

ty. 2016,5;26.

[24] Zhang F, Li Z, La X, et al. Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis of Brucella isolates from patients in Xinjiang China[J]. Int J Clin Exp Med. 2015, 8(9): 15716-15723.

[25] Jiang H, Wang H, Xu L, et al. MLVA genotyping of Bru-
• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.26.041

cella melitensis and Brucella abortus isolates from different animal species and humans and identification of Brucella suis vaccine strain S2 from cattle in China[J]. PLoS One. 2013, 8(10): e76332.

(收稿日期:2016-03-02 修回日期:2016-05-15)

银屑病全基因组关联的易感基因和信号通路的研究进展*

徐可佳¹综述,史丙俊²,熊霞¹,刁庆春^{2△}审校

(1. 泸州医学院,四川泸州 646000;2. 重庆市中医院/重庆市第一人民医院皮肤科 400011)

[关键词] 银屑病;全基因组关联分析;易感基因;信号通路

[中图分类号] R758.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)26-3725-03

银屑病是一种多基因参与、与环境及免疫因素有关的慢性复发性疾病,其发病机制不清。近 10 余年来,国内外全基因组关联研究迅速发展,人们发现众多银屑病的易感基因和相关的信号通路,如人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)区域、LCE 基因簇、Th17/23、核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)、白细胞介素(IL)-4/IL-13、Janus 激酶/信号转导子和转录激活子(JAK-STAT)等,进一步揭示银屑病的发病可能与固有免疫、获得性免疫、皮肤屏障功能失调有关。

1 银屑病的流行病学及相关临床特征

银屑病是一种病理上以表皮角质形成细胞过度增殖、异常分化为特点,临床表现为红斑、鳞屑的慢性炎症性皮肤病,约 30% 的患者伴关节损伤,如果不积极治疗,约 5% 的患者可能并发严重的关节残毁^[1]。通过流行病学调查发现,银屑病发病率无性别差异,但存在地区差异,如在北欧发病率最高,而在南美土著居民中几乎未发现患病,提示该病可能与种族、地理位置和生活环境等有关^[2]。我国银屑病发病率较低,据目前调查,患病率为 0.4%,约有患者 513 万。近 30 年没有全国流行病学调查的相关数据,依据 2008 年 6 个城市的调查结果(患病率为 0.47%)推算,我国现有患者 624 万^[3]。目前国际公认有 2 种银屑病的分型方式,依据分别是发病年龄和临床表现。前者指以 40 岁为界,分为 I 型(早发型年龄小于 40 岁),多具有遗传倾向,易发展为严重型银屑病,反之为 II 型(晚发型)^[4]。按临床表现分型分为寻常型、关节病型、脓疱型和红皮病型,其中寻常型约占 90%。早期通过双生子、系谱及患者亲属等的研究均提示银屑病发病与遗传显著相关。国内学者曾对 1 043 例寻常型银屑病患者及其家族成员进行遗传流行病学调查,发现该病发生率与一般人群相比,1、2 级亲属发病率明显增高,且发病率随亲缘系数的增加呈现递减趋势,提示其显著的家族聚集倾向^[2]。目前认为,银屑病是在环境因素的诱导下,由遗传控制(多个位点或基因的微效作用综合、基因-基因交互作用)的免疫失衡性(包括人体的固有及获得性免疫功能紊乱)疾病^[5]。

2 GWAS 的发展

人类基因组 0.1% 序列单核苷酸多态性(SNPs)决定复杂

疾病的遗传多态性和表型的复杂性。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)即以“常见疾病和变异”为原理,在全基因组的遗传变异(尤其 SNPs)中,比较对照和病例之间等位基因频率的差异,筛选与疾病性状关联的 SNPs,再依据其在基因组中的位置和连锁的不平衡原理,推测出可能的疾病易感基因,并验证这些基因与疾病的关联性,进一步对易感基因进行功能研究。GWAS 克服复杂疾病的遗传与表型的异质性和复杂性等特点,发现疾病相关基因的效力与以往的遗传研究方法相比显著增强。2008 年, Capon 等^[6]利用 GWAS 技术开展银屑病易感基因的研究,发现 rs495337 标记的 ZNF313 与银屑病显著关联。随后在国内外人群中开展的多项 GWAS 研究(多是以寻常型为研究对象)表明 MHC 区域和非 MHC 区域的某些易感基因与银屑病相关。迄今,在 GWAS 官网中共收录 50 余个与银屑病相关的易感基因,为阐明银屑病的病因及发病机制提供了理论基础。

3 银屑病主要的易感基因和相关信号通路

随着 GWAS 在银屑病的广泛应用,近年发现众多该病的易感基因/位点,它们表明该病的发生可能与 3 种生物学机制有关:固有免疫(NF- κ B 等),获得性免疫[MHC 基因、IL-23/辅助性 T 细胞 17(Th17)等]以及皮肤屏障功能失调(LCE 基因簇),进一步提示银屑病是一种受免疫调节的多基因参与、多因素调节的复杂性疾病^[7]。

3.1 获得性免疫

3.1.1 MHC 区域 MHC 又称人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA),该区域是银屑病最主要的易感位点,其包括的基因约 40% 编码免疫防御相关蛋白^[8]。通过对欧亚人群进行的多项 GWAS 均发现位于 MHC-I 区域的 SNPs 与银屑病显著相关,尤其在编码 HLA-C 基因附近。HLA-C 基因主要调节自然杀伤细胞和抗原呈递参与免疫应答。有研究发现,HLA-C 也是银屑病性关节炎的易感位点,并得到了 meta 分析的证实^[9]。与银屑病关联最强的是 HLA-Cw*0602,它作为 HLA-C 的变体,和 I 型银屑病、点滴型银屑病密切相关^[10]。2008 年, Capon 等^[6]通过 GWAS 在全基因组关联水平上证实 HLA-C 为银屑病的易感位点,发现该区域的

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会(西医重点)项目(20141015)。 作者简介:徐可佳(1988-),在读硕士,主要从事遗传性皮肤病的研究。 △ 通讯作者, E-mail: qchdiao@vip.sina.com。

rs3134792 与银屑病显著关联; Liu 等^[11]对 1 139 例汉族银屑病患者和 1 400 例对照进行 GWAS 验证, 结果证实关联最强的 SNP 是在 HLA-C 上游 34.7 kb 区域的 rs10484554, 同时显示 MICA、MICB 之间 MHC-I 类基因的 rs2395029 与银屑病相关。近期有研究通过分析识别 MHC 的 3 个独立关联信号: HLA-Cw * 0602、c6orf10 ($p = 6 \times 10^{-8}$) 和 HLAB/MICA^[10]。c6orf10 由肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导产生, 在角质形成细胞中表达; HLA-B/MICA 位于 HLA-B 着丝粒 30 kb, MHC I 类抗原肽相关的序列 A 基因 (MICA) 的末端着丝粒 16 kb 之间 ($p = 3 \times 10^{-7}$)。另外单倍型 HLA-B * 57、HLA-B * 40 提示 HLA-B 与银屑病相关, 后者提供保护作用。内质网氨基肽酶 1 (ERAP1) 基因主要参与 HLA-I 类分子的加工处理, 基因 ERAP1 变异影响携带 HLA-C 等位基因携带者个体的易感性, 但它与 HLA-Cw * 0602 等位基因是否存在关联略有争议。如一项 GWAS 研究表明, HLA-Cw * 0602 等位基因与 rs27524 所标记的 ERAP1 的交互作用最为显著^[12]。然而 Lyse 等^[13]在瑞典人群中研究认为, ERAP1 仅与发病年龄在 10~20 岁的银屑病患者存在关联性, 与 HLA-Cw * 0602 之间不存在交互作用。近来一项关节型银屑病的 GWAS 表明, HLA-B * 27/HLA-B * 39 和 HLA-B * 38 是此型的独有易感位点, 且关节型和寻常型银屑病的分型与 HLA-B45 的氨基酸差异有关^[14]。这些研究均证实了 HLA 的免疫学机制在银屑病发病过程的重要作用。

3.1.2 IL-23/Th17 IL-23/Th17 是新发现的自身免疫疾病 (如炎症肠病、Crohn 病等) 发病机制信号通路, 国内外均报道该通路的多个基因 (如 IL-12B、IL-23A、IL-23R、TRAF3IP2、TYK2) 与银屑病显著相关。Th17 细胞是一种新型效应 T 细胞, 分泌细胞因子 IL-21、IL-17 等。IL-23 是表达于 T 细胞、B 细胞、单核细胞、肥大细胞和内皮细胞的促炎性细胞因子。IL-23 主要与 IL-23 受体复合物结合, 促使 IL-23R 胞内域酪氨酸残基磷酸化, 导致 STAT3 磷酸化转运进入细胞核, 诱导 T 细胞活化为 Th17 细胞, 释放 IL-6、TNF- α 、IL-17A、IL-17F 等一系列细胞因子, 诱导银屑病皮损中的角质形成细胞合成大量的蛋白 (包括 S100A7 蛋白和 β -防御素), 吸引周围的粒细胞以微脓肿的形式在表皮的角质层聚集, 从而形成炎症性皮损。IL-12 与 IL-23 共用一个亚单位 IL-12p40, 结构上具有较大的同源性, 且该亚单位通过 IL-12B 基因编码。Niar 等^[15]在欧洲人群中发现 IL-23 信号通路的 3 个基因 IL-12B 附近 24 kb (rs2082412), IL-23A (rs2066808), IL-23R (rs2201841) 与银屑病相关。IL-12B 与 IL-23R 均已在中国人人群中验证, 并且发现 TNF (SNP rs3093662) 是汉族人银屑病易感基因。IL-23/Th17 通路中存在 1 个三维基因交互作用 (IL-21、CCR4 和 TNF), 3 个二维基因交互作用 (IL12RB1 和 CCR4、IL22 和 CCR4、IL12RB1)。一项有关 3 份欧洲人群的 GWAS 的 meta 分析证实, 酪氨酸激酶 2 (TYK2) 基因的 rs34536443 和 TRAF3IP2 的 rs33980500 与银屑病有重要关联。TYK2 通过促使 STAT3 磷酸化, 调节 IL-17 的产生, 常见和低频的 TYK2 变异会增加多种自身免疫性疾病的发病风险, TRAF2IP2 能够产生 IL-17 信号通路上必需的调节因子 ACT1^[16]。德国学者 Hueffmeier 等^[17]对 609 例关节型银屑病和 990 例对照者开展 GWAS 发现, IL-12B 和 TRAF-3IP2 在关节型银屑病中高度关联 ($1.39 \times 10^{12} < p < 8.56 \times 10^{17}$)。并且, 靶向生物制剂对银屑病有高效疗效及 IL-23A 和 IL-12B 在银屑病皮损中高表达也支持以上对银屑病发病机制的假设^[18]。

3.1.3 IL-4/IL-13 IL-4 和 IL-13 不仅促使 T 细胞向 Th2 分化, 而且可以抑制 Th17 细胞发育成熟。IL-4 既促进 Th1 细胞的增殖又能降低 IL-23 表达, 促使 Th17 细胞数量的减少。一项银屑病 GWAS 研究发现位于包括 IL-13、IL-4 和 RAD50 基因的强连锁区域的遗传信号 (rs20541)。虽然位于 IL-4 和 IL-13 附近的遗传信号最显著^[15], 但调节 IL-13 和 IL-4 转录的控制区位于 RAD50 基因上^[19]。因此, 这些信号的功能变异可能影响到 IL-4 和 (或) IL-13 的表达, 促使它们分泌的细胞因子通过不同途径调节过敏反应和抵御外界病原体的侵袭。

3.1.4 JAK/STAT 信号通路 银屑病患者 Th1/Th2 细胞亚群分化失衡, 以 Th1 细胞为主。在 Th0 向 Th1 分化中分泌 IL-2、干扰素- γ (IFN- γ) 等细胞因子, 它们主要通过 JAK/STAT 信号传导通路实现信息胞内传递。JAK-STAT 信号通路参与机体细胞的增殖、分化、存活、凋亡, 介导细胞因子与其受体结合后的信号蛋白分子级联活化反应等。大量研究证实, JAK-STAT 信号通路中 STAT3 的活化在银屑病发生、发展过程中起着重要的作用, 如 IL-4、IL-4R、Smad3、TYK2。

3.2 固有免疫 固有免疫系统的调控成分如 Toll 样受体 2 (TLR2) 及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 5 (caspase-5)、IFN- γ 、b 防御素等在银屑病中高表达, 它们通过 NF- κ B 通路中的促炎症因子等引发相应生物学效应^[20]。

3.2.1 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 是多种细胞增殖、分化与凋亡的关键调节通路, 其与银屑病的关系备受瞩目, 该通路受紫外线辐射、外来抗原、IL-1、TNF、IL-17 等激活及调控, 这可能解释银屑病患者在感染或者应激时皮损加重或反复。目前 GWAS 发现该通路中 TYK2、募集结构域蛋白 14 基因 (CARD14)、TNF3IP2、REL、核因子- κ B 抑制因子 α (NFKBIA)、TNFAIP3、TNIP1 等基因多态性与银屑病发病相关。NF- κ B 的 5 种蛋白均有一个相同的 Rel 结构域, 主要生理功能是结合靶向 DNA 并使其二聚化体化, 增强负责诱导或抑制转录活性的基因表达。有学者通过 GWAS 发现 TNFAIP3 和 TNIP1 (rs17728338/ rs3762999/ rs999556) 编码的蛋白 A20 结合 NF- κ B 抑制蛋白 1ABIN1 和 A20 的相互作用参与泛素介导的 I κ B 激酶- γ (IKK- γ)/NEMO 的破坏作用, 继而通过 NF- κ B 途径影响下游信号途径的传导抑制炎症反应^[21]。GWAS 证实 TRAF3IP2 和 NFKBIA (rs12586317) 与寻常型和关节病型银屑病存在相关性, 前者编码一种接头蛋白 ACT1, 它在 IL-17 依赖的 NF- κ B 活化和 TH17 调节的炎症应答中是必需的, 提示了 TNF- α 与 Th17/IL-23 通路也是经由 NF- κ B 在银屑病致病中发挥其关键作用, 后者编码 I κ B- α , 为易感区域 14q13 中唯一的基因, 负性调节 NF- κ B 的激活^[17]。Jordan 等^[22]利用免疫芯片技术对 3 个 GWAS 的 meta 分析表明 CARD14、CARM1、REL 与银屑病相关。CARD14 位于染色体 17q25 上, 其在角质形成细胞表达, 编码皮肤表皮编码 NF- κ B 的活化因子激活剂, 该基因变异 (常见和有害的) 诱发银屑病的发生。

3.2.2 IFN 与 b-防御素 GWAS 和免疫芯片技术发现, DDX58、IF1H1、RNF114、IL-28RA 和 EXOC2 参与了银屑病的发病。RNF114 对固有免疫相关信号分子产生调节作用, 如 IL-1、IL-6、IL-29 等, 最终导致 EXOC2 产生 1 型 IFN。大量炎症因子的产生可能导致银屑病的发生。IF-1 基因编码一种病毒 RNA 活化型凋亡蛋白, 其在细胞质中感受病毒核酸, 触发细胞性抗病毒和凋亡反应来阻止病毒感染以保护机体, 在感知和触发清除病毒感染细胞方面有重要作用, 在中国和欧洲人群中均被验证与银屑病有关。b-防御素是表达于免疫细胞上 (如

T 细胞和树突状细胞)的促炎因子,其大量释放会增加银屑病的风 险^[23]。

3.3 皮肤屏障功能 研究发现缺乏皮肤屏障功能也对银屑病 易感性有重要影响。国内外学者均证实 LCE 基因簇(LCE3B 和 LCE3C 基因区域 SNP 点)变异或缺失使皮肤屏障破坏致银 屑病发生^[24]。

4 展 望

GWAS 已成为银屑病遗传易感性的重大突破,依此验证 的银屑病重要的基因位点和免疫调节途径可能揭示其发病机 制的部分环节,为基因治疗彻底治愈银屑病创造更好的条件。 但是仍有许多未解的疑惑存在。由于银屑病是与环境、免疫相 关的多基因疾病,基因芯片技术、基因间相互作用,基因-环境 作用,多中心大样本的反复验证 GWAS 中的易感位点尤为重 要,对于进一步推动复杂疾病的发病机制和发病调控网络的研 究具有重要的意义。

参 考 文 献

[1] Haroon M, Kirby B, Fitzgerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with sub-optimal performance of screening questionnaires[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5):736-740.

[2] Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2010, 34(3):J314-J321.

[3] 中华医学会皮肤性病分会银屑病学组. 中国银屑病治疗专家共识(2014 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(3):213-215.

[4] Stuart P, Malick F, Nair RP, et al. Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history[J]. *Arch Dermatol Res*, 2002, 294(5):207-213.

[5] Yin XY, Wineinger NE, Cheng H, et al. Common variants explain a large fraction of the variability in the liability to psoriasis in a Han Chinese population[J]. *BMC Genomics*, 2014(15):87.

[6] Capon F, Bijlmaekers MJ, Wolf N, et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(13):1938-1945.

[7] Mahil, Satveer K, Capon F, et al. Genetics of psoriasis[J]. *Dermatol Clin*, 2015(33):1-11.

[8] Relle M, Schwarting A. Role of MHC-linked susceptibility genes in the pathogenesis of human and murine lupus [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012:584374.

[9] Ellinghaus E, Stuart PE, Ellinghaus D, et al. Genome-Wide Meta-Analysis of psoriatic arthritis identifies susceptibility locus at REL[J]. *J Investigat Dermatol*, 2012, 132(4):1133-1140.

[10] Feng BJ, Sun LD, Soltani-Arabshahi R, et al. Multiple loci within the major histocompatibility complex confer risk of psoriasis[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(8):e1000606.

[11] Liu C, Batliwalla F, Li W, et al. Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with

differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis[J]. *Mol Med*, 2008, 14(9/10):575-581.

[12] Strange A, Capon F, Spencer CC, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11):985-1106.

[13] Lysell J, Padyukov L, Kockum I, et al. Genetic association with ERAP1 in psoriasis is confined to disease onset after puberty and not dependent on HLA-C * 06[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2):411-417.

[14] Okada Y, Han B, Tsoi LC, et al. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(2):162-172.

[15] Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(2):199-204.

[16] Tsoi LC, Spain SL, Knight J, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(12):1341-1348.

[17] Hueffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11):996-U118.

[18] Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an Anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(24):2295-2306.

[19] Lee GR, Fields PE, Griffin TJ, et al. Regulation of the Th2 cytokine locus by a locus control region[J]. *Immunity*, 2003, 19(1):145-153.

[20] Salskov-Iversen ML, Johansen C, Kragballe K, et al. Caspase-5 expression is upregulated in lesional psoriatic skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(3):670-676.

[21] Sun LD, Cheng H, Wang ZX, et al. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11):1005-1009.

[22] Jordan CT, Cao L, Roberson ED, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(5):796-808.

[23] Bijlmaekers MJ, Kanneganti SK, Barker JN, et al. Functional analysis of the RNF114 psoriasis susceptibility gene implicates innate immune responses to double-stranded RNA in disease pathogenesis[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(16):3129-3137.

[24] Zhang XJ, Huang W, Yang S, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(2):205-210.