejtek effektor T-sejttekké való átalakulását eredményezik. Az így aktivált limfociták visszavándorolnak a bőrbe, s citokinek termelése révén gyulladásos kaszkádot indítanak el. Az interleukin-23 (IL-23) mediálta útvonal citotoxikus T-sejt 17 (Tc17), T-helper sejt 17 (Th17) és T-helper sejt 22 (Th22) aktiválódásához vezet. Ezen sejtek gyulladásos citokinek termelése által [interleukin-17 (IL-17), interleukin-22 (IL-22), TNF- α , interferon-gamma (INF- γ)] képesek fokozni a keratinociták és erek proliferációját, neutrofilek beáramlását és aktiválódását a bőrbe. Ugyanakkor a T-helper 1 (Th1) és T-helper 2 (Th2) sejtek között is finom egyensúly figyelhető meg, melyben szerepet kap a Th2 sejtek csökkent válaszkészsége, ami a Th17/Th1 sejtek további fokozott aktivációjához vezet.

III. A genetikai tényezők azonosítása a psoriasisban

3.1. Család és ikervizsgálatok

A genetikai tényezők lehetséges szerepére egy adott betegség hátterében a család és ikervizsgálatok nyújtják a legbiztosabb kiindulási pontot. A pikkelysömörös betegek esetében is régóta megfigyelték, hogy a családi anamnézis gyakran pozitív. Tanulmányok azt találták, hogy amennyiben az egyik szülőnél ismert a psoriasis, úgy a gyermekeiknek 14-16% az esélyük arra nézve, hogy majd pikkelysömör alakuljon ki. Ugyanakkor mindkét szülő érintettsége ezt a valószínűséget 41-50%-ra növeli (10, 11). Az epidemiológiai adatokból valószínűsített genetikai meghatározottságot ikervizsgálatok is megerősítették. Monozigóta ikrek esetében együttes megjelenés esélye 35-73%, míg dizigóta testvéreknél a konkordancia esélye 12-30%-ra tehető (11, 12, 13).

3.2. Genetikai kapcsolttság – Linkage analysis vizsgálatok psoriasisban

Az első genetikai vizsgálatok az 1970-es években kezdődtek. Ekkor már szerológiai módszerek segítségével felfigyeltek a humán leukocita antigénekre (HLA) vagy másnéven fő hisztokompatibilitási génekre (14), melyek az immunrendszer működésében töltenek be központi szerepet (15).

A molekuláris genetikai módszerek fejlődése és elérhetősége tette lehetővé az úgynevezett kapcsolttsági vizsgálatokat (linkage analysis), mellyel végzett család tanulmányok a 6. kromoszóma rövid karján (6p21.3) található psoriasis susceptibility 1 (PSORS1) néven is ismeretes régió jelentőségét tárták fel (16). A PSORS1 egy 300 kb hosszúságú génszakasz, számos gént tartalmazva, melyek közül több is kapcsolttságot mutat pikkelysömörrel. Ezek közül legjelentősebb a HLA-C gén, melynek normál allél variánsa a HLA-Cw6, az egyik legerősebb asszociációt mutatja a psoriasis I. (korai) típusával, továbbá gyakrabban kimutatható a guttált variánsban is (17). Bár meglehetősen súlyosabb klinikai lefolyást és rosszabb prognózist írtak le, ugyanakkor azt is megfigyelték, hogy a HLA-Cw6 allélt hordozó egyének mindössze 10%-ánál jelentkezik pikkelysömör, mely arra engedett következtetni, hogy egyéb géneknek is szerepük lehet a betegség kialakulásában. Az 1990-es évek további kutatásai során újabb kilenc, az MHC régió kívül eső, psoriasis susceptibility régiót (PSORS2-10) azonosítottak (18), melyek összefüggésben állnak a psoriasisal. E genetikai vizsgálatok, bár a maguk korában úttörőnek számítottak, ugyanakkor számos genetikai eltérés azonosítására nem voltak alkalmasak (1. táblázat).

Lokalizáció	HGNC által jóváhagyott gén nevezék	Gének
1q21	PSORS4	Loricrin, Filaggrin, Pglyrp3,4; S100 genes and late cornified envelope
1p	PSORS7	PTPN22 (1p13), IL-23R (1p32.1-31.2)
3q21	PSORS5	SLC12A8, cystatin A, zinc finger protein 148
4q	PSORS3	IRF-2
4q31-q34	PSORS9	IL-15
6p21.33	PSORS1	HLA-Cw6 CDSN, HCR, HERV-K, HCG2, 7PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1
16q	PSORS8	CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15
17q25	PSORS2	RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD
18p11.23	PSORS10	
19p13	PSORS6	JunB

1. táblázat

A HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) által jóváhagyott psoriasisra hajlamosító régiók neve, azok lokalizációja, valamint az ott található gének. (Duffin, Woodcock et al. 2010).

3.3. Génszintű SNP vizsgálatok

A hazai szaknyelvben is használt SNP (single nucleotide polymorphisms) terminus azokat az egy-egy bázist érintő genetikai eltéréseket jelenti, melyek 1%-nál gyakrabban fordulnak elő az emberi genomban. Ezek az eltérések az adott génen belül, a klasszikus „mutációkkal” ellentétben, bár nem vezetnek az általuk kódolt fehérje hiányához, ugyanakkor befolyással lehetnek annak struktúrájára, funkciójára és ezen keresztül az öröklött tulajdonságra. Az SNP-k gyakoriságának feltérképezése és egy adott betegséggel való kapcsolatának meghatározása magyarázatul szolgálhat a betegség iránti fogékonyságra és a tünetek súlyosságára, ahogyan azt számos egyéb betegségben is megfigyelték, mint például rheumatoid arthritisben (RA) (19-22) és gyulladásos bélbetegségekben (IBD) (23-24). A molekuláris genetika eszköztárához igazodva a kutatók kezdetben a psoriasis patomechanizmusának kutatásaiból ismert és feltételezett szereppel bíró fehérjéket kódoló gének SNP-it választották ki, és vizsgálták azokat a klinikai adatok alapján genetikailag erősen determinált betegeken, összehasonlítva a kapott eredményeket az egészséges populációban azonosított előfordulással (25). Bár a módszer manapság is használatos, de az eredmények számos alkalommal nem igazolták a feltételezést, meglehetősen variábilisak voltak. A korlátok legtöbbször abból adódtak, hogy gyakran már a vizsgálandó SNP-k is olyan kutatási adatokra épültek, melyek nem voltak egyértelműek (26), de sokszor a betegmintaszám, illetve a statisztikai kiértékelés is hiányos volt. Ennek ellenére ezek a vizsgálatok fontos szerepet játszottak ismereteink bővítésében, megerősítve számos, a szerzett immunválasz működésében kulcsszereplő gén és annak polimorfizmusa kapcsolatát a psoriasis iránti fogékonysággal. Ezen eredményeknek köszönhetően vált elfogadottá, hogy a psoriasis valóban elsősorban immun-mediálta kórkép.

3.4. Teljes genom szintű – GWAS vizsgálatok

A teljes genomot lefedő, GWAS (Genom-wide association) vizsgálatok elérhetősége jelentős előrelépés volt, lehetővé téve, hogy már nem csak egy-egy kiválasztott SNP-t vizsgálhassunk, hanem egyszerre akár több százet is. Értelmszerűen az SNP-k döntő részéről korábban semmiféle információval nem rendelkezünk, mely így nem csak a betegség genetikai hátterének megerősítésére és az abban szereplő gének azonosításához nyújtott adatokat, de alapját adta további sejt- és fehérjeszintű kutatásoknak is (27, 28). Ahogy az SNP vizsgálatoknak az alap kutatás adta az „ötleteket”, most a genetikai vizsgálatok szolgáltatják az „ötlettárat” a kutatóknak, hogy a psoriasis szempontjából szereppel bíró fehérjéket, sejtfunkciókat és jelátviteli útvonalakat azonosítsanak (IL12B, IL23R, LCE). Természetesen, mint minden vizsgálatnak, ennek is megvannak a gyenge pontjai. A komoly anyagi vonzaton túl, a statisztikailag releváns adatokhoz több ezres, nem ritkán tízezres betegszám szükséges, akiknek a klinikai paramétereit is éppúgy figyelembe kell venni, komoly kihívás elé állítva a kiértékelést végzőket. Bár a kezdeti lel-

kesedés alapján várt hatásosságot nem tudta biztosítani a módszer, mégis a GWAS vizsgálatok tovább erősítették a bőr integritásának megőrzésében szerepet játszó (LCE3B, LCE3C, GJB2, LL-37, DEFB4), illetve mind a veleszületett, mind a szerzett immunitásban (TNFAIP3, TNFAIP8, TNIP, CARD14, REL, HLA-C), szereplő gének jelentőségét (29, 30, 31, 32), ahogy azokra a következő pontban kitérünk.

IV. Sejtszintű kapcsolatok és a mögöttük álló gének a psoriasis patomechanizmusában

A fentebb bemutatott kutatási irányvonalak kétséget kizáróan legérdekesebb része az eredmények összekapcsolása a klinikai tünetekkel. A következő részben az utóbbi évek kutatásait kívánjuk ebből a megközelítésből bemutatni és a teljesség igénye nélkül ismertetni a pikkelysömör öröklődésében szerepet játszó géneket, az általuk kódolt legjelentősebb fehérjéket és az ezáltal szabályozott jelátviteli útvonalakat, sejtfunkciókat. A csoportosításban igyekeztünk patogenetikai szempontokat figyelembe venni, de az egyes folyamatok szoros kapcsolata és a számos funkcióbeli átfedések miatt ennek leegyszerűsített bemutatása nem minden esetben lehetséges.

4.1. Epidermális barrier kialakításában fontos gének

Jelen ismereteink szerint a psoriasis kialakulásának kezdeti fázisában kiemelkedő szerepe van az epidermális barrier intaktságának. Amennyiben ezen barrier károsodik, lehetővé válik, hogy különböző patogének a bőrbe jussanak s gyulladásos folyamatokat indukáljanak, ahogy ezt már a bevezetőben ismertettük. A sérülések utáni epidermális barrier kijavításában szerepet játszó két gén, az LCE3B és az LCE3C (33-39) bizonyos alléljai összefüggést mutatnak a psoriasis megjelenésével. Ezekon túl különböző antimikrobiális fehérjék [psoriasin (S100), defensin, cathelicidin (LL37)] expressziója is magasabb pikkelysömörös betegek bőrében (29, 40-43), mely a betegség kezdeti szakaszában bírhat iniciáló szereppel, és ahogy az irodalmi adatok is alátámasztják, szerepük nem csupán a patogénekkel szembeni válaszra korlátozódik. A connexin 26 (Cx26), gap junction proteinek a sejtek közötti anyagok áramlását irányítják, mennyiségük jelentősen megemelkedik a proliferatív hámokban, így a psoriasisos betegek bőrében is (44). A Cx26, gap junction beta-2 (GJB2) gén a kínai populációban került leírásra mint fogékonysági gén (45-47), és hívja fel a figyelmet ezen alapmechanizmusokban szerepet játszó gének további alaposabb megismerésére a pikkelysömör kontextusában.

4.2. Az immunitásban szerepet betöltő gének polimorfizmusai

4.2.1 Elsősorban a veleszületett immunitást érintő gének

A természetes/veleszületett immunitás sejt (makrofágok, dendritikus sejtek, granulociták, természetes ölő sejtek) és molekuláris elemeinek (complement

rendszer, citokinek) elsődleges szerepe van a bőrön átjutott kórokozók gyors felismerésében és elpusztításában, továbbá antigén specifikus folyamatok elindításában, felismerve a vírusok, baktériumok felszínén jelen lévő cukor, illetve zsírsav oldalláncokat. A bőrön átjutott kórokozókkal elsőként az extravazáció révén odajutott granulociták, valamint az ott jelen levő makrofágok, dendritikus sejtek találkoznak. Ezen sejtek az idegen „elemek” bekebelezése/elpusztítása révén aktivált állapotba kerülnek, és számos úgynevezett proinflammatorikus citokint szabadítanak fel, mint a kulcsfontosságú TNF- α -t, illetve különböző interleukineket (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12).

A citokinekről a 4.2.3 bekezdésben részletesebben írnak, itt csupán a terápiás szempontból is az egyik legfontosabbat, a TNF- α -t emeljük ki, melynek számos polimorfizmusát vizsgálták, és figyelték meg azok gyakoribb előfordulását psoriasisban (48-50). Ugyanakkor, a TNF- α útvonalhoz kapcsolódó fehérjéket kódoló gének szintjén is találtak összefüggéseket, melyek jelentős része az NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) útvonalban tölt be szerepet. Az NF- κ B egy transzkripciós faktor, mely a belső és külső környezetből érkező „danger”, azaz „veszély” szignálokat közvetíti a génexpresszió szintjére, működését a már bemutatott TNF- α -n kívül számos egyéb útvonal (pl. Toll Like Receptorok) is képes befolyásolni, és így csaknem valamennyi gyulladásos megbetegedésben kulcsfontosságú szereppel bír. Normál állapotban aktivációja számos ponton áll kontroll alatt, azonban, ha ezen pontok egyikén mutáció lép fel, akkor az jelentősen befolyásolhatja azt. Az NF- κ B útvonal megváltozott aktivációja a gyulladásos gének fokozott transzkripciójához vezet, ezáltal számos immunmediált megbetegedésben játszik döntő szerepet. Pikkelysömörben szintén megkérdőjelezhetetlen fontosságú, az NF- κ B útvonalban szereplő számos gén polimorfizmusát hozták összefüggésbe a psoriasisal: ABIN-1/TNIP1, TNFAIP8L3, NFKBIA, ZNF313, TRAF3IP2, TNFSF15, REL, CARD14, CARM1 (51-64). Az NF- κ B útvonalon található negatív szabályozó molekulák éppúgy fontosak lehetnek, mint például a TNF alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) és TNFAIP3 interacting protein 1 (TNIP1), melyek csökkent működése az NF- κ B útvonal aktiválódásának klasszikus szereplői. További gének, melyekkel kapcsolatban összefüggést találtak: TNIP, DDX58, ZC3H12C, CARM1, NFKBIA, REL, FBXL19, TYK2, NOS2, KLRC2/NKG2C, MICA (30, 32, 47-51, 65-77).

4.2.2 Főként a szerzett immunitásban szerepet betöltő gének

A természetes immunrendszer legtöbbször megbírózik a bőrön átjutó stimulusokkal, melyek leggyakrabban kórokozók, de bizonyos esetekben, melyet a kiváltó stimulus minősége és mennyisége nagyban

meghatároz, már nem elég csupán a „veszélyjeleket” feldolgozni/elpusztítani, de szükséges egy „intelligensebb” sejtstort is bevonni, az ún. szerzett immunitást is a kialakított válaszbba. A természetes és adaptív immunitás legfontosabb kapcsolata az antigénprezentáció, melyet döntően a dendritikus sejtek végeznek a már ismert MHC molekuláik segítségével. A szerzett immunitás sejtselemei a T- és B-sejtek, pedig ezen MHC molekulákhoz kötött, döntően peptid természetű antigéneket képesek specifikusan felismerni felszíni receptoraik révén. Az így kiváltott gyulladásos válaszon túl képesek továbbá, hogy az adott antigénnel szemben immunológiai memóriát is kialakítsanak. A T- és B-limfociták nyugvó állapotban a nyirokszervekben (nyirokcsomó, lép, mandula) várják az antigén bemutató dendritikus sejteket, azok hatására aktiválódnak, osztódnak és effektor sejtekké alakulnak. Napjainkig a legmeghatározóbb gén psoriasisban, a HLA-Cw6 is ennek az antigénprezentációs kaszkádnak az egyik kulcsszereplője, de mellette egyéb HLA allélek gyakoribb előfordulását is megfigyelték: HLA-B13, HLA-B57, HLA-B39, HLA-Cw7, HLA-B27 és HLA-B7 (47, 52, 73, 78-86).

4.2.3 Citokineket és receptoraikat kódoló gének

Számos citokin megemelkedett szintje ismert a psoriasisban, melyek nem csak a lokális válasz, de a szisztémás tünetek kialakításában is fontos szereppel bírnak. Ezek közül kiemelendő az IL-23, melyről más autoimmun betegség (pl. Crohn) kapcsán is bizonyítást nyert jelentős szerepe a gyulladásos folyamatok elindításában. Receptorához kötődve, különböző jelátviteli útvonalakon át Th17, Th22 és Tc17 típusú sejtek aktiválódását idézi elő. Aktiválódásuk további citokin felszabadulását, keratinociták aktiválódását eredményezi. Ezen útvonalon ható fontosabb génpolimorfizmusok az IL23A, az IL12B, IL23R, IL12RB1, IL12RB2 (30, 65, 67, 78-79, 87-101). Nemrégiben felfedezett gén, az IL-15 polimorfizmusával kapcsolatban is összefüggést találtak. Terméke, az IL-15 számos, a psoriasis patogenezisében is szerepet játszó, pro-inflammatorikus citokin termelődését aktiválja (102-104).

A gyulladás szempontjából „ellenoldali” szereplők közül az IL-4 és IL-13 citokinek, melyeket jól ismerünk például az atópiás dermatitis kialakulásából is, a Th17 mediált gyulladásos útvonal gátlásában is involváltak. Ezen citokineket kódoló gének néhány polimorfizmusát is összefüggésbe hozták psoriasisal (32, 58, 65, 99).

Jelezve a citokin-kaszkád komplexitását, az utóbbi hónapokban megjelent közlemények kapcsolatot találtak az IL-17 útvonalban szerepet betöltő interleukin 17 E (IL17E) citokinnel, és az interleukin 17 receptor A-val (IL17RA) is (105) előrevetítve, hogy újabb szereplők is megjelenhetnek még, helyüket kérve a ma ismert rendszerben (2. táblázat).

Epidermalis barrier kialakításában fontos gének				
Gén	Teljes név	Lokalizáció	Terméke	Irodalom
LCE3B	late cornified envelope 3B	1q21.3	late cornified envelope protein 3B	33-39
LCE3C	late cornified envelope 3C	1q21.3	late cornified envelope protein 3C	33-39
LL-37/CAMP	cathelicidin antimicrobial peptide	3p21.3	cathelicidin antimicrobial peptid	40
DEFB4	defensin, beta 4	8p23.1	beta-defensin 4/skin antimicrobial peptid	41-43
GJB2/Cx26	gap junction protein, beta 2/connexin 26	13q11-q12	gap junction beta-2 protein	45-47
Természetes (innate) immunitás elemei				
TNF α -	tumor necrosis factor alpha	6p21.3	tumor necrosis factor	48-50
TNFAIP3/A20/	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3	6q23	tumor necrosis factor alpha-induced protein 3/ zinc finger protein A20	30, 32, 51-54
TNFAIP8	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 8	5q23.1	tumor necrosis factor alpha-induced protein 8	51
TNIP/ABIN-1/	TNFAIP3 interacting protein 1	5q32-q33.1	TNFAIP3-interacting protein 1/A20-binding inhibitor of NF-kappa-B activation 1	32, 47, 51
DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	9p12	probable ATP-dependent RNA helicase DDX58	55
ZC3H12C	zinc finger CCCH-type containing 12C	11q22.3	zinc finger CCCH domain-containing protein1 ZC3H12C 2C/probable ribonuclease	55
CARD14-	caspase recruitment domain family, member 14	17q25	caspase recruitment domain-containing protein 14	55-59
CARM1	coactivator associated arginine methyltransferase 1	19p13.2	histone-arginine methyltransferase CARM1	55
NFKBIA	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1	4q24	nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	30, 60-61
REL	v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog	2p13-p12	proto-oncogene c-Rel	30
FBXL19	F-box and leucine-rich repeat protein 19	16p11.2	F-box/LRR-repeat protein 19	30, 61
TYK2	tyrosine kinase 2	19p13.2	non-receptor tyrosine-protein kinase TYK2	30
NOS2	nitric oxide synthase 2, inducible	17q11.2	nitric oxide synthase, inducible	30, 61
KLRC2/NKG2C	killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 2	12p13	NKG2-C type II integral membrane protein	62-64
MICA	MHC class I polypeptide-related sequence A	6p21.33	MHC class I polypeptide-related sequence A	55, 64
Szerzett (adaptív) immunitás elemei				
ERAP1	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1	5q15	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1	47, 59, 65-68
HLA-C	major histocompatibility complex, class I, C	6p21.3	HLA class I histocompatibility antigen, Cw-1 alpha chain	69-74
A természetes és szerzett immunválaszban is részt vevő elemek				
TNFAIP8L3	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 8-like 3	15q21.2	tumor necrosis factor alpha-induced protein 8-like protein 3	75-76
ZNF313/RNF114	zinc finger 313/ring finger protein 114	20q13.13	E3 ubiquitin-protein ligase RNF114	61, 77-80
TRAF3IP2	TRAF3 interacting protein 2	6q21	adapter protein CIKS	67, 81-85
TNFSF15	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 15	9q32	tumor necrosis factor ligand superfamily member 15	86
Citokinek				
TNF α -	tumor necrosis factor alpha	6p21.3	tumor necrosis factor	48-50
IL4	interleukin 4	5q31.1	interleukin-4	32, 51
IL12B	interleukin 12B	5q31.1-q33.1	interleukin-12 subunit beta	51, 53, 66, 87-101
IL12RB1	interleukin 12 receptor, beta 1	19p13.1	interleukin-12 receptor subunit beta-1	87
IL12RB2	interleukin 12 receptor, beta 2	1p31.3-p31.2	interleukin-12 receptor subunit beta-2	87, 102
IL13	interleukin 13	5q31	interleukin-13	32, 51, 80, 99
IL15	interleukin 15	4q31	interleukin-15	107-108
IL15Ra	interleukin 15 receptor, alpha	10p15.1	interleukin-15 receptor subunit alpha	109
IL17E	interleukin-17E	14q11.2	interleukin-17E	110
IL17RA	interleukin 17 receptor A	22q11.1	interleukin-17 receptor A	110
IL22	interleukin 22	12q15	interleukin-22	103-106
IL23A	interleukin 23	12q13.3	interleukin-23 subunit alpha	30, 65, 96, 99
IL23R	interleukin 23 receptor	1p31.3	interleukin-23 receptor	51, 89, 93, 96-98, 100-101

2. táblázat

A mai ismereteink szerint a psoriasis patomechanizmusában szerepet játszó fontosabb gének listája irodalmi adatok alapján

V. Új irányvonalak a psoriasis genetikai megközelítésében

Ahogy a korábbi részben már bemutattuk, a jelenleg rendelkezésünkre álló tudás ellenére számos kérdés továbbra is megválaszolatlan a gének és a környezeti tényezők szerepére vonatkozóan mind külön-külön, mind pedig együttesen, felvetve, hogy egyéb, ezidáig nem vagy csak részben ismert faktoroknak is szerepük lehet. A genetikai ismeretek fejlődésével nem meglepően újabb és újabb potenciális jelöltek bukkann(t)ak fel, melyből két terület, a klasszikus értelemben vett epigenetika és az ahhoz szorosan kapcsolódó nem kódoló RNS-ek, mindenképp helyet követelnek a gondolatainkban és így ebben az áttekintő cikkben is.

5.1 Epigenetikai tényezők

A genetika egyik legérdekesebb kérdése, hogy, bár valamennyi sejtünk ugyanazokat a géneket tartalmazza, mégis miért van az, hogy legtöbbjük csak bizonyos szövetekben/sejtekben lesz „be- vagy éppen kikapcsolva”, azaz vezet ténylegesen működőképes fehérjéhez. Az epigenetika a genom olyan változásait vizsgálja, melyek anélkül vezetnek egy adott sejt megváltozott működéséhez, hogy a DNS szekvencia érintett lenne. Külön kiemelendő, hogy a szabályozott gének szekvenciája sok esetben ugyanaz mind az egészséges, mind pedig a betegségben szenvedő emberekében, azaz a már bemutatott SNP-ben nem mutatnak kórosnak tartott eltérést. A gének „bekapcsolás”-át egyrészt úgynevezett transzkripció faktorok végzik, melyek a környezetben létrejött változásokat követve képesek szabályozni egy adott gén átírását (lásd NF- κ B útvonal), illetve olyan módosulások a DNS-t, azaz egy adott gént körülvevő fehérjéken, melyek lehetővé teszik ezen transzkripció faktorok működését. Az utóbbi fehérjék metiláltsága vagy acetiláltsága a gén ki-, illetve bekapcsolt állapotát jelzik, amit nagyban befolyásol a környezet.

Az utóbbi években a pikkelysömör is az epigenetikai vizsgálatok érdeklődésének középpontjába került, és felismerték, hogy mind a betegek vérében jelen levő fehérvérsejtekben, mind pedig a keratinocitákban megváltozott, a pikkelysömörre jellegzetes ún. epigenetikai mintázat van, ami meghatározott génszakaszokat érint. Ezen génszakaszok további karakterizálása csakúgy, mint a megváltozásokhoz vezető folyamatok megismerése jelentheti a következő áttörést a psoriasis alap- és klinikai kutatásában egyaránt (106-108).

5.2 Hosszú nem kódoló RNS-ek és mikroRNS-ek

Az utóbbi évek vizsgálatai fényt derítettek arra is, hogy a fehérjekódoló géneken kívül nem kódoló RNS-ek is szerepet játszhatnak a psoriasis kialakulásában. A nem kódoló RNS-ek nem íródnak át fehérjévé, hanem más gének kifejeződését szabályozzák. A Szegedi Tudományegyetem Bőrklinikáján folyó kutatások eredményeképpen 2005-ben az elsők között azonosították a PRINS nevű hosszú nem kódoló RNS-t, amelynek kife-

jeződése emelkedett a pikkelysömörös betegek egészséges, illetve léziós bőrében, és a keratinociták stresszválaszát szabályozza – mindezt anélkül, hogy erről az RNS molekuláról fehérje képződne (109). Egy nemrégiben megjelent tanulmány pedig hosszú nem kódoló RNS géneket azonosított ismert pikkelysömörre hajlamosító régiókban, pl. az epidermális differenciációs komplexben (PSORS4) 16 ismert és 12 új hosszú nem kódoló RNS-t azonosítottak (110).

A mikroRNS-ek (miRNS) a nem kódoló RNS-ek egy specifikus alcsoportját képezik, és nevüket rövid méretüknek köszönhetik (22 nukleotida). A miRNS-ek funkciójukat a fehérjekódoló gének kifejeződésének finomszabályozásával érik el a cél-mRNS-ekhez kötődve bázispárosodással és azokat inaktíválva. Egy miRNS, egyszerre több tucat vagy akár több száz különböző mRNS-t – és ezáltal fehérjét – tud gátolni, így néhány miRNS hatékonyan koordinálhatja a sejtben folyamatosan termelődő több ezer fehérje szintjét. Munkacsoportunk és más csoportok is kimutatták, hogy a pikkelysömörös bőrben a miRNS-ek egy csoportjának kifejeződése megváltozott az egészséges bőrhöz képest (111), és számos megváltozott kifejeződésű miRNS a pikkelysömör kialakulásában fontos keratinocita- (pl. miR-203, miR-125b), vagy immunsejt-funkciókat (miR-21) szabályoz, illetve a két sejt típus egymással való „kommunikációját” szabályozza (Mir-31) (112-114).

Mivel a genetikai vizsgálatok túlnyomó többsége mind ezidáig a fehérjekódoló génekre fókuszált, viszonylag keveset tudni a nem kódoló RNS-ek hozzájárulásáról a psoriasis genetikai hajlamához. Valószínű, hogy a miRNS-ek köthelyeiben (a cél-mRNS-ek 3' nem transzlálódó régiójában), illetve miRNS génekben is lehetnek pikkelysömörrel asszociálódó polimorfizmusok, noha ilyeneket mindeztidáig nem írtak le (115).

VI. Megbeszélés-következtetés

Az eddig feltárt psoriasisra hajlamosító gének közül a leggyakrabban előforduló s legtöbbet vizsgált a HLA-Cw6, ami az antigén prezentációban szerepet játszó fehérjét kódol, igazolva ezzel a folyamat kulcsfontosságú szerepét a betegség kezdeti szakaszán. Az utóbbi évek GWAS vizsgálataiban azonban felhívták a figyelmet a vele született és a szerzett immunitás működését befolyásoló (TNFAIP3, TNFAIP8, TNIP, CARD14, REL, HLA-C, ERAP1), továbbá a bőr integritásának megőrzésében szerepet játszó génekre (LCE3B, LCE3C, GJB2, LL-37) is. Így nem csupán a psoriasis öröklődését, hanem a patomechanizmust illetően is jelentősen bővültek ismereteink.

Az irodalmi összeállítással szemléltetni kívántuk, hogy az alapkutatások és a genetikai vizsgálatok eredményei hogyan járultak a pikkelysömör patomechanizmusának és öröklődésének megértéséhez, illetve hogyan voltak képesek elengedhetetlen segítséget nyújtani a terápiák kifejlesztéséhez (116-117), reményeink szerint rövid időn belül elhozva a célzott, személyre szabott orvoslás lehetőségét.

gét a pikkelysömör kezelésében is. Bízunk benne, hogy haladva a kor tudományos és módszertani lehetőségeivel, a személyre szabott orvoslás megértése és elterjedése nem csak a gyorsabb és tartósabb javulást eredményező terápiás protokoll kiválasztását és ezáltal a kezelés gazdaságosabbá tételét, de a lehetséges mellékhatások csökkentésének lehetőségét is magában rejtí.

IRODALOM

1. Yip S. Y.: The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol.* (1984) 10(6), 965-968.
2. Raychaudhuri S. P., Farber E. M.: The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2001) 15(1), 16-17.
3. Rahman P., Gladman D. D., Schentag C. T. és mtsai.: Excessive paternal transmission in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* (1999) 42(6), 1228-1231.
4. Karason A., Gudjonsson J. E., Upmanyu R. és mtsai.: A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting. *Am. J. Hum. Genet.* (2003) 72(1), 125-131.
5. Henseler T., Christophers E.: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* (1985) 13(3), 450-456.
6. Stuart P., Malick F., Nair R. P. és mtsai.: Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. *Arch Dermatol Res.* (2002) 294(5), 207-213.
7. Szegedi A., Kiss F., Gaál J.: Psoriasis napjainkban. *LAM* (2008) 18(2), 103-110.
8. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V.: Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* (2007) 449(7162), 564-569.
9. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J.: Psoriasis. *N Engl J Med.* (2009) 361(5), 496-509.
10. Andressen C., Henseler T.: Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt.* (1982) 4(4), 214-217.
11. Gupta R., Debbaneh M. G., Liao W.: Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep.* (2014) 3(1), 61-78.
12. Farber E. M., Nall M. L., Watson W.: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol.* (1974) 109(2), 207-211.
13. Duffy D. L., Spelman L. S., Martin N. G.: Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol.* (1993) 29(3), 428-434.
14. Russell T. J., Schultes L. M., Kuban D. J.: Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *N Engl J Med.* (1972) 287(15), 738-740.
15. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature.* (1999) 401(6756), 921-923.
16. Elder J. T., Nair R. P., Voorhees J. J.: Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* (1994) 102(6), 24S-27S.
17. Mallon E., Bunce M., Savoie H. és mtsai.: HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* (2000) 143(6), 1177-1182.
18. Duffin K. C., Woodcock J., Krueger G. G.: Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* (2010) 23(2), 101-113.
19. Stahl E. A., Raychaudhuri S., Remmers E. F.: Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* (2010) 42(6), 508-514.
20. Shen L., Zhang H., Yan T. és mtsai.: Association between interleukin 17A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Gene.* (2015) 566(1), 18-22.
21. Song G. G., Bae S. C., Kim J. H. és mtsai.: Association between TNF- α promoter -308 A/G polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* (2014) 34(4), 465-471.
22. Peng H., Wang W., Zhou M. és mtsai.: Associations of interleukin-4 receptor gene polymorphisms (Q551R, I50V) with rheumatoid arthritis: evidence from a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* (2013) 17(10), 768-774.
23. Alonso A., Domènech E., Julià A. és mtsai.: Identification of risk loci for Crohn's disease phenotypes using a genome-wide association study. *Gastroenterology.* (2015) 148(4), 794-805.
24. Yamazaki K., Umeno J., Takahashi A., Hirano A., Johnson T. A. és mtsai.: A genome-wide association study identifies 2 susceptibility loci for Crohn's disease in a Japanese population. *Gastroenterology.* (2013) 144(4), 781-788.
25. Li Y., Begovich A. B.: Unraveling the genetics of complex diseases: susceptibility genes for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Semin Immunol.* (2009) 6(6), 318-327.
26. Lew W., Lee E., Krueger J. G.: Psoriasis genomics: analysis of proinflammatory (type 1) gene expression in large plaque (Western) and small plaque (Asian) psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* (2004) 150(4), 668-676.
27. Duffin K. C., Chandran V., Gladman D. D. mtsai.: Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction. *J Rheumatol.* (2008) 35(7), 1449-1453.
28. Zhang X. J., Huang W., Yang S. mtsai.: Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet.* (2009) 41(2), 205-210.
29. Bergboer J. G., Zeeuwen P. L., Schalkwijk J.: Genetics of Psoriasis: Evidence for Epistatic Interaction between Skin Barrier Abnormalities and Immune Deviation. *J Invest Dermatol.* (2012) 132(10), 2320-2331.
30. Chandran V.: The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2013) 44(2), 149-156.
31. Rahman P., Elder J. T.: Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol.* (2012) 39(2), 431-433.
32. Elder J. T.: Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun.* (2009) 10(3), 201-209.
33. Bergboer J. G., Tjabringa G. S., Kamsteeg M. és mtsai.: Psoriasis risk genes of the late cornified envelope-3 group are distinctly expressed compared with genes of other LCE groups. *Am J Pathol.* (2011) 178(4), 1470-1477.
34. 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(5), 1105-1109.
35. Xu L., Li Y., Zhang X., Sun H. és mtsai.: Deletion of LCE3C and LCE3B genes is associated with psoriasis in a northern Chinese population. *Br J Dermatol.* (2011) 165(4), 882-887.
36. Li M., Wu Y., Chen G. és mtsai.: Deletion of the late cornified envelope genes LCE3C and LCE3B is associated with psoriasis in a Chinese population. *J Invest Dermatol.* (2011) 131(8), 1639-1643.
37. Ammar M., Bouazizi F., Bouhaha R. és mtsai.: Association analysis of LCE3C-LCE3B deletion in Tunisian psoriatic population. *Arch Dermatol Res.* (2012) 304(9), 733-738.
38. Song G. G., Kim J. H., Lee Y. H.: Association between the LCE3C_LCE3B deletion polymorphism and susceptibility to psoriasis: a meta-analysis of published studies. *Genet Test Mol Biomarkers.* (2013) 17(7), 572-577.
39. Zhang X. J., Huang W., Yang S. és mtsai.: Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet.* (2009) 41(2), 205-210.
40. Chiliveru S., Rahbek S. H., Jensen S. K. és mtsai.: Inflammatory cytokines break down intrinsic immunological tolerance of human primary keratinocytes to cytosolic DNA. *J Immunol.* (2014) 192(5), 2395-2404.
41. Hollox E. J.: Copy number variation of beta-defensins and relevance to disease. *Cytogenet Genome Res.* (2008) 123(1-4), 148-155.
42. Hollox E. J., Huffmeier U., Zeeuwen P. L. és mtsai.: Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet.* (2008) 40(1), 23-25.
43. Stuart P. E., Huffmeier U., Nair R. P. és mtsai.: Association of β -defensin copy number and psoriasis in three cohorts of European origin. *J Invest Dermatol.* (2012) 132(10), 2407-2413.
44. Labarthe M. P., Bosco D., Saurat J. H. és mtsai.: Upregulation of connexin 26 between keratinocytes of psoriatic lesions. *J Invest Dermatol.* (1998) 111(1), 72-76.
45. Sun L. D., Cheng H., Wang Z. X. és mtsai.: Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet.* (2010) 42(11), 1005-1009.

46. Liu Q. P., Wu L. S., Li F. F. és mtsai.: The association between GJB2 gene polymorphism and psoriasis: a verification study. *Arch Dermatol Res.* (2012) 304(9), 769-772.
47. Yang Q., Liu H., Qu L. és mtsai.: Investigation of 20 non-HLA (human leucocyte antigen) psoriasis susceptibility loci in Chinese patients with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* (2013) 168(5), 1060-1065.
48. Zhu J., Qu H., Chen X. és mtsai.: Single nucleotide polymorphisms in the tumor necrosis factor- α gene promoter region alter the risk of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *PLoS One.* (2013) 8(5), e64376.
49. Reich K., Hüffmeier U., König I. R. és mtsai.: TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum.* (2007) 56(6), 2056-2064.
50. Giardina E., Hüffmeier U., Ravindran J. és mtsai.: Tumor necrosis factor promoter polymorphism TNF*-857 is a risk allele for psoriatic arthritis independent of the PSORS1 locus. *Arthritis Rheum.* (2011) 63(12), 3801-3806.
51. Stuart P. E., Nair R. P., Ellinghaus E. és mtsai.: Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet.* (2010) 42(11), 1000-1004.
52. Strange A., Capon F., Spencer C. C. és mtsai.: A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* (2010) 42(11), 985-990.
53. Filkor K., Hegedűs Z., Szász A. mtsai.: Genome wide transcriptome analysis of dendritic cells identifies genes with altered expression in psoriasis. *PLoS One.* (2013) 8(9), e73435.
54. Schrod S. J.: Genome-wide association scan in psoriasis: new insights into chronic inflammatory disease. *Expert Rev Clin Immunol.* (2008) 4(5), 565-571.
55. Capon F., Bijlmaekers M. J., Wolf N. és mtsai.: Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet.* (2008) 17(13), 1938-1945.
56. Bijlmaekers M. J., Kanneganti S. K., Barker J. N. és mtsai.: Functional analysis of the RNF114 psoriasis susceptibility gene implicates innate immune responses to double-stranded RNA in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet.* (2011) 20(16), 3129-3137.
57. Onoufriadis A., Simpson M. A., Burden A. D. és mtsai.: Identification of rare, disease-associated variants in the promoter region of the RNF114 psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* (2012) 132(4), 1297-1299.
58. Feng Y. Y., Sun L. D., Zhang C. és mtsai.: Genetic variants of the genes encoding zinc finger protein 313 and interleukin-13 confer a risk for psoriasis in a Chinese Uyghur population. *Clin Exp Dermatol.* (2013) 38(7), 768-774.
59. Hayashi M., Hirota T., Saeki H. és mtsai.: Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* (2014) 73(3), 264-265.
60. Dębniak T., Soczawa E., Boer M. és mtsai.: Common variants of ZNF750, RPTOR and TRAF3IP2 genes and psoriasis risk. *Arch Dermatol Res.* (2014) 306(3), 231-238.
61. Böhm B., Burkhardt H., Uebe S. és mtsai.: Identification of low-frequency TRAF3IP2 coding variants in psoriatic arthritis patients and functional characterization. *Arthritis Res Ther.* (2012) 14(2), R84.
62. 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(11), 996-999.
63. Ellinghaus E., Ellinghaus D., Stuart P. E. és mtsai.: Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet.* (2010) 42(11), 991-995.
64. Képíró L., Széll M., Kovács L. és mtsai.: Genetic risk and protective factors of TNFSF15 gene variants detected using single nucleotide polymorphisms in Hungarians with psoriasis and psoriatic arthritis. *Hum Immunol.* (2014) 75(2), 159-162.
65. Nair R. P., Duffin K. C., Helms C. és mtsai.: Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet.* (2009) 41(2), 199-204.
66. Nititham J., Taylor K. E., Gupta R. és mtsai.: Meta-analysis of the TNFAIP3 region in psoriasis reveals a risk haplotype that is distinct from other autoimmune diseases. *Genes Immun.* (2015) 16(2), 120-126.
67. Haase O., Mosaad H., Eldarouti M. A. és mtsai.: TNFAIP3 and IL12B gene polymorphisms associated with psoriasis vulgaris in an Egyptian cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 2967, 1297-1307.
68. Zhang C., Zhu K. J., Liu H. és mtsai.: The TNFAIP3 polymorphism rs610604 both associates with the risk of psoriasis vulgaris and affects the clinical severity. *Clin Exp Dermatol.* (2015) 40(4), 426-430.
69. 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.
70. Jordan C. T., Cao L., Roberson E. D. és mtsai.: Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF- κ B, in psoriasis. *Am J Hum Genet.* (2012) 90(5), 796-808.
71. Sugiura K.: The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci.* (2014) 74(3), 187-192.
72. González-Lara L., Coto-Segura P., Penedo A. és mtsai.: SNP rs11652075 in the CARD14 gene as a risk factor for psoriasis (PSORS2) in a Spanish cohort. *DNA Cell Biol.* (2013) 32(10), 601-604.
73. Tang H., Jin X., Li Y. és mtsai.: A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis. *Nat Genet.* (2014) 46(1), 45-50.
74. Li H., Gao L., Shen Z. és mtsai.: Association study of NFKB1 and SUMO4 polymorphisms in Chinese patients with psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res.* (2008) 300(8), 425-433.
75. Patel F., Marusina A. I., Duong C. és mtsai.: NKG2C, HLA-E and their association with psoriasis. *Exp Dermatol.* (2013) 22(12), 797-799.
76. Zeng X., Chen H., Gupta R. és mtsai.: Deletion of the activating NKG2C receptor and a functional polymorphism in its ligand HLA-E in psoriasis susceptibility. *Exp Dermatol.* (2013) 22(10), 679-681.
77. Song G. G., Kim J. H., Lee Y. H. és mtsai.: Associations between the major histocompatibility complex class I chain-related gene A transmembrane (MICA-TM) polymorphism and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* (2014) 34(1), 117-123.
78. Puig L., Julià A., Marsal S.: The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* (2014) 105(6), 535-545.
79. Sheng Y., Jin X., Xu J. és mtsai.: Sequencing-based approach identified three new susceptibility loci for psoriasis. *Nat Commun.* (2014) 5, 4331.
80. Fierabracci A., Milillo A., Locatelli F. és mtsai.: The putative role of endoplasmic reticulum aminopeptidases in autoimmunity: insights from genomic-wide association studies. *Autoimmun Rev.* (2012) 12(2), 281-288.
81. 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.
82. Hundhausen C., Bertoni A., Mak R. K. és mtsai.: Allele-specific cytokine responses at the HLA-C locus: implications for psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2012) 132(3 Pt 1), 635-641.
83. Chandran V., Bull S. B., Pellett F. J. és mtsai.: Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol.* (2013) 74(10), 1333-1338.
84. Gladman D. D., Anhorn K. A., Schachter R. K. és mtsai.: HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* (1986) 13(3), 586-92.
85. Mabuchi T., Ota T., Manabe Y. és mtsai.: HLA-C*12:02 is a susceptibility factor in late-onset type of psoriasis in Japanese. *J Dermatol.* (2014) 41(8), 697-704.
86. Okada Y., Han B., Tsoi L. C. és mtsai.: Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes. *Am J Hum Genet.* (2014) 95(2), 162-172.
87. Cargill M., Schrod S. J., Chang M. és mtsai.: A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* (2007) 80(2), 273-290.

88. Tsunemi Y., Saeki H., Nakamura K. és mtsai.: Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* (2002) 30(2), 161-166.
89. Capon F., Di Meglio P., Szaub J. és mtsai.: Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* (2007) 122(2), 201-206.
90. Chang M., Li Y., Yan C., Callis-Duffin K. P. és mtsai.: Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis. *Genes Immun.* (2008) 9(2), 176-181.
91. Zhu K. J., Zhu C. Y., Shi G. és mtsai.: Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int.* (2013) 33(7), 1785-1790.
92. Oka A., Mabuchi T., Ikeda S. és mtsai.: IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis. *Immunogenetics.* (2013) 65(11), 823-828.
93. Duffin K. C., Krueger G. G.: Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol.* (2009) 129(4), 827-833.
94. Li X. L., Wu C. F., Wu G. S.: Genetic variations of cytokines and cytokine receptors in psoriasis patients from china. *Int J Genomics.* 2014 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058191/pdf/IJG2014-870597.pdf>.
95. Eiris N., Santos-Juanes J., Coto-Segura P. és mtsai.: Resequencing of the IL12B gene in psoriasis patients with the rs6887695/ rs3212227 risk genotypes. *Cytokine.* (2012) 60(1), 27-29.
96. Eiris N., González-Lara L., Santos-Juanes J. és mtsai.: Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* (2014) 75(3), 167-172.
97. Smith R. L., Warren R. B., Eyre S. és mtsai.: Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol.* (2008) 128(5), 1325-1327.
98. Nair R. P., Ruether A., Stuart P. E. és mtsai.: Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2008) 128(7), 1653-1661.
99. Das S., Stuart P. E., Ding J. és mtsai.: Fine mapping of eight psoriasis susceptibility loci. *Eur J Hum Genet.* (2015) 23(6), 844-853.
100. Wu Y., Lu Z., Chen Y. és mtsai.: Replication of association between interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) polymorphisms and psoriasis in the Chinese Han population. *Hum Immunol.* (2010) 71(12), 1255-1258.
101. Lee Y. H., Song G. G.: Associations between interleukin-23R and interleukin-12B polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. *Immunol Invest.* (2013) 42(8), 726-736.
102. Elder J. T.: IL-15 and psoriasis: another genetic link to Th17. *J Invest Dermatol.* (2007) 127(11), 2495-2497.
103. Villadsen L. S., Schuurman J., Beurskens F. R.: Resolution of psoriasis upon blockade of IL-15 biological activity in a xenograft mouse model. *J Clin Invest.* (2003) 112(10), 1571-1580.
104. Rückert R., Asadullah K., Seifert M.: Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis. *J Immunol.* (2000) 165(4), 2240-2250.
105. Ana B., Eliecer C. és mtsai.: Association between single nucleotide polymorphisms IL17RA rs4819554 and IL17E rs79877597 and Psoriasis in a Spanish cohort. *J Dermatol Sci* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.06.011>.
106. Chen M., Chen Z. Q., Cui P. G. és mtsai.: The methylation pattern of p16INK4a gene promoter in psoriatic epidermis and its clinical significance. *Br J Dermatol.* (2008) 158(5), 987-993.
107. Gervin K., Vigeland M. D., Mattingdal M. és mtsai.: DNA methylation and gene expression changes in monozygotic twins discordant for psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes. *PLoS Genet.* (2012) 8(1). Available from: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1002454>.
108. Zhang P., Su Y., Lu Q.: Epigenetics and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26(4), 399-403.
109. Sonkoly E., Bata-Csorgo Z., Pivarsci A. és mtsai.: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem.* (2005) 280(25), 24159-24167.
110. Tsoi L. C., Iyer M. K., Stuart P. E. és mtsai.: Analysis of long non-coding RNAs highlights tissue-specific expression patterns and epigenetic profiles in normal and psoriatic skin. *Genome Biol.* (2015) 16, 24.
111. Sonkoly E., Wei T., Janson P. C. és mtsai.: MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One.* (2007) 2(7), e610. Available from: <http://www.plosone.org/article/lookup?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.000610&representation=PDF>
112. Meisgen F., Xu N., Wei T. és mtsai.: MiR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis. *Exp Dermatol.* (2012) 21(4), 312-314.
113. Xu N., Brodin P., Wei T. és mtsai.: MiR-125b, a microRNA downregulated in psoriasis, modulates keratinocyte proliferation by targeting FGFR2. *J Invest Dermatol.* (2011) 131(7), 1521-1529.
114. Xu N., Meisgen F., Butler L. M. és mtsai.: MicroRNA-31 is over-expressed in psoriasis and modulates inflammatory cytokine and chemokine production in keratinocytes via targeting serine/threonine kinase 40. *J Immunol.* (2013) 190(2), 678-688.
115. Pivarsci A., Stahle M., Sonkoly E.: Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis – a key to solve the puzzle of missing heritability? *Exp Dermatol.* (2014) 23(9), 620-624.
116. Tejasvi T., Stuart P. E., Chandran V. és mtsai.: TNFAIP3 Gene Polymorphisms Are Associated with Response to TNF Blockade in Psoriasis *J Invest Dermatol.* (2012) 132, 593-600.
117. Talamonti M., Botti E., Galluzzo M. és mtsai.: Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Brit J Dermatol.* (2013) 169, 458-463.

Érkezett: 2015. 09. 29.

Közlésre elfogadva: 2015. 10. 14.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés • Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Seress Jánosné

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Tel.: 267-4685

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu • Open access

Leader of the office: Jánosné Seress

E-mail: huderm@bor.sote.hu • Phone: 267-4685