

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-06>

Генетические маркеры предрасположенности к псориазу

К. Баскаев¹, кандидат биологических наук,
С. Шумилова¹,
И. Корсунская², доктор медицинских наук, профессор,
М. Дениева³, кандидат медицинских наук,
О. Воронько¹, кандидат биологических наук

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва

²Центр теоретических проблем

физико-химической фармакологии РАН, Москва

³Чеченский государственный университет, Грозный

E-mail: marykor@bk.ru

Произведен сравнительный анализ аллелей и генотипов полиморфных маркеров +61A>G EGF, R501X и 2282del4 FLG у пациентов с псориазом и здоровых индивидов. Установлено, что генотип RX и аллель X гена FLG связаны с повышенным риском развития псориаза.

Ключевые слова: дерматология, филаггрин, эпидермальный фактор роста, псориаз, псориатический артрит, генетические маркеры.

Для цитирования: Баскаев К., Шумилова С., Корсунская И. и др. Генетические маркеры предрасположенности к псориазу // Врач. – 2018; 29 (10): 22–24. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-06>

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, при котором поражаются кожа, ногти и суставы как у детей, так и у взрослых. Псориазом страдают около 2,0–3,5 % населения Земли [1]. Почти в 1/3 случаев псориаз начинается в детстве, при этом отмечается тенденция к увеличению заболеваемости именно у детей [2]. Развитие псориаза определяется взаимодействием большого числа генетических и негенетических факторов.

Важное место в патогенезе заболевания отводится нарушению барьерной функции эпителиальных клеток. Филаггрин – один из важнейших белков, связанных с дифференцировкой клеток эпидермиса и его барьерной функцией, он образуется в процессе расщепления профилаггина кератогиалиновых гранул. Ген профилаггина (*FLG*) расположен на хромосоме 1q21 и содержит ряд так называемых нулевых мутаций, которые приводят к образованию стоп-кодонов, преждевременному обрыву синтеза белковой цепи и в результате – к образованию неактивной формы белка. Присутствие такой мутации в геноме приводит к трансэпидермальной потере воды, истончению слоя кератиноцитов, нарушению защитного слоя кожи и поражениям кожи различной степени тяжести. Сни-

женный уровень экспрессии *FLG* наблюдается при различных атопических поражениях кожного покрова, связанных с нарушением барьерной функции эпителия [3]. Повышенная частота нулевых мутаций *2282del4* и *R501X* гена *FLG* была выявлена при атопическом дерматите и ихтиозе [4], в том числе и в России [5].

Эпидермальный фактор роста (EGF) представляет собой другой важный белок, вовлеченный в клеточный рост и дифференцировку клеток. Показана ассоциация EGF с заживлением ран и ростом и развитием опухолей [6]. Повышенная экспрессия EGF и его рецептора EGFR была обнаружена в псориазных кератиноцитах и псориазных бляшках, а в плазме больных псориазом выявлены повышенные уровни EGF, что коррелировало с тяжестью заболевания [7]. Ранее показано, что замена А на G в промоторе гена *EGF +61A>G* (rs4444903) повышает уровень экспрессии гена [8].

Псориатический артрит (ПА) – специфическая воспалительная форма артрита, которая развивается примерно у 1/3 больных псориазом. Несмотря на то, что развитие ПА тесно связано с псориазом, он имеет свои клинические и генетические особенности. Важную роль в развитии ПА играют ангиогенные факторы. Так, при ПА наблюдается увеличение числа сосудов в синовиальных мембранах, и, таким образом, не исключено участие EGF в патогенезе заболевания, поскольку этот фактор является мощным митогеном и активно участвует в инициации ангиогенеза [9].

Целью данного исследования являлось изучение возможного влияния нулевых мутаций в гене *FLG* (*R501X*, rs61816761 и *2282del4*, rs558269137) и полиморфизма гена *EGF +61A>G* (rs4444903) на предрасположенность к развитию псориаза и ПА в группе русских пациентов, проживающих в Москве.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали образцы ДНК больных псориазом (n=139) и здоровых индивидов (n=199). В группу здоровых индивидов вошли здоровые жители Москвы без клинически диагностированного псориаза, а также кожных и аутоиммунных заболеваний. Исследование проводили с 2013 по 2016 г. на базе Городской клинической больницы №14 им. В.Г. Короленко и филиала «Вешняковский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы совместно с Центром теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН и НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича. Образцы ДНК здорового контроля были предоставлены лабораторией молекулярно-генетической диагностики НИИ экологии человека и окружающей среды им. А.Н. Сытина РАН. Общая характеристика исследуемых групп приведена в таблице.

Генотипы полиморфных маркеров *EGF +61A>G*, *FLG R501X* и *FLG 2282del4* определяли методом полимеразной цепной реакции – анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с последующим анализом полученных фрагментов в агарозном геле.

Для сравнения частот аллелей и генотипов в исследуемых группах использовался двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Относительный риск развития заболевания оценивали с помощью показателя отношения шансов (ОШ) (*odds ratio*). Значение ОШ и 95% доверительный интервал (ДИ) вычисляли с помощью программы Calculator for confidence intervals of odds ratio (<http://www.hutchon.net/confidor.htm>). ОШ=1 рассматривали как отсутствие ассоциации, ОШ>1 – как положительную ассоциацию (фактор предрасположенности), ОШ<1 – как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием (фактор устойчивости).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нулевая мутация *R501X* в гене *FLG* представляет собой замену С на Т в положении 1501, которая приводит к образованию преждевременного стоп-кодона на месте кодона Arg501 и обрыву синтеза белка. При сравнительном анализе аллелей и генотипов *R501X* у больных псориазом и здоровых индивидов было выявлено преобладание гомозиготного генотипа *RR* в обеих группах (соответственно 95 и 99% у больных и здоровых). Гомозиготный генотип *XX* не встречался ни в одной из групп. Гетерозиготный генотип *RX* чаще встречался в группе больных псориазом (5%), частота встречаемости этого генотипа в группах достоверно различалась ($p=0,036$). Носительство генотипа *RX* было ассоциировано с риском развития псориаза (ОШ=5,22; ДИ – 1,06–25,53). Аллель *X* достоверно чаще встречался у больных псориазом (2,6 против 0,5% у здорового контроля; $p=0,042$) и также был ассоциирован с повышенным риском развития заболевания (ОШ=5,11; ДИ – 1,05–24,80).

Нулевая мутация *2282del4* в гене *FLG* представляет собой делецию из 4 нуклеотидов, которая приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона. Сравнительный анализ аллелей и генотипов *2282del4* у больных псориазом и здоровых индивидов выявил наличие делеции в обеих группах (соответственно 5 и 2,8% у больных и здоровых). Гомозиготный генотип *del/del* был обнаружен только у 2 пациентов и отсутствовал у здорового контроля. Частота гетерозиготных генотипов составила соответственно 7,2 и 4,8% у больных и здоровых. В группах преобладал генотип с отсутствием делеции, его частота была примерно одинакова в обеих группах – 91,4% у больных и 94,5% –

у здоровых. Все выявленные различия были статистически недостоверны; таким образом, можно говорить об отсутствии ассоциации между маркером *2282del4* и развитием псориаза.

Полиморфизм гена *EGF +61A>G* представляет собой замену аденина на гуанин в промоторной области гена. Преобладающим генотипом в обеих группах был гетерозиготный генотип *AG*, который встречался примерно с одинаковой частотой у больных и здоровых – соответственно 43,2 и 44,1%. Частота мутантного аллеля *G* составила 52,5% в группе с псориазом и 45,2% в группе здорового контроля, а гомозиготного генотипа *GG* – соответственно 30,9 и 23,2%. Генотип *AA* встречался чаще в группе здорового контроля (32,7 против 25,9% у больных псориазом). Все различия, полученные при сравнении частот аллелей и генотипов данного маркера в 2 группах, были статистически недостоверными, что позволяет говорить об отсутствии ассоциации маркера *+61A>G* гена *EGF* с развитием псориаза.

Существует несколько работ, рассматривающих ассоциацию нулевых мутаций в гене филаггрина с псориазом. Так, показано, что они не связаны с развитием псориаза у ирландцев и англичан [10], немцев [11] и его ранним началом у детей [12]. В России исследовали ассоциацию мутаций в гене филаггрина только с атопическим дерматитом и ихтиозом [5]. Что касается связи маркеров гена *EGF* с псориазом, то нами найдена только 1 работа, в которой другой маркер этого гена был ассоциирован с усиленной эритемой у больных псориазом при ответе на лечение ацитретином [13].

Проводили сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов указанных маркеров среди больных псориазом с наличием ПА ($n=86$) и больных псориазом без ПА ($n=53$). Ни один из аллелей и генотипов не показал ассоциации с развитием ПА. Эти данные находятся в соответствии с данными других исследователей, которые также не обнаружили связи маркеров в генах *FLG* и *EGF* с ПА [9, 11].

Итак, авторами впервые в России была исследована ассоциация маркеров *R501X* и *2282del4* гена *FLG* и *+61A>G* гена *EGF* с псориазом и ПА. Выявлено, что носительство мутантного аллеля *X* и генотипа *RX* гена

Общая характеристика пациентов и здорового контроля

Показатель	Псориаз (n=139)	Контроль (n=269)
Пол, м/ж	40/99	123/146
Возраст, годы	50,1±16,3	39,46±10,00
Длительность заболевания, годы	15,7±13,5	–
Средний возраст начала заболевания, годы	10,00±7,34	–
Наличие ПА (да/нет)	86/53	–

Примечание. Данные приведены в формате «среднее ± стандартная ошибка среднего».

FLG связано с повышенным риском развития псориаза (ОШ соответственно 5,11 и 5,22). Полученные данные могут быть использованы для раннего выявления индивидов с повышенным риском развития заболевания и проведения доклинической профилактики псориаза, что, несомненно, важно в детской практике. Кроме того, генетический скрининг у детей с семейным анамнезом псориаза позволит снизить его распространенность путем раннего выявления предрасположенности к нему и принятия профилактических мер, таких как корректировка питания, образа жизни и исключение других факторов, провоцирующих развитие псориаза. Ни один из исследованных маркеров не показал ассоциации с ПА. Тем не менее исследования на более крупных выборках могли бы внести дополнительную ясность в данный вопрос.

* * *

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

Литература

1. World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf. Accessed 09 Aug 2017.
2. Дворянкова Е.В., Дениева М.И., Сосоева М.В. и др. Псориаз в детской практике // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2017; 41: 20–3.
3. Pellerin L., Henry J., Hsu Ch. et al. Defects of Filaggrin-like Proteins in Both Lesional and Nonlesional Atopic Skin // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013; 131 (4): 1094–102. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1566
4. Smith F., Irvine A., Terron-Kwiatkowski A. et al. Loss-of-Function Mutations in the Gene Encoding Filaggrin Cause Ichthyosis Vulgaris // Nat. Gen. – 2006; 38 (3): 337–42. DOI: 10.1038/ng1743
5. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н. и др. Клинический полиморфизм atopического дерматита и вульгарного ихтиоза при мутациях в гене филаггрина // Клин. дерматол. и венерол. – 2015; 14 (5): 157–65. <https://doi.org/10.17116/klinderma2015145157-164>

6. Liu R., Yang Y., Yan X. et al. Abnormalities in cytokine secretion from mesenchymal stem cells in psoriatic skin lesions // Eur. J. Dermatol. – 2013; 23 (5): 600–7. DOI: 10.1684/ejd.2013.2149

7. Flisiak I., Sztetling-Jaworowska M., Baran A. et al. Effect of Psoriasis Activity on Epidermal Growth Factor (EGF) and the Concentration of Soluble EGF Receptor in Serum and Plaque Scales // Clin. Exp. Derm. – 2014; 39 (4): 461–7. DOI: 10.1111/ced.12356

8. Shahbazi M., Pravica V., Nasreen N. et al. Association between Functional Polymorphism in EGF Gene and Malignant Melanoma Majid // Mechanisms of Disease. – 1999; 336 (22): 1575–86.

9. Butt C., Lim S., Greenwood C. et al. VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis // BMC Musculoskelet. Disord. – 2007; 8: 1
10. Zhao Y., Terron-Kwiatkowski A., Liao H., et al. Filaggrin Null Alleles Are Not Associated with Psoriasis // J. Invest. Dermatol. – 2007; 127 (8): 1878–82. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700817>

11. Hüffmeier U., Traupe H., Oji V. et al. Loss-of-Function Variants of the Filaggrin Gene Are Not Major Susceptibility Factors for Psoriasis Vulgaris or Psoriatic Arthritis in German Patients // J. Invest. Dermatol. – 2007; 127 (6): 1367–70. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700720>

12. Winge M., Suneson J., Lysell J. et al. Lack of association between filaggrin gene mutations and onset of psoriasis in childhood // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2013; 27: 124–7. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04403.x

13. Chen W., Wu L., Zhu W. et al. The polymorphisms of growth factor genes (*VEGFA* & *EGF*) were associated with response to acitretin in psoriasis // Per. Med. – 2018; 15 (3): 181–8. <https://doi.org/10.2217/pme-2017-0085>

GENETIC MARKERS OF PREDISPOSITION TO PSORIASIS

K. Baskaev¹, Candidate of Biological Sciences; **S. Shumilova**¹, Professor **I. Korsunskaya**², MD; **M. Denieva**³, Candidate of Medical Sciences; **O. Voronko**¹, Candidate of Biological Sciences

¹V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow

²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

³Chechen State University, Grozny

The polymorphic markers of +61A>g EGF, R501X, and 2282del4 FLG alleles and genotypes were comparatively analyzed in patients with psoriasis and healthy individuals. The FLG RX genotype and X allele were associated with an increased risk for psoriasis.

Key words: dermatology, filaggrin, epidermal growth factor, psoriasis, psoriatic arthritis, genetic markers.

For citation: Baskaev K., Shumilova S., Korsunskaya I. et al. Genetic markers of predisposition to psoriasis // *Vrach.* – 2018; 29 (10): 22–24. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-06>