

Генетический паспорт больного псориазом

В.Р. Хайрутдинов

Genetic profile of psoriasis patients

V.R. KHAIRUTDINOV

об авторе:

В.Р. Хайрутдинов — начальник кожно-венерологического отделения кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, к.м.н.

В статье систематизированы сведения о генных полиморфизмах, ассоциированных с риском развития псориаза и псориатического артрита. Проведен отбор вариантов генов, потенциально значимых для включения их в генетические тесты, с учетом локализации полиморфизмов. Представленные данные позволяют составить «генетический паспорт» больного псориазом, прогнозировать клиническое течение болезни, возможную эффективность терапии, рассчитать риск развития заболевания у родственников пациента.

Ключевые слова: псориаз, генный полиморфизм, ассоциация с предрасположенностью, генетический паспорт.

The article systematizes information about genetic polymorphisms associated with the risk of psoriasis and psoriatic arthritis development. Gene variants that are potentially essential for their inclusion in genetic tests were sampled taking into consideration polymorphism localization. The presented data are sufficient to prepare the genetic profile of psoriatic patients, forecast the clinical course of the disease and potential efficacy of treatment, and calculate the risk of the disease development in the patient's relatives.

Key words: psoriasis, genetic polymorphism, association with predisposition, genetic profile.

■ В 2003 г. завершился международный проект по расшифровке генома — наследственного аппарата человека. Успех этого исследования привел к развитию молекулярной медицины и появлению нового направления — предиктивной (предсказательной) медицины. Сегодня любой желающий может обратиться в медико-генетическую консультацию, исследовать свой геном и получить точную информацию о последовательности ДНК и наличии мутаций в его генах. Такое исследование получило условное название генетического, или ДНК-паспорта. Пока процедура расшифровки всей нуклеотидной последовательности генома весьма трудоемкая и достаточно дорогостоящая, а подобные исследования носят все еще стихийный характер. Кроме того, возникает множество социальных и правовых вопросов, касающихся интерпретации и конфиденциальности результатов генетической идентификации. Генетическое тестирование может дать практическую информацию, если оно проводится по медицинским показаниям, исследуется конкретная группа (панель) генов и анализ выполняется высококвалифицированным врачом-генетиком [1, 2].

Наиболее распространенной разновидностью вариации генома, определяющей индивидуальные различия людей, являются замены единичных нуклеотидов в последовательности ДНК — генные полиморфизмы (разные варианты одного гена). Генные полиморфизмы представлены в популяции исключительно широко и в отличие от мутаций, приводящих к патологическим изменениям и снижающих жизнеспособность организма, имеют менее заметные фенотипические проявления. Нежелательный эффект генных полиморфизмов может реализоваться лишь при достижении определенного количественного и качественного сочетания аллелей и действии провоцирующих внешних факторов. Исследования генного полиморфизма представляются намного более выполнимой задачей, чем молекулярно-генетический анализ семейных случаев [3].

К настоящему моменту накоплены сведения о нескольких сотнях генетических маркеров, ассоциированных с предрасположенностью к псориазу или с его фенотипическими проявлениями. Целью настоящего обзора литературы является систематизация данных о тех генных полиморфизмах, которые в исследова-

ниях демонстрируют высокую воспроизводимость в разных популяциях, а их роль в развитии псориаза может быть объяснена с позиции современных представлений о его патогенезе. Отбор вариантов генов, потенциально значимых для включения их в генетические тесты, был проведен с учетом локализации полиморфизма:

- кодирующая область гена — экзон. При этом замена должна быть смысловой (несинонимическая замена нуклеотида), т. е. варибельность нуклеотидов на уровне ДНК приводит к замене аминокислоты и изменению первичной структуры кодируемого продукта;
- 5' регион — промоторная область;
- 3'-нетранслируемая область (3'-UTR — untranslated region);
- 5'- и 3'-нетранслируемые области участвуют в регуляции стабильности мРНК, отвечают за локализацию мРНК в клетке и могут влиять на эффективность трансляции. Нуклеотидная варибельность этих областей может быть ассоциирована с количеством синтезируемого продукта. Кроме того, именно в 5'- и 3'-нетранслируемых участках находятся сайты связывания транскрипционных факторов, регулирующих работу генов и влияющих на эффективность трансляции [4—6].

В отношении псориаза наиболее интенсивный поиск исследователей был сосредоточен на изучении полиморфизма генов комплекса HLA (6p21.3). В разных этнических группах наиболее часто обнаруживалась ассоциация аллеля Cw6 гена HLA-C с предрасположенностью к каплевидному псориазу и псориазу I типа. За более чем тридцатилетний период исследований генов комплекса гистосовместимости и псориаза изучению аллеля Cw6 были посвящены десятки тысяч работ. Для носителей аллеля HLA-Cw6 наиболее высок риск развития каплевидного псориаза, ассоциированного с инфекцией глотки β -гемолитическим стрептококком. В то же время ген HLA-C, не будучи напрямую вовлеченным в патогенез, может служить своеобразным генетическим маркером. Ассоциация аллеля HLA-Cw6 с псориазом характеризуется наиболее высокими значениями уровня достоверности и отношения шансов (см. таблицу 1) [7—9]. В непосредственной близости от HLA располагается ряд генов (TNF- α , TRAF3IP2 и др.), которые потенциально могут определять предрасположенность к развитию заболевания [10, 11].

Фактор некроза опухолей- α (TNF- α) является исключительно важной молекулой воспалительного ответа, участвующей в запуске сигнальных путей, приводящих к экспрессии провоспалительных и иммуномодулирующих генов. Уровень ФНО- α повышен в псориазных бляшках, сыворотке крови и синовиальной оболочке при псориазическом артрите. Уровень ФНО- α коррелирует с активностью псориаза [12, 13].

Наиболее воспроизводимы в исследованиях ассоциации полиморфизмов промоторной области: rs1799724, rs1800629, rs361525 — с риском развития псориаза (см. таблицу) [14, 15].

Важное клиническое значение имеет найденная ассоциация между однонуклеотидной заменой в кодирующей зоне гена рецептора фактора некроза опухолей II (TNFR2) — rs10616221 и эффективностью применения препарата инфликсимаба. Наличие у пациента аллеля Met повышает вероятность успешного ответа на антицитокиновую терапию инфликсимабом в 8,4 раза (см. таблицу) [16, 17].

Протеин, кодируемый геном TRAF3IP2, участвует в регуляции Th₁₇-опосредованного иммунного ответа [18]. Активация субпопуляции Т-хелперов — Th₁₇ наблюдается при ряде аутоиммунных воспалительных заболеваний. В патогенезе псориаза Th₁₇-клеткам отводится важная роль, что связано с их способностью продуцировать ряд провоспалительных медиаторов, вовлеченных в регуляцию пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [19]. Ассоциация полиморфизмов гена TRAF3IP2 с псориазом была найдена в ходе крупного GWAS-исследования [20].

Интенсивному исследованию в настоящее время подвергаются и другие гены, вовлеченные в механизмы дифференцировки Th₁- и Th₁₇-лимфоцитов: IL-12A, IL-12B, IL-12RB1, IL-12RB2, IL-17A, IL-17B, IL-17F, IL-17RB, IL-17RC, IL-23A, IL-23R и др. Ассоциации между генными полиморфизмами и предрасположенностью к псориазу были получены для гена IL-12B, кодирующего общую субъединицу интерлейкина-12 и интерлейкина-23 — белок p40, и гена IL-23R, кодирующего рецептор для интерлейкина-23 (см. таблицу) [21—24].

Интерлейкин-13 (ИЛ-13) подавляет активность макрофагов, что ведет к снижению продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Этот цитокин является антагонистом ФНО- α , и его дефицит может определять вероятность развития псориаза. В двух масштабных исследованиях были обнаружены ассоциации полиморфизма кодирующей области Arg144Gln гена ИЛ-13 (rs20541) с риском развития псориаза и псориазического артрита (см. таблицу) [26—27]. Ген ИЛ-15 кодирует одноименный цитокин, вовлеченный в регуляцию пролиферативной активности Т-лимфоцитов. Опосредованно, через транскрипционные факторы, ИЛ-15 может контролировать экспрессию ингибиторов апоптоза Т-клеток. Кроме того, синтез ИЛ-15 является одним из необходимых условий для продукции интерферона- γ [28]. Для полиморфизма rs10519613 гена ИЛ-15 описана ассоциация с псориазом I типа, имеющая высокий показатель отношения шансов (OR) — 3,28 (см. таблицу) [29].

Возможная функция гена ADAM33, продуктом которого является мембранно-связанная металлопротеиназа-33, в патогенезе псориаза может заключаться

в активации / деактивации хемокинов, цитокинов и их рецепторов. Металлопротеиназы катализируют отщепление внеклеточных участков белковых молекул, что приводит к изменению их пространственной структуры и функциональной активности [30]. В исследованиях V. Siroux и соавт. (2008) и W. Deng и соавт. (2010) были найдены ассоциации между полиморфизмами гена ADAM33 (rs2787094 и rs512625) и предрасположенностью к развитию псориаза [31, 32].

Ген филагрина (FLG) включен в так называемый «комплекс эпидермального дифференцирования» (Epidermal differentiation complex), объединяющий ряд структурно, функционально и эволюционно родственных генов, участвующих в терминальной дифференцировке эпидермиса. Участок хромосомы 1q21, несущий эти гены, является одним из предполагаемых локусов предрасположенности к псориазу — PSORS4. Филагрин контролирует связывание кератиноцитов, а мутации в этом гене приводят к нарушению защитного барьера кожи и способствуют активации субпопуляции Т-лимфоцитов — Th₁₇, играющих важную роль в развитии псориаза [33]. Найденная ассоциация между нуклеотидной заменой в кодирующей области гена FLG Ser478Pro характеризуется невысоким значением показателя отношения шансов (см. таблицу) [34].

Биологическая активность витамина D₃ (холекальциферола), синтезируемого в эпидермисе в ответ на УФ-излучение, реализуется главным образом посредством его гидроксильированного метаболита — 1,25-дигидроксикальциферола с внутриклеточным рецептором VDR. Наличие у витамина D₃ терапевтического эффекта при псориазе, обусловленного его иммуносупрессивным действием, подавлением пролиферации и стимулированием дифференцировки кератиноцитов, позволяет рассмотреть ген VDR как кандидатный [35]. J. Halsall и соавт. (2005) обнаружили ассоциацию между полиморфизмом промоторной зоны гена VDR и предрасположенностью к псориазу (см. таблицу) [36].

Одним из индукторов воспалительного процесса и ключевым активатором неоангиогенеза при псориазе является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В очагах поражения кожи отмечается повышенная секреция VEGF, его уровень в сыворотке коррелирует с тяжестью заболевания [37]. В опытах на трансгенных мышцах экспрессия VEGF приводила к развитию на коже псориазiformных воспалительных изменений, а введение анти-VEGF антител сопровождалось уменьшением числа кровеносных сосудов, снижением количества клеток инфильтрата в дерме и разрешением высыпаний [38]. В ходе исследований были найдены два генных полиморфизма — rs3025039 и rs2010963, ассоциированных с предрасположенностью к псориазiformному артриту и псориазу соответственно (см. таблицу) [39, 40].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. Варианты 677Ala и 1298Glu гена MTHFR ассоциируются с повышенным уровнем гомоцистеина, сниженным содержанием фолиевой кислоты в плазме крови и высоким риском развития побочных эффектов при приеме метотрексата. На фоне лечения таких больных метотрексатом гипергомоцистеинемия усиливается и значительно возрастает гепатотоксический эффект [41, 42]. Результаты ассоциативных исследований генных полиморфизмов MTHFR и эффективности / токсичности метотрексата противоречивы. Данные о высоком риске (выше в 15,9 раза) развития побочных эффектов метотрексата у носителей аллеля Glu экзона 1298, получающих метотрексат по поводу ревматоидного артрита [43], не подтвердились у больных псориазiformным артритом [44]. Найденны ассоциации генотипа Ala/Ala экзона 677 с предрасположенностью к псориазу [45].

Снижение интенсивности программируемой клеточной гибели Т-лимфоцитов и дендритных клеток может являться ключевым звеном в развитии псориаза. Разрешение псориазiformных высыпаний происходит вследствие элиминации активированных Т-лимфоцитов путем апоптоза. Популяционная вариабельность интенсивности программируемой клеточной гибели, обусловленная генетической гетерогенностью, может объяснять существующие различия в ответе больных псориазом на проводимую терапию. Для мультифакторных заболеваний выявлены ассоциации с дефектом TNFR-опосредованной программируемой клеточной гибелью Т-лимфоцитов и дендритных клеток [46, 47]. Рецептор семейства фактора некроза опухолей DR4 представляет собой сенсор, расположенный на поверхности клетки, воспринимающий и передающий внеклеточные сигналы апоптоза внутрь клетки. Ген p53 кодирует одноименный протеин, играющий важную роль в запуске и реализации программируемой клеточной гибели. Найденны ассоциации между полиморфизмом генов апоптоза и предрасположенностью к псориазу, тяжестью заболевания и эффективностью средневолнового УФ-облучения представлены в таблице [48].

Функция некоторых генов, для полиморфизмов которых найдены ассоциации с предрасположенностью к псориазу, в настоящее время изучается (см. таблицу). Так, фактор торможения миграции макрофагов (MIF), относящийся к провоспалительным цитокинам, играет важную роль при аутоиммунных заболеваниях. В пораженной коже и сыворотке больных псориазом отмечается повышенный уровень MIF [49]. Тирозинкиназа-2 (TYK2) экспрессируется в лимфоидных клетках и моноцитах. Этот фермент вовлечен в регуляцию секреции ИЛ-17 и интерферона I и III типов. «Мутантные» аллели гена TYK2 часто ассоциируются с мультифакторными аутоиммунными заболеваниями [50, 51].

ТАБЛИЦА Ассоциация генных полиморфизмов с риском развития псориаза и его фенотипическими проявлениями

Гены и гаплотипы	Полиморфизм	Область гена	SNP ID ¹	Локализация	Аллели и гаплотипы	Фенотипическая ассоциация	Уровень значимости p	Относительный риск ²	Источник
HLA-C	HLA-C	Экзон	HLA00430	6p21.3	Алель HLA-C*06:02	Развитие вульгарного псориаза	$1 \cdot 10^{-7}$	Повышается в 6,46 раза	[25, 27]
					Алель HLA-C*06:02	Развитие псориаза I типа	$1 \cdot 10^{-7}$	Повышается в 16 раз	
					Алель HLA-C*06:02	Развитие каплевидного псориаза	$1 \cdot 10^{-7}$	Повышается в 33,6 раза	
Фактор некроза опухолей- α (TNF- α)	C(-857)T A(-308)G A(-238)G	Промотор	rs1799724 rs1800629 rs361525	6p21.3	Алель T GG Носители аллеля A ³	Развитие псориазного артрита	0,0025	Повышается в 1,96 раза	[15]
					GG	Развитие псориаза	0,001	Повышается в 1,75 раза	[14]
					Носители аллеля A ³	Развитие псориаза	0,001	Повышается в 2,6 раза	
						Развитие псориазного артрита	0,001	Повышается в 3,89 раза для лиц европеоидной расы	
						Развитие псориаза I типа	0,001	Повышается в 3,28 раза	
Рецептор фактора некроза опухолей II — TNFR1	Arg196Met	Экзон	rs1061622	1p36.22	Алель Met	Эффективность применения препарата инфликсимаб	0,005	Повышается в 8,4 раза ⁴	[16, 17]
Протеин-2, взаимодействующий с фактором, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухолей-3 — TRAF3IP2	Arg74Trp Asp10Asn	Экзон	rs13190932 rs33980500	6q21	Алель Trp Алель Asn	Развитие псориазного артрита	$9,19 \cdot 10^{-7}$	Повышается в 2,19 раза	[9, 20]
					Алель Asn	Развитие псориаза	$1,35 \cdot 10^{-4}$	Повышается в 1,52 раза	
						Развитие псориазного артрита	$1,13 \cdot 10^{-20}$	Повышается в 1,95 раза	
Интерлейкин-13 (IL-13)	A(+1188)C	3'-UTR ⁴	rs3212227	5q31.1-q33.1	A	Развитие псориаза	$3,39 \cdot 10^{-9}$	Повышается в 1,70 раза (для генотипа AA в 2,55 раза)	[21, 25]
					Алель A	Развитие псориазного артрита	0,001	Повышается в 1,43 раза	[22]
Рецептор ИЛ-23 (IL-23R)	Leu310Pro Arg381Gln Arg144Gln	Экзон	rs7530511 rs11209026 rs20541	1p31.3	Leu/Leu Gln/Gln Алель Arg	Развитие псориаза	0,0039	Повышается в 1,22 раза	[23]
					Gln/Gln	Развитие псориаза	0,00038	Повышается в 1,4 раза	
					Алель Arg	Развитие псориаза	$5 \cdot 10^{-15}$	Повышается в 1,27 раза	[26, 27]
						Развитие псориазного артрита	$1,35 \cdot 10^{-7}$	Повышается в 1,34 раза	
Интерлейкин-15 (IL-15)	A(+1368)C	3'-UTR ⁴	rs10519613	4q31	Алель A	Развитие псориаза	0,027	Повышается в 1,28 раза	[34]
						Развитие псориаза I типа	0,001	Повышается в 3,28 раза	
Металлопротеиназа-33 (ADAM33)	C(+449)G A(+243)G	3'-UTR ⁴	rs2787094 rs512625	20p13	GG GG	Развитие псориаза	0,044	Снижается в 2,24 раза	[31]
					GG	Развитие псориаза	0,01	Повышается в 1,64 раза	[32]
Филагрин (FLG)	Pro478Ser	Экзон	rs11584340	1q21.3	Ser/Ser	Развитие псориаза	0,0097	Повышается в 1,3 раза	[34]
Рецептор витамина D (VDR)	A(-1012)G C(+936)T C(+405)G	Промотор	rs4516035 rs3025039 rs2010963	12q13.11 6p12	AA Алель C Алель C	Развитие псориаза	0,04	Повышается в 2,18 раза	[36]
					Алель C	Развитие псориазного артрита	0,042	Повышается в 1,53 раза	[39, 40]
Метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR)	Ala677Val Ala228Glu	Экзон	rs1801133 rs20576	1p36.3 8p21	Ala/Ala Ala Ala/Ala	Развитие псориаза	0,05	Повышается в 1,47 раза	[45]
					Ala	Развитие псориаза	0,003	Повышается в 1,8 раза	[46]
					Ala/Ala	Развитие псориаза	0,01	Повышается в 2,7 раза	
rs3	Arg72Pro	Экзон	rs1042522	17p13.1	Pro	Тяжелое течение псориаза (PASI>20)	$3 \cdot 10^{-6}$	Повышается в 6,6 раза ³	[48]
					Pro	Развитие псориазного артрита	0,002	Повышается в 2,8 раза ³	
					Arg/Arg	Эффективность средневолнового УФ-облучения	$3 \cdot 10^{-7}$	Повышается в 16,7 раза ³	
					Arg		$3 \cdot 10^{-9}$	Повышается в 10,7 раза ³	
Фактор торможения миграции макрофагов (MIF)	C(-173)G Ile684Ser	Промотор	rs755622 rs12720356	22q11.23 19p13	Алель C Алель Ile	Развитие псориаза	0,03	Повышается в 1,43 раза	[49]
Тирозиназа-2 (TYR2)		Экзон				Развитие псориаза	$4,04 \cdot 10^{-11}$	Повышается в 1,4 раза	[51]

¹ Идентификационный номер нуклеотидного полиморфизма в специализированной электронной базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).² Генетический риск для носителей предрасполагающего аллеля или генотипа данного полиморфного маркера по отношению к среднему риску возникновения заболевания в популяции, рассчитан на основе значения относительного шансов (OR — odds ratio) для конкретного полиморфного локуса относительно группы контроля (здоровых лиц).³ 3-нестрансформируемая область гена.⁴ Относительный риск рассчитан по отношению к группе сравнения (больные псориазом).⁵ Относительный риск рассчитан для носителей предрасполагающего аллеля (гомозиготы + гетерозиготы) по отношению к гомозиготам по протективному аллелю.

Представленный в настоящем обзоре список генов — кандидатов псориаза не является окончательным. В настоящее время в мире интенсивно осуществляется скрининг аллельных ассоциаций с целью выявления генетического профиля мультифакторных заболеваний. «Генетический паспорт» больного псориазом будет постоянно пополняться новыми генами. Выявление генетических детерминант не позволяет определить время появления болезни, но помогает определить индивидуальный риск развития заболевания, а в неко-

торых случаях — выполнить мероприятия, направленные на предупреждение болезни. При уже имеющемся заболевании результаты генетического тестирования позволяют прогнозировать клиническое течение болезни и вероятность развития осложнений, учитывать особенности метаболизма лекарств и определять индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам. На основании полученных сведений может быть осуществлен персонализированный подбор диагностических алгоритмов и необходимой терапии. ■

Литература

1. Хуснутдинова Э.К., Боринская С.А. Геномная медицина — медицина XXI века. *Природа* 2002; 12: 3—8.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт — основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни. *Успехи геронтологии* 2009; 1: 84—91.
3. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная генетика в клинической онкологии. *Сибирский онкологический журнал* 2004; 2—3: 40—47.
4. Галицкий В.А. Гипотеза о механизме инициации малыми РНК метилирования ДНК de novo и аллельного исключения. *Цитология* 2008; 50 (4): 277—286.
5. Grant S.F., Hakonarson H. Microarray technology and applications in the arena of genome-wide association. *Clinical Chemistry* 2008; 54 (7): 1116—1124.
6. Chatterjee S., Pal J.K. Role of 5'- and 3'-untranslated regions of mRNAs in human diseases. *Biology of the Cell* 2009; 101 (5): 251—262.
7. Mallon E., Newson R., Bunker C.B. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999; 113 (4): 693—695.
8. Nair R.P., Stuart P.E., Nistor I. et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006; 78 (5): 827—851.
9. Huffmeier U., Uebe S., Kcici A.B. et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nature Genetics* 2010; 42: 996—999.
10. Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Генетические аспекты псориаза. *Вестн. дерматол.* 2009; 4: 20—26.
11. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H. et al. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135 (1): 1—8.
12. Krueger G., Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 2004; 140 (2): 218—225.
13. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664—1675.
14. Li C., Wang G., Gao Y. et al. TNF-alpha gene promoter -238G>A and -308G>A polymorphisms alter risk of psoriasis vulgaris: a meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (8): 1886—1892.
15. Reich K., Huffmeier U., König I.R. et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF -857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56 (6): 2056—2064.
16. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Д.Ф. и др. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. *Вестн. дерматол.* 2010; 1: 35—48.
17. Лесная И.Н., Фриго Н.В., Каганова Н.Л. и др. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом. *Вестн. дерматол.* 2010; 1: 57—67.
18. Qian Y., Liu C., Hartup J. et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nature Immunology* 2007; 8: 247—256.
19. Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (5): 1207—1211.
20. Ellinghaus E., Ellinghaus D., Stuart P.E. et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nature Genetics* 2010; 42 (11): 991—995.
21. Cargill M., Schrodi S.J., Chang M. et al. 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.
22. Filer C., Ho P., Smith R.L. et al. Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheum* 2008; 58 (12): 3705—3709.
23. Nair R.P., Ruether A., Stuart P.E. et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (7): 1653—1661.
24. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Review article: mechanisms of disease. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496—509.
25. Nair R.P., Stuart P.E., Kullavanijaya P. et al. Genetic evidence for involvement of the IL23 pathway in Thai psoriatics. *Arch Dermatol Res* 2010; 302 (2): 139—143.
26. Elder J.T. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun* 2009; 10 (3): 201—209.
27. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41 (2): 199—204.
28. Robinson P., Okhuysen P.C., Chappell C.L. et al. Expression of IL-15 and IL-4 in IFN-gamma-independent control of experimental human *Cryptosporidium parvum* infection. *Cytokine* 2001; 15 (1): 39—46.
29. Zhang X.J., Yan K.L., Wang Z.M. et al. Polymorphisms in interleukin-15 gene on chromosome 4q31.2 are associated with psoriasis vulgaris in Chinese population. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (11): 2544—2551.
30. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007; 82 (6): 1375—1381.
31. Siroux V., Bouzigon E., Dizier M.H. et al. Replication of association between ADAM33 polymorphisms and psoriasis. *PLoS One* 2008; 3 (6): 2448.
32. Deng W., Liang W.B., Gao L.B. et al. Association of ADAM33 polymorphisms and susceptibility to psoriasis. *DNA Cell Biol* 2010; 29 (8): 435—439.
33. Guzman S.C., Conlan S., Deming C.B. et al. A milieu of regulatory elements in the epidermal differentiation complex syntenic block: implications for atopic dermatitis and psoriasis. *Hum Mol Genet* 2010; 19 (8): 1453—1460.

34. Chang Y.C., Wu W.M., Chen C.H. et al. Association between P478S polymorphism of the filaggrin gene and risk of psoriasis in a Chinese population in Taiwan. *Arch Dermatol Res* 2008; 300 (3): 133—137.
35. Rucevic I., Barisic-Drusko V., Glavas-Obrovac L. et al. Vitamin D endocrine system and psoriasis vulgaris — review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009; 17 (3): 187—192.
36. Halsall J.A., Osborne J.E., Pringle J.H. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, particularly the novel A-1012G promoter polymorphism, are associated with vitamin D3 responsiveness and non-familial susceptibility in psoriasis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15 (5): 349—355.
37. Canavese M., Altruda F., Ruzicka T. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis — a possible target for novel therapies? *J Dermatol Sci* 2010; 58 (3): 171—176.
38. Schonthaler H.B., Huggenberger R., Wculek S.K. et al. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (50): 21264—21269.
39. Young H.S., Summers A.M., Bhushan M. et al. Single-Nucleotide Polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 209—215.
40. Butt C., Lim S., Greenwood C. et al. VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 1.
41. Put N.M., Gabreels F., Stevens E.M. et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998; 62 (5): 1044—1051.
42. Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (11): 2525—2530.
43. Hughes L.B., Beasley T.M., Patel H. et al. Racial or ethnic differences in allele frequencies of single-nucleotide polymorphisms in the ethylenetetrahydrofolate reductase gene and their influence on response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (9): 1213—1218.
44. Warren R.B., Smith R.L., Campalani E. et al. Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *Br J Dermatol* 2009; 160 (2): 438—441.
45. Vasku V., Bienertova-Vasku J., Necas M. et al. MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) C677T polymorphism and psoriasis. *Clin Exp Med* 2009; 9 (4): 327—331.
46. Kastelan M., Prpic-Massari L., Brajac I. Apoptosis in psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croatica* 2009; 17 (3): 182—186.
47. Zaba L.C., Fuentes-Duculan J., Eungdamrong N.J. et al. Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6): 1261—1268.
48. Хайрутдинов В.Р., Жуков А.С., Пономарев И.А. и др. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в формировании риска развития псориаза. *Вестн. дерматол.* 2009; 4: 4—9.
49. Donn R.P., Plant D., Jury F. et al. Macrophage migration inhibitory factor gene polymorphism is associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; 123 (3): 484—487.
50. Zhou Z., Hamming O.J., Ank N. et al. Type III interferon (IFN) induces a type I IFN-like response in a restricted subset of cells through signaling pathways involving both the Jak-STAT pathway and the mitogen-activated protein kinases. *J Virol* 2007; 81 (14): 7749—7758.
51. Strange A., Capon F., Spencer C.C. et al. 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.