

Neue Entwicklungen in der Psoriasisgenetik

Seit dem Erscheinen unseres letzten Übersichtsartikels zum Thema [30] gab es eine bisher in der Psoriasisgenetik ungeahnte schnelle Folge neu entdeckter Risikofaktoren. Insbesondere liegt dies an der Entdeckung von Kopienzahlpolymorphismen („copy number polymorphism“, CNP) als Risikofaktoren für komplexe Erkrankungen bzw. für Psoriasis vulgaris (PsV) und an der Möglichkeit, genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchzuführen. Grundlegende Neuigkeiten in der Epidemiologie der Psoriasis oder den klinischen Manifestationen ergaben sich in der Zwischenzeit nicht, sodass wir diesbezüglich auf unsere frühere Publikation in dieser Zeitschrift [30] verweisen möchten.

Kopienzahlpolymorphismen epidermal exprimierter Gene

β-Defensin-Cluster

β-Defensine gehören zur Gruppe antimikrobieller Peptide, einige von ihnen haben zytokinähnliche und proinflammatorische Eigenschaften. Sie werden durch 3 verschiedene Gencluster kodiert, davon liegen 8 β-Defensin-Gene im Cluster auf Chromosom 8p23.1. Von diesen werden 2 (*DEFB1* und *DEFB103*) konstitutionell in der Haut exprimiert. Ein weiteres Gen, *DEFB4*, kodiert für das Defensin hBD-2 und wird in Keratinozyten nach Stimulation exprimiert, insbesondere ist es z. B. bei PsV im Rahmen der entzündlichen Prozesse sehr hoch exprimiert. Eine Besonderheit des β-Defensin-Clusters auf 8p23.1 ist, dass es Teil eines kopienzahlvariablen Repeats ist. Der Großteil der Bevölkerung trägt 4 Kopien, mit einer Varianz zwischen 2 und 7 Kopien, es wurden

aber auch im Einzelfall noch höhere Kopienzahlen gemessen.

In einer niederländischen Fall-Kontroll-Studie konnte eine erhöhte Kopienzahl des β-Defensin-Clusters bei Patienten mit PsV nachgewiesen werden. Diese Befunde ließen sich in unserer deutschen Fall-Kontroll-Studie bestätigen. Insgesamt ergab sich in der kombinierten Gruppe von insgesamt 577 Patienten und 498 Kontrollprobanden ein relatives Risiko von 1,69 für PsV bei einer Kopienzahl von 6 oder mehr Kopien, und ein reduziertes relatives Risiko von 0,31 bzw. 0,51 bei einer Kopienzahl von 2 bzw. 3 Kopien [12].

Bezüglich der Pathophysiologie der PsV wird vermutet, dass aufgrund der zytokinähnlichen Eigenschaften der β-Defensine bei erhöhter Kopienzahl des β-Defensin-Clusters nach Hautverletzungen, Infektionen oder Ähnlichem die entzündliche Immunantwort übersteigert abläuft und krankheitsfördernde Auswirkungen hat.

Die Befunde der erhöhten Kopienzahlen als Krankheitsursache für PsV wurden bisher durch keine weitere Forschungsgruppe repliziert, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass die Kopienzahlbestimmung im Bereich von 4 und mehr Kopien technisch noch sehr schwierig ist.

Late-cornified-Envelope-Cluster

Durch eine vergleichende Array-CGH-Analyse an gepoolten Patienten- bzw. Kontroll-DNA konnte kürzlich eine Deletion innerhalb des so genannten epidermalen Differenzierungskomplexes auf Chromosom 1q21 als PsV-Risikofaktor identifiziert werden [7]. Dieser überlappt

mit dem Psoriasis-suszeptibilitätslocus 4 (PSORS4), der zuvor in Kopplungsanalysen identifiziert worden war. Das dort lokalisierte Gencluster enthält insbesondere während der epidermalen Differenzierung in den obersten Hautschichten exprimierte Gene (epidermaler Differenzierungs-komplex) und war seit langem als guter Kandidat an diesem Locus diskutiert worden, da PsV durch eine epidermale Hyperproliferation gekennzeichnet ist. Dennoch konnte bisher zu keinem der Gene ein überzeugender Befund erhoben werden. Die nun neu identifizierte Deletion auf 1q21 umfasst 2 Gene (*LCE3C* und *LCE3B*), die für Proteine des „late cornified envelope“ kodieren. Die Deletion war in einem gemischten Kollektiv europäischer bzw. aus Europa stammender Individuen mit PsV assoziiert, die OR („odds ratio“, Schätzer des relativen Risikos anhand des untersuchten Kollektivs) in den verschiedenen Kollektiven lag zwischen 1,30 und 1,50. Eine Analyse auf Genotypebene wies auf stärkere Effekte homozygoter Deletionsträger hin, was für einen Dosis-effekt spricht. Funktionelle Analysen ergaben, dass die Haut bei Deletionsträgern als Reaktion auf eine oberflächliche Barrierestörung schlechter regenerieren kann [7].

Indirekt bestätigt wurden die Assoziationsbefunde durch eine parallel erschienene GWAS bei asiatischen Psoriasispatienten: In dieser Bevölkerung wurde eine starke Assoziation zu einem SNP („single nucleotide polymorphism“) im *LCE*-Gencluster gefunden [33]. Dieser SNP ist in einem fast perfekten Kopplungsungleichgewicht („linkage disequilibrium“, LD) mit der Deletion und war auch in der europäischen Studie so stark assoziiert, dass er formell nicht von der Deletion als ur-

sächliches Allel unterschieden werden konnte. Der Nachweis der Deletion bei den Asiaten steht formell noch aus.

Eine Analyse dieses Locus bei deutschen Psoriasispatienten mit und ohne typische Gelenkbeteiligung bestätigte eindrucksvoll die zuvor bei den anderen Bevölkerungen erhobenen Befunde. Interessanterweise ergaben sich keinerlei Hinweise auf Assoziation bei Patienten mit Psoriasisarthritis weder mit dem SNP noch mit der Deletion, während die Assoziationen bei Patienten nur mit Hautbeteiligung ähnlich der zuvor beschriebenen waren [13]. Diese Befunde bestätigen die Hypothese, dass es neben gemeinsamen genetischen Risikofaktoren beider Psoriasismanifestationsformen auch unterschiedliche genetische Prädispositionsfaktoren gibt, die zur Ätiologie der klinisch feststellbaren Manifestationen an der Haut einerseits und Gelenken andererseits beitragen.

In einer kleinen GWAS an Einzel-DNA wurden Assoziationen zu einer weiteren Variante in einem *LCE*-Gen (*LCE1C*) des epidermalen Differenzierungskomplexes [23] auf Chromosom 1q gezeigt. Dieser Befund ist aufgrund der Expression in der Epidermis, der Überlappung mit einem Psoriasis-suszeptibilitätslocus (*PSORS4*) und der erst kürzlich beschriebenen Kopienzahlveränderungen im Bereich der *LCE3C*- und *LCE3B*-Gene sehr interessant, die Assoziation wurde jedoch bisher in keiner unabhängigen Studie repliziert. Es bleibt abzuwarten, ob es hier weitere Suszeptibilitätsgene im Bereich des epidermalen Differenzierungskomplexes gibt.

IL-23-Rezeptor-Signalweg (IL: Interleukin)

In einer genorientierten Assoziationsanalyse an etwa 25.000 SNP waren erstmals jeweils 2 SNP im Interleukin-12 β - (*IL12B*-) und Interleukin-23-Rezeptor-Gen (*IL23R*-Gen) als Risikofaktoren für PsV identifiziert worden, beides Gene aus dem IL-23R-Signalweg [4]. Diese Befunde konnten in der Zwischenzeit mehrfach repliziert werden, und zwar zum einen in einer unabhängigen GWAS, die ebenfalls an gepoolten Patienten- bzw. Kontroll-DNA durchgeführt wurde und deren Befunde

medgen 2009 · 21:498–504 DOI 10.1007/s11825-009-0196-1
© Springer-Verlag 2009

U. Hüffmeier · A. Reis

Neue Entwicklungen in der Psoriasisgenetik

Zusammenfassung

Psoriasis vulgaris (PsV) ist eine chronische, entzündliche Hauterkrankung mit einer multifaktoriellen Vererbung. Nachdem der stärkste genetische Risikofaktor, das HLA-Cw0602-Allel (bzw. ein Allel in starkem Kopplungsungleichgewicht), insbesondere für die frühere Manifestationsform (<40. Lebensjahr), schon seit langem bekannt ist, konnten innerhalb der letzten beiden Jahre durch genomweite Assoziationsstudien sowie Untersuchungen von Kopienzahlveränderungen zahlreiche weitere Suszeptibilitätsfaktoren identifiziert werden. Zu den am besten replizierten Befunden zählen Varianten in 3 Genen des Interleukin-23-Rezeptor-Signalwegs. Außerdem konnten mehrere Gene des NF κ B-Signalwegs (nukleärer Faktor κ B) sowie ein Gen, dessen Produkt immunmodulatorisch

in der TH2-Zell-vermittelten (TH-Zelle: T-Helfer-Zelle) Antwort wirkt, identifiziert werden. Neben dieser Bestätigung von PsV als einer immunologisch bedingten Erkrankung weisen mit PsV assoziierte Kopienzahlveränderungen auf eine zusätzliche zugrunde liegende Barriestörung hin. Dies sind zum einen eine reduzierte Kopienzahl zweier epidermal exprimierter Gene des Clusters der Late-cornified-Envelope-Gene auf Chromosom 1q und zum anderen eine erhöhte Kopienzahl eines β -Defensin-Clusters auf Chromosom 8p.

Schlüsselwörter

IL-23R-Pathway · Kopienzahlpolymorphismus · β -Defensin-Cluster · Deletion zweier *LCE*-Gene · Genomweite Assoziationsstudien

New developments in the genetics of psoriasis

Abstract

Psoriasis vulgaris (PsV) is an inflammatory disease of the skin characterized by complex inheritance. The strongest genetic risk factor, allele HLA-Cw0602 (or an allele in linkage disequilibrium with it), has been known for some time. This risk allele particularly predisposes to early manifestation (<40 years). Within the last 2 years, many further susceptibility alleles have been identified by genome-wide association studies and analyses of copy number changes. Besides HLA-C, variants in genes of the pathway of the interleukin-23 receptor are the best-known replicated risk factors for PsV. In addition, two genes of the NF- κ B pathway (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells) as well

as one gene coding for an immune modulator of the Th2-cell-mediated immune response were identified. These factors point to PsV as an immunological disease, but further associated copy number changes provide evidence for a contributing barrier dysfunction. These copy numbers are a deletion of two genes of the cluster containing late cornified envelope genes on chromosome 1q as well as an increased copy number of a β -defensin cluster on chromosome 8p.

Keywords

IL-23R pathway · Copy number polymorphism · β -defensin cluster · Deletion of two *LCE* genes · Genome-wide association studies

anschließend an einem größeren Kollektiv repliziert wurden [3], zum anderen in mehreren punktuellen Analysen dieser SNP u. a. [25]. Patienten mit Psoriasisarthritis zeigten eine ähnlich starke Assoziation, so dass diese Varianten nicht für Psoriasis ohne entzündliche Gelenkbeteiligung spezifisch sind [9, 15, 29].

Die bisher größte publizierte GWAS umfasste 1359 PsV-Patienten vs. 1400 Kontrollprobanden und konnte assoziierte Allele in einem Kollektiv von 5048 Patienten und 5051 Kontrollindividuen europäischer Herkunft replizieren. Neben der Bestätigung der *IL12B*- und *IL23R*-Gene konnte zusätzlich eine Assoziation mit *IL23A* als weiterem Gen des IL-23R-Signalwegs identifiziert werden [24]. Die OR für das neu identifizierte *IL23A* lag mit $OR=1,13$ allerdings deutlich niedriger als für die beiden bereits bekannten Gene mit $OR=1,44$ bzw. $OR=1,34$. In der ersten Studie des IL-23R-Signalwegs wurde zu diesem Gen keine Assoziation beobachtet [4]. In einer unabhängigen GWAS an asiatischen Probanden (1139 PsV-Patienten und 1166 Kontrollprobanden, Replikationskollektiv 5182 Patienten und 6516 Kontrollen) war ebenfalls ein SNP im *IL12B*-Gen einer der wenigen genomweit signifikant assoziierten SNP [33].

Aus der Immunologie ist bekannt, dass Signale des Zytokins IL-23 zelluläre Immunantworten vermitteln. Die Gruppe der T-Zellen, die das Zytokin IL-17 exprimiert und damit Epithelien vor mikrobieller Infektion schützt, wird dadurch expandiert. Dass diese Signalwege in der Pathogenese der PsV eine wichtige Rolle spielen, wird auch durch unabhängige Evidenz bestätigt. So zeigen neue klinische Therapiestudien mit einem Antikörper gegen IL-12 und IL-23 (Ustekinumab), dass eine systemische Therapie bei Patienten mit einer schweren oder mittelschweren Manifestation einer PsV zu einem deutlichen Rückgang der Hauterscheinungen führt [27].

NFκB-Signalweg

In der großen GWAS von Nair et al. [24] wurden erstmals Loci mit Genen aus dem NFκB-Signalweg – *TNFAIP3* („TNF-α induced protein 3“, TNF: Tumornekrosefaktor) und *TNIP1* („TNFAIP3 interacting protein 1“) – identifiziert. Die Produkte

der beiden Gene haben dem TNF-α untergeordnete Funktionen: *TNFAIP3* kodiert für das Protein A20, das Immunantworten durch eine Hemmung der NFκB-Aktivität zeitlich begrenzt. Die Relevanz dieses Faktors wird weiter unterstützt durch ein Mausmodell für PsV: Bei einem ursprünglich resistenten Mausstamm für eine der PsV ähnelnde Hauterscheinung entwickelte sich nach Insertion einer großen genomischen Region (9 cM), die das *TNFAIP3* enthält, die psoriasisähnliche Erkrankung [31].

Eine kleinere GWAS an gepoolten DNA ergab Assoziation zu einem 47 kb großen LD-Block auf Chromosom 20q13 und wurde in mehreren, auch bisher nicht publizierten Fall-Kontroll-Studien repliziert. Der LD-Block enthält neben einem *SPAT2*-Gen das Zinkfingergen *ZNF313/RNF114*, das stark in Haut, T-Lymphozyten und dendritischen Zellen exprimiert ist und von daher das bessere Kandidatengen für PsV zu sein scheint [2]. Weitere funktionelle Analysen, die in der Studie durchgeführt wurden, machen eine Regulation von Immunantworten durch *ZNF313* wahrscheinlich. In einer neueren Studie der NFκB-Signalwege wurde gezeigt, dass das Protein ZNF313 die Aktivität des NFκB zusammen mit anderen Proteinen reguliert [8].

Insgesamt deuten die Befunde zu *TNFAIP3*, *TNIP1* und *ZNF313* auf eine große Relevanz des NFκB-Signalwegs in der Pathogenese der PsV hin.

Die medikamentöse Blockade des TNF-α durch die Wirkstoffe Etanercept und Infliximab ist eine schon seit einigen Jahren bewährte Therapie für PsV, aber auch für andere Autoimmunerkrankungen. Die Therapie bringt jedoch bei einigen Patienten nicht unerhebliche Nebenwirkungen mit sich [1]. Die neuen Kenntnisse des dem TNF-α untergeordneten NFκB-Signalwegs könnten für PsV eine Entwicklung spezifischerer Wirkstoffe und damit eine Reduktion von Nebenwirkungen ermöglichen.

Zytokine

Als weitere für PsV relevante Immunmodulatoren waren in der oben angeführten GWAS [24] Varianten im Gen bzw. in der Region des für IL-13 kodierenden

Genes assoziiert. Die GWAS replizierte damit die zuvor erstmals bei Asiaten in einer kleineren Fall-Kontroll-Studie beschriebene Assoziation mit einem intragenischen SNP des *IL13* [5].

Das Interleukin moduliert Immunantworten, die über TH₂-Zellen (TH: T-Helfer) vermittelt und hormonell gesteuert werden. In Zusammenhang mit PsV als einer typischen TH₁-vermittelten Erkrankung könnte die Regulation des Interleukins zugunsten der zellvermittelten TH₁-Antwort verschoben sein. Dieses Gen ist damit ein plausibler Kandidat für PsV.

Haupthistokompatibilitätskomplex („major histocompatibility complex“, MHC)

Bisher waren in jeder GWAS Varianten im HLA-Bereich des MHC am stärksten assoziiert. Dieser Locus ist vermutlich identisch mit dem HLA-Cw*602-Allel bzw. dem *PSORS1*-Locus. Er wurde seit den 1970er Jahren untersucht und auch in allen genomweiten Kopplungsanalysen von Patienten mit Typ-I-Psoriasis (Manifestation bis zum 40. Lebensjahr) identifiziert bzw. repliziert. Er trägt im Vergleich zu allen anderen Faktoren wesentlich stärker zum genetischen Anteil der PsV bei. Dennoch ist der Faktor weder notwendig noch hinreichend für die Krankheitsentstehung, da auch etwa 14% der Normalbevölkerung dieses Allel tragen [15]. Noch immer ist allerdings der molekulare Wirkmechanismus dieses Risikofaktors ungeklärt.

Überlappende Befunde mit epidemiologisch assoziierten Erkrankungen

Während aus epidemiologischen Daten schon länger bekannt ist, dass einzelne Patienten mit PsV auch an Morbus Crohn erkrankt sind, ist nun durch gemeinsame genetische Faktoren in Genen aus dem IL-23R-Pathway ein erster Beleg für eine überlappende Ursache gefunden. Eine ähnliche Überlappung zeigte sich auch für andere entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen wie den Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis). Nachdem schon länger bekannt ist, dass das auch mit dem Morbus Bechterew assoziierte HLA-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Replizierte Loci für Psoriasis vulgaris (sortiert nach Chromosomenlokalisierung)

Kopplungslocus	Gen	Chromosomale Region	SNP/Variante	OR	Referenz Erstbeschreiber
-	<i>IL23R</i>	1p31.3	rs7530511, rs11209026	1,44 (Haplotyp)	Cargill et al. [4]
-	<i>PTPN22</i>	1p13.2	rs3789600, rs3827733, rs1217375, rs2488457	1,38 (Haplotyp)	Hüffmeier et al. [17]
PSORS4	<i>LCE3C/LCE3B</i>	1q21.3	32-kb-Deletion	1,38	De Cid et al. [7]
PSORS4	<i>LCE1C</i>	1q21.3	rs6701216	1,45	Liu et al. [23]
PSORS5	<i>SLC12A8</i>	3q21.2	rs1554241, rs2228674, rs531740, rs702045	1,24–1,51 ^a	Hewett et al. [11]
-	<i>IL13</i>	5q31.1	rs1800925, rs20541, rs848	1,30	Chang et al. [5]
-	<i>TNIP1</i>	5q33.1	rs17728338	1,59	Nair et al. [24]
-	<i>IL12B</i>	5q33.3	rs6887685, rs3212227	1,40 (Haplotyp)	Cargill et al. [4]
-	<i>CDKAL1</i>	6p22.3	rs6908425	1,26	Wolf et al. [32]
PSORS1	<i>HLA-C</i>	6p21.3	HLA-Cw0602-Allel	5,66 ^b	Mehrere
-	<i>TNFAIP3</i>	6q23.3	rs610604	1,19	Nair et al. [24]
-	β-Defensin-Cluster	8p23.1	Kopienzahl >4 Kopien	1,69 (≥Kopien)	Hollox et al. [12]
PSORS2	<i>RAPTOR</i>	17q25	rs1561946, rs2019154, rs869190	- ^c	Helms et al. [10]
PSORS6	-	19p13.3	rs12459358	1,47 ^a	Hüffmeier et al. [14]
-	<i>ADAM33</i>	20p13	rs512625	1,13 ^a	Lesueur et al. [21]

OR, „odds ratio“, Schätzer des relativen Risikos anhand des untersuchten Kollektivs

^aOR aus Replikationsstudien, da aufgrund von familienbasiertem Studientyp in Erstbeschreibung keine OR ^bAllelische OR aus deutscher Fall-Kontroll-Studie [15] ^cKeine OR in Erstbeschreibung und einer Replikation, da familienbasierter Studientyp

B27-Allel bei Psoriasisarthritis eine Rolle spielt, konnte nun eine weitere Überlappung genetischer Faktoren für Psoriasisarthritis und Morbus Bechterew in Genen aus dem IL-23R-Pathway gezeigt werden. Auch die oben besprochenen, für PsV neu identifizierten Gene aus dem NFκB-Signalweg zeigen eine Überlappung mit anderen entzündlichen, multifaktoriellen Erkrankungen, u. a. der rheumatoiden Arthritis und dem systemischen Lupus erythematoses. Jedoch sind andere Faktoren, die in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis eine große Rolle spielen, wie das HLA-DRB1-Allel und die Variante R620W im *PTPN22*-Gen, keine Risikofaktoren für PsV, und wieder andere für systemischen Lupus erythematoses mitverantwortlich.

In einer Studie, die 15 verschiedene Suszeptibilitätsfaktoren für Morbus Crohn bei PsV untersuchte, wurde bei dreien ebenfalls Assoziation zu PsV identifiziert [32]. Nicht in oder benachbart zu einem bekannten Gen liegen 2 der assoziierten SNP. Der 3. SNP liegt im *CDKAL1*-Gen, dessen Produkt Ähnlichkeit mit einem der regulatorischen Untereinheit assoziierten Protein der cyclinabhängigen Kinase 5 hat. Die Funktion dieses Gens ist aber bisher nicht weiter bekannt. Die Assoziation zum *CDKAL1*-SNP konnte in einer weiteren Studie bereits repliziert werden [22]. Dies ist ein weiteres Beispiel für

überlappende Befunde für PsV und Morbus Crohn.

Ein zusätzliches, allerdings umstrittenes Beispiel für genetische Überlappung zwischen Morbus Crohn und PsA bzw. PsV ist *CARD15/NOD2*. Nachdem initial in einer kleinen Fall-Kontroll-Studie (187 PsA-Patienten und 136 Kontrollprobanden) sehr starke Assoziation ($p=0,0027$, OR=3,50) mit einer der 3 häufigeren, bei Morbus Crohn assoziierten kodierenden Varianten (R702W) identifiziert worden war [28], konnte dies trotz zahlreicher weiterer Studien (u. a. [18, 19]) weder für PsA noch für PsV repliziert werden. Eine neuere familienbasierte Studie zur PsV konnte ebenfalls schwache Assoziation mit R702W sowie 2 nicht kodierenden Varianten nachweisen; die Befunde würden jedoch dem bei Assoziationsstudien üblichen Korrekturverfahren wegen Testung multipler Varianten nicht standhalten [26]. Wenn überhaupt existent, scheint die Assoziation von PsA zu *CARD15* von geringer Stärke zu sein, und genomweite Assoziationsanalysen an großen Patienten- und Kontrollgruppen werden die Relevanz des *CARD15* für PsA bzw. PsV klären.

Weitere Suszeptibilitätsloci

PSORS6 ist ein Suszeptibilitätslocus, der erstmals von unserer Arbeitsgruppe in

einer Kopplungsanalyse an großen deutschen Familien mit PsV beschrieben wurde [20]. Seitdem konnten wir in gestuften Analysen das Risikoallel auf einen 50 kb großen Kopplungsungleichgewichtsblock „feinkartieren“. Die gefundene Assoziation war signifikant stärker in den Familien, in denen der Indexpatient das Hauptrisikoallel für PsV (*PSORS1*-Risikoallel) trug als in der Gruppe aller Familien. Diese Befunde konnten wir in einer unabhängigen Fall-Kontroll-Studie replizieren, die ebenfalls Evidenz für Assoziation und Interaktion mit dem *PSORS1*-Risikoallel zeigte [14]. Der assoziierte Bereich enthält kein bekanntes Gen; eines der benachbarten Gene, Muzin 16 (*MUC16*), wird jedoch in mehreren für PsV relevanten Geweben exprimiert. Wir nehmen daher an, dass diese Region bisher nicht identifizierte regulatorische Elemente enthält, die die Expression benachbarter Gene beeinflussen. Diese Befunde sind erst kürzlich erschienen, eine weitere Replikation bleibt abzuwarten.

Das ursprünglich in einer schwedischen Kohorte gefundene und später in einem deutschen Kollektiv replizierte Gen *SLC12A8* an *PSORS5* [11, 16] konnte nun in einer großen familienbasierten Kohorte aus Frankreich als Suszeptibilitäts-gen erneut bestätigt werden [26]. In einer kürzlich publizierten Arbeit zur Funktion einer Spleißvariante des Gens wurde ge-

zeigt, dass es ein Transportermolekül für Aminosäuren ist sowie für Polyamine, eine Gruppe kleiner Moleküle, die intrazellulär wichtige Funktionen bei Zellwachstum und -differenzierung haben [6]. Dies macht das bis dahin relativ schlecht charakterisierte Gen zu einem plausibleren Kandidaten für PsV als hyperproliferative Erkrankung.

ADAM33 gilt als Suszeptibilitätsgen für Asthma und liegt auf Chromosom 20p13. Es kodiert für eine membranständige Metalloproteinase, die u. a. beim Abbau von Zytokinen und Zytokinrezeptoren beteiligt ist. Auf 20p13 wurde ebenfalls ein Suszeptibilitätslocus für PsV identifiziert. Bei der folgenden genorientierten Analyse weiterer SNP in großen französischen Familien wurde die stärkste Assoziation zu einem SNP in der 3'UTR-des *ADAM33*-Gens festgestellt, jedoch in der identischen Studie bei einer weiteren familienbasierten Gruppe nicht repliziert [21]. In einer unabhängigen, relativ großen Fall-Kontroll-Studie mit Probanden europäischer Herkunft (1448 Patienten und 1385 Kontrollprobanden) konnten diese Befunde mit schwächerer statistischer Evidenz [$p=0,030$, $OR=1,10$ (0,99–1,22)] repliziert werden [22]. Aus epidemiologischen Studien gibt es keine Evidenz wie bei PsV und Morbus Crohn für überzufällig häufige klinische Überlappung der beiden Erkrankungen Asthma bronchiale und PsV. Immunologisch galten die beiden Erkrankungen lange als gegenläufig: PsV als typische TH1- und Asthma bronchiale als TH2-bedingte Erkrankung. Neuere Erkenntnisse ergaben jedoch, dass bei beiden Erkrankungen eine neuere, über das Interleukin 17 vermittelte Immunantwort eine Rolle spielt. Daher ist ein gemeinsamer Suszeptibilitätsfaktor grundsätzlich denkbar.

Außer den dargestellten Faktoren gibt es weitere, die jedoch weniger gut oder gar nicht repliziert sind. Dabei handelt es sich vermutlich entweder um Faktoren, die einen sehr geringeren Einfluss auf die Entstehung der PsV haben oder aber falsch-positive Assoziationsbefunde darstellen. Hier sind weitere Studien erforderlich. Die in **Tab. 1** dargestellten Faktoren geben den Stand der aktuell replizierten Befunde wieder.

Ausblick

Die größtenteils sehr aktuellen Befunde bestätigten, dass PsV eine immunologische Erkrankung ist, die durch den Beitrag vieler verschiedener Faktoren in unterschiedlichen Signalwegen mit verursacht wird und teilweise Überlappung mit anderen immunologisch vermittelten Erkrankungen aufweist. Auch Faktoren, die in der äußersten Hautschicht, der Epidermis, eine Rolle spielen, tragen offenbar zur Entwicklung der Psoriasis vulgaris bei. Die derzeit laufende GWAS des Wellcome Trust Case Control Consortiums 2 (WTCCC2) an etwa 2500 PsV-Patienten, die von uns geleitete GWAS des Psoriasis Arthritis Genetics Consortium (PAGE) zur Psoriasisarthritis sowie weitere Studien werden auf SNP- sowie auf Kopienzahlebene die Identifikation weiterer Suszeptibilitätsfaktoren ermöglichen. Durch sich anschließende Metaanalysen der verschiedenen GWAS können dann voraussichtlich auch Varianten mit geringeren Effekten identifiziert werden. Diese Befunde werden zum besseren Verständnis der Pathogenese der PsV beitragen und ggf. neue Ansätze für therapeutische Interventionen ermöglichen.

Korrespondenzadresse

Dr. U. Hüffmeier
Institut für Humangenetik,
Universität Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen
Ulrike.Hueffmeier@humgenet.uni-erlangen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC et al (2008) Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 159:274–285
2. Capon F, Bijlmaekers MJ, Wolf N et al (2008) Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 17:1938–1945
3. Capon F, Di Meglio P, Szaub J et al (2007) Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 122:201–206
4. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M et al (2007) A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 80:273–290

5. Chang M, Li Y, Yan C et al (2008) Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis. *Genes Immun* 9:176–181
6. Daigle ND, Carpentier GA, Frenette-Cotton R et al (2009) Molecular characterization of a human cation-Cl-cotransporter (SLC12A8A, CCC9A) that promotes polyamine and amino acid transport. *J Cell Physiol* 220:680–689
7. De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL et al (2009) Deletion of the late cornified envelope *LCE3B* and *LCE3C* genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet* 41:211–215
8. Fenner BJ, Scannell M, Pehn JH (2009) Identification of polyubiquitin binding proteins involved in NF- κ B signaling using protein arrays. *Biochim Biophys Acta* 1794:1010–1016
9. Filer C, Ho P, Smith RL et al (2008) Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 58:3705–3709
10. Helms C, Cao L, Krueger JG et al (2003) A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nat Genet* 35:349–356
11. Hewett D, Samuelsson L, Polding J et al (2002) Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map. *Genomics* 79:305–314
12. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL et al (2008) Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet* 40:23–25
13. Huffmeier U, Estivill X, Riveira-Munoz E et al (2009) Deletion of *LCE3C* and *LCE3B* genes at PSORS4 does not contribute to susceptibility to psoriatic arthritis in German patients. *Ann Rheum Dis* 46:736–744
14. Huffmeier U, Lascorz J, Becker T et al (in press) Characterization of psoriasis susceptibility locus 6 (PSORS6) in patients with early onset psoriasis and evidence for interaction with PSORS1. *J Med Genet* in press
15. Huffmeier U, Lascorz J, Bohm B et al (2009) Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol* 129:355–358
16. Huffmeier U, Lascorz J, Traupe H et al (2005) Systematic linkage disequilibrium analysis of SLC12A8 at PSORS5 confirms a role in susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 125:906–912
17. Huffmeier U, Steffens M, Burkhardt H et al (2006) Evidence for susceptibility determinant(s) to psoriasis vulgaris in or near *PTPN22* in German patients. *J Med Genet* 43:517–522
18. Jenisch S, Hampe J, Elder JT et al (2006) *CARD15* mutations in patients with plaque-type psoriasis and psoriatic arthritis: lack of association. *Arch Dermatol Res* 297:409–411
19. Lascorz J, Burkhardt H, Huffmeier U et al (2005) Lack of genetic association of the three more common polymorphisms of *CARD15* with psoriatic arthritis and psoriasis in a German cohort. *Ann Rheum Dis* 64:951–954
20. Lee YA, Ruschendorf F, Windemuth C et al (2000) Genomewide scan in german families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. *Am J Hum Genet* 67:1020–1024
21. Lesueur F, Oudot T, Heath S et al (2007) *ADAM33*, a new candidate for psoriasis susceptibility. *PLoS ONE* 2:e906

22. Li Y, Liao W, Chang M et al (2009) Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: *ADAM33*, *CDKAL1* and *PTPN22*. *J Invest Dermatol* 129:629–634
23. Liu Y, Helms C, Liao W et al (2008) A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* 4:e1000041
24. Nair RP, Duffin KC, Helms C et al (2009) Genome-wide scan reveals association of psoriasis with *IL-23* and *NF-kappaB* pathways. *Nat Genet* 41:199–204
25. Nair RP, Ruether A, Stuart PE et al (2008) Polymorphisms of the *IL12B* and *IL23R* genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 128:1653–1661
26. Oudot T, Lesueur F, Guedj M et al (2009) An association study of 22 candidate genes in psoriasis families reveals shared genetic factors with other autoimmune and skin disorders. *J Invest Dermatol* 129:2637–2645
27. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 371:1675–1684
28. Rahman P, Bartlett S, Siannis F et al (2003) *CARD15*: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis. *Am J Hum Genet* 73:677–681
29. Rahman P, Inman RD, Maksymowych WP et al (2009) Association of interleukin 23 receptor variants with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 36:137–140
30. Reis A, Huffmeier U (2007) Genetik der Psoriasis. *Med Genet* 19:350–355
31. Wang H, Kess D, Lindqvist AK et al (2008) A 9-centimorgan interval of chromosome 10 controls the T cell-dependent psoriasisform skin disease and arthritis in a murine psoriasis model. *J Immunol* 180:5520–5529
32. Wolf N, Quaranta M, Prescott N et al (2007) Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn's disease. *J Med Genet* 45:114–116
33. Zhang XJ, Huang W, Yang S et al (2009) Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within *LCE* gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 41:205–210



Deutscher Psoriasis Bund e. V. Selbsthilfe bei Schuppenflechte

Der Deutsche Psoriasis Bund e.V. ist mit über 30 Regionalgruppen in der ganzen Bundesrepublik mit circa 8000 Mitgliedern vertreten. Er setzt sich für die Interessen der Menschen mit Schuppenflechte auf allen Ebenen ein. Der Verband stellt Patientenvertreter im Gemeinsamen Bundesausschuss und beeinflusst konkret die Entscheidungen dieses wichtigen gesundheitspolitischen Gremiums – oft mit Erfolg. So konnte er mitbewirken, dass die Balneo-Phototherapie 2009 wieder in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen wurde. Ebenso, dass kortisonhaltige Salben, die mit anderen Wirkstoffen kombiniert sind, weiterhin erstattungsfähig bleiben.

Ziele:

- Die Aufklärung der Öffentlichkeit über diese versteckte Volkskrankheit,
- die Verbesserung der medizinischen Versorgung der Menschen mit Schuppenflechte,
- die Forschung über Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der Psoriasis fördern, alle Informationen hierfür sammeln und vermitteln,
- gemeinsames Engagement von Arzt und Patient in Kooperation mit Krankenkassen, Rehabilitations-Einrichtungen, Hautkliniken und ambulanten Therapiezentren,
- die Solidarität in der gesetzlichen Krankenversicherung zu erhalten.

Der Newsletter „PSO kompakt“ informiert kostenlos auch Nichtmitglieder rund um die Schuppenflechte. Anmeldung: info@psoriasis-bund.de

Service für Mitglieder:

- Das „PSO Magazin“, informiert sechsmal jährlich rund um die Schuppenflechte
- Kostenlose medizinische Beratung durch einen Arzt
- Kostenlose Rechtsberatung in sozialrechtlichen Fragen durch eine Rechtsanwaltskanzlei
- Beratung und Erfahrungsaustausch mit anderen Erkrankten in den Regionalgruppen

- Veranstaltung von Patientenschulungen und Kompetenzseminaren
- Organisation von Informationsveranstaltungen
- Organisation des Weltpsoriasistages in Deutschland
- Kontakte zu Ärzten, Therapeuten und Apothekern

Der DPB hat unter anderem Folgendes erreicht:

- Aufnahme der Balneo-Phototherapie in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen ab Mitte 2009
- Änderung der Bundesbadeordnung: Für Hautkranke gibt es seit 2005 keine Einschränkungen mehr für öffentliche Schwimmbäder
- Medizinische Anerkennung der Fumarsäureester-Therapie und deren Zulassung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland
- Berücksichtigung der Psoriasis der Nägel bei der Feststellung des Grades der Behinderung mit bis zu 5 Prozent
- Medizinische Anerkennung der UV-Heimbestrahlung
- Verminderung oder Befreiung von Zuzahlungen für medizinische Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung
- Erhalten der Verordnung von medizinischen Ölbädern zu Lasten der Krankenversicherung
- Mithilfe bei der Identifikation eines Genortes der Psoriasis auf Gen 19P
- Möglichkeit der akuten Behandlung in einigen Rehabilitations-Einrichtungen
- Anerkennung der Psoriasis als schwerwiegende chronische Erkrankung

Wichtige Informationen, Adressen und Ansprechpartner des Deutschen Psoriasis Bund e.V. sowie Termine und Treffpunkte finden Sie unter www.pso-verein.de

Kontaktadresse:

Seewartenstr. 10
20459 Hamburg
Tel: 040-223399-0
Email: info@psoriasis-bund.de
Internet: www.pso-verein.de

Spendenkonto:

Bank für Sozialwirtschaft Hannover
BLZ: 251 205 10
Konto: 74 23 400