

网络出版时间: 2016-8-1 14:07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160801.1407.040.html>

BRAP 基因多态性与寻常型银屑病的相关性分析

徐 钰, 李 锋, 吴龙茂, 李 阁, 郑晓冬, 王文俊, 杜文辉, 杨 森, 王再兴

摘要 目的 分析 BRAP 基因 rs3782886 多态性与中国汉族人寻常型银屑病(PV)临床表型之间的关系。方法 利用本研究团队前期全基因组外显子芯片测序分析 Illumina Human 610 基因分型平台对 16 876 例 PV 患者和 22 920 例健康对照者的基因分型结果,分析病例组间和病例组与对照组间不同临床表型的基因型-临床表型之间的差异。结果 遗传模式分析显示 BRAP 基因 rs3782886 在显性模型下对 PV 的发病作用影响最大($P < 0.05$)。分层分析结果表明 BRAP 基因 rs3782886 多态性与 PV 的发病类型相关($P < 0.05$)。未发现 rs3782886 与 PV 的其他表型包括发病年龄、家族史、疾病严重程度相关。结论 BRAP 基因 rs3782886 多态性在中国汉族人群中不仅与 PV 发病风险相关,还与 PV 临床表型相关,特别是与 PV 的发病类型相关。

关键词 寻常型银屑病; 单核苷酸多态性; 基因型-表型

中图分类号 R 758.29; R 394.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)09-1325-04

银屑病是一种常见的以红斑、鳞屑为主要临床表现的慢性复发性皮肤病,临床上以寻常型银屑病(psoriasis vulgaris, PV)最常见。约有 2%~5% 的世界人口受银屑病的影响^[1]。中国汉族人群银屑病的发病率已由以往报道的 0.123% 增加至 0.470%^[2]。银屑病的确切病因尚不完全清楚,目前认为与遗传因素、环境因素、皮肤屏障功能破坏和免疫功能紊乱共同相互作用有关。本研究团队银屑病课题组先前通过全基因组外显子芯片测序研究首次发现 15 个银屑病易感基因,并发表在 2015 年的 *Nature Communications* 上^[3]。该研究提示 BRAP 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点 rs3782886 可能和银屑病相关($P = 8.28 \times 10^{-6}$, $OR = 0.92$),是银屑病易感基因的提示位点^[3]。本次研究是在先前研究的基础上,进一步系

统分析 BRAP 基因 SNP rs3782886 基因型和 PV 临床表型的关联性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 采集 2000 年 1 月~2011 年 12 月国内多家医院和研究中心 PV 患者和正常对照样本,涉及的 16 876 例 PV 患者和 22 920 例健康对照者均来自前期全基因组外显子芯片测序研究中所使用的样本。病例为中国汉族 PV 散发人群,由两名皮肤科副主任及以上医师根据 PV 诊断标准,结合皮损组织病理学检查特点或皮肤 CT 等辅助检查确诊。健康对照分别来自与病例相匹配的地域医院体检中心和皮肤科门诊,对照样本为非银屑病患者,无自身免疫性疾病和系统性疾病,并且没有任何银屑病家族史(包括一、二、三级亲属),研究样本均获患者及家属知情同意并自愿参加。本研究得到安徽医科大学医学伦理委员会批准。研究对象的基因分型数据均为课题组银屑病 Illumina 平台的人类外显子亚洲芯片和人类外显子精细定位芯片的分型数据结果。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 对 16 876 例 PV 患者的一般情况、发病年龄、发病类型、家族史和疾病严重程度等进行统计。对 22 920 例健康对照进行一般情况统计。

1.2.2 分组标准 病例组分层分析中分为 4 个不同临床表型分别为:①发病年龄:早发型和晚发型,早发型(发病年龄 ≤ 40 岁),晚发型(发病年龄 $40 >$ 岁)^[4];②疾病严重程度:按 PASI 评分,分为轻度($PASI \leq 10$ 分)和中重度($PASI > 10$ 分)^[5];③皮损类型:点滴型和斑块型;④银屑病家族史:按 PV 患者直系亲属中至少一人患有银屑病作为标准分为家族史阳性和阴性。

1.2.3 基因分型 利用 Illumina 平台的人类外显子亚洲芯片和人类外显子精细定位芯片以及 Sequenom MassArray 平台进行 BRAP(rs3782886)基因分型。

1.3 统计学处理 利用 SPSS 20.0 软件进行分析,

2016-06-03 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81271747)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院皮肤科,合肥 230022

作者简介:徐 钰,女,硕士研究生;

杨 森,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: yangsen@medmail.com.cn;

王再兴,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: wzx2370@163.com

采用 Pearson χ^2 双侧检验方法和多元线性回归分析比较病例组的各表型间及各表型组与对照组基因型、等位基因频率分布差异,使用 OR 和 95% CI 评价相对危险度。通过 model 模型相关分析建立起显性模型、隐性模型及累加模型,在 SPSS 20.0 软件中比较总的病例组和总的对照组。

2 结果

2.1 一般情况 研究对象均来自于课题组前期银屑病外显子芯片中的病例及对照。病例组共 16 876 例,对照组共 22 920 例。由于在调查表的填写和资料的录入中存在一些误差,为了保证数据的完整性,故用 ND 表示数据缺失情况。病例组中,男 9 360 例 (55.46%),女 6 485 例 (38.43%),数据缺失 1 031 例 (6.11%)。年龄 $1 \sim 89 (32.21 \pm 16.59)$ 岁,平均发病年龄为 (27.28 ± 13.37) 岁。早发型 (发病年龄 ≤ 40 岁) 13 389 例 (79.33%),晚发型 (发病年龄 > 40 岁) 2 411 例 (14.29%),数据缺失 1 076 例 (6.38%)。轻度 9 458 例 (56.04%),中重度 6 216 例 (36.84%),数据缺失 1 202 例 (7.12%)。家族史阳性 2 751 例 (16.30%),家族史阴性 13 049 例 (77.32%),数据缺失 1 076 例 (6.38%)。点滴型 6 833 例 (40.49%),斑块型 8 985 例 (53.24%),数据缺失 1 058 例 (6.27%)。对照组中,男 11 737 例 (51.21%),女 11 183 例 (48.79%),年龄 $1 \sim 97 (33.88 \pm 15.55)$ 岁。

2.2 BRAP 基因 SNP rs3782886 基因型及遗传模式分析 基因型分析中显示 BRAP 基因 SNP rs3782886 基因型 GG 能够减低 PV 的易感风险 ($OR = 0.86, 95\% CI: 0.77 \sim 0.96, P < 0.05$),遗传模式分析中,显性模式最适合描述 PV SNP rs3782886 的遗传模式 ($P < 0.05$)。268 个病例基因分型失败;G: 最小等位基因。见表 1。

2.3 BRAP 基因 SNP rs3782886 等位基因 G 与 PV 临床表型相关性分析 通过对 PV 样本的临床表型分层,分析了 SNP rs3782886 等位基因 G 与 PV 各临床表型之间的关联性。结果表明在病例组与对照组之间最小等位基因 G 与早发型 PV ($OR = 0.92, P < 0.05$)、点滴型 PV ($OR = 0.88, P < 0.05$)、家族史阳性 PV ($OR = 0.88, P < 0.05$)、轻度 PV ($OR = 0.93, P < 0.05$) 和中重度 PV ($OR = 0.93, P < 0.05$) 存在相关性;在病例组与病例组之间最小等位基因 G 与 PV 发病类型 ($OR = 0.90, P < 0.05$) 存在明显相关性,未发现与其他表型有相关性。见表 2。

2.4 BRAP 基因 SNP rs3782886 基因型与 PV 临床表型相关性分析 以基因型为因变量,以发病年龄、发病类型、家族史和疾病的严重程度为自变量 ($\alpha = 0.05$) 进行多元线性回归分析,结果显示基因型与发病类型之间有相关性 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

近年来,已有很多银屑病和其他自身免疫性疾病基因型-表型相关性研究的文章相继发表。房灵等^[8]发现 PRKAG2 基因与特应性皮炎的家族史、中国汉族人群存在相关性;Yao et al^[9]通过研究证明 GJB2 基因 SNP rs72474224 与斑块型银屑病存在显著相关性;Zhang et al^[10]发现 TNFAIP3 基因 SNP rs610604 与 PV 的临床严重程度相关联;Zheng et al^[11]发现 MHC 区域的等位基因与银屑病的疾病严重程度有显著相关性。了解银屑病的基因型和疾病临床表型之间的关系可能有助于进一步阐明银屑病的发病机制,并寻找更好的治疗方法。

BRAP 基因位于 12 号染色体的 12q24 上,该基因包含 12 个外显子,其 SNP rs3782886 位于 BRAP 基因的 5 号外显子上。

在银屑病的 5 个形态学亚型中,点滴型银屑病

表 1 病例组与对照组间 rs3782886 基因型分布和遗传模式分析

项目	病例组	对照组	OR(95% CI)	P 值
基因型 [n(%)]				
GG	571(3.5)	950(3.9)	0.86(0.77~0.96)	5.00×10^{-3}
GA	4 905(29.5)	7 591(31.0)	0.92(0.89~0.97)	3.80×10^{-4}
AA	11 132(67.0)	15 927(65.1)	-	-
显性模型(n)				
(GA+GG) vs AA	5 476/11 132	8 541/15 927	0.92(0.88~0.96)	4.90×10^{-5}
隐性模型(n)				
GG vs (GA+AA)	571/16 037	950/23 518	0.88(0.79~0.98)	1.90×10^{-2}
累加模型(n)				
GG vs GA vs AA	571/4 905/11 132	950/7 591/15 927		1.16×10^{-4}

表2 病例组 and 对照组 rs3782886 等位基因频率比较

临床表型	等位基因 $n(\%)$		病例组 vs 对照组		病例组 vs 病例组	
	G	A	P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)
发病年龄(岁)						
≤40	4 581(18.2)	2 0621(81.8)	6.34×10^{-5}	0.92(0.89~0.96)	6.20×10^{-2}	1.07(1.00~1.16)
>40	1 037(19.3)	4 347(80.7)	8.13×10^{-1}	0.99(0.92~1.07)	—	—
发病类型						
点滴型	2 266(17.4)	10 744(82.6)	3.19×10^{-7}	0.88(0.83~0.92)	2.37×10^{-4}	0.90(0.84~0.95)
斑块型	3 357(19.1)	14 253(80.9)	3.42×10^{-1}	0.98(0.84~0.95)	—	—
家族史						
阳性	935(17.5)	4 403(82.5)	9.38×10^{-4}	0.88(0.82~0.95)	8.10×10^{-2}	0.93(0.86~1.01)
阴性	4 679(18.5)	20 567(81.5)	4.77×10^{-3}	0.95(0.91~0.98)	—	—
严重程度						
轻度	3 351(18.3)	14 967(81.7)	1.20×10^{-3}	0.93(0.89~0.97)	8.12×10^{-1}	0.99(0.94~1.05)
中重度	2 217(18.4)	9 831(81.6)	1.30×10^{-2}	0.93(0.89~0.98)	—	—

表3 BRAP 基因 rs3782886 基因型
与 PV 临床表型多元线性回归分析

变量	回归系数	标准误	t 值	P 值
常数	0.378	0.000	45.759	0.000
发病年龄	0.018	0.013	1.553	0.120
家族史	-0.017	-0.012	1.453	0.146
严重程度	0.005	0.005	0.546	0.585
发病类型	-0.033	-0.030	-3.558	3.75×10^{-4}

主要与链球菌感染和 Th17 细胞的免疫反应相关联^[1]。在大多数点滴型银屑病患者中可以发现早期链球菌感染的证据。

BRAP 蛋白以前称为妨碍促有丝分裂增殖的蛋白(IMP),是一个 Ras 效应器。BRAP 蛋白是一个有锌指结构的泛素 E3 连接酶即可以自动泛素化,并且是促丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路 Ras1 支架蛋白激酶抑制剂(KSR1)的负向调节器。因此,BRAP 蛋白的功能是控制 MAPK 信号灵敏度的阈值调制器,并能在一个复杂的组织环境中保持动态平衡^[1]。BRAP 蛋白作为一个多功能分子,在很多信号通路中起着至关重要的作用,其在 RAS-RAF-MAPK 信号传导通路中起阈值调节器的作用^[2],而 MAPK 信号级联形成细胞信号的支柱,并对细胞的生长和分化产生十分重要的影响。

在角质形成细胞中 RAS-RAF-MAPK 信号传导通路的异常表达与银屑病的病理生理学相关联。RAS 效应器,包括 MAPK、p38、ERK1/2 和 MSK1 的表达,也在银屑病皮损中增加,并与调节促进炎症细胞因子基因表达的转录因子的活化相关^[3]。转基因小鼠过表达 RAS-RAF-MAPK 信号传导通路,在基底层和基底上层的角质形成细胞表型模拟导致银屑病的过度增殖性和炎症性表型,包括中性粒细胞和 T 淋巴细胞浸润^[4]。此外,研究^[5]显示通过抑制

RAS-RAF-MAPK 信号传导通路,可以使银屑病皮损得到完全缓解,这表明 RAS-RAF-MAPK 信号传导通路在银屑病的发病中起着十分重要的作用。

本研究通过对 BRAP 基因 SNP rs3782886 与 PV 各临床表型间的关联性分析,结果显示在中国汉族人群中 BRAP 基因 SNP rs3782886 与 PV 之间存在显著关联性。此外,对 BRAP 基因 SNP rs3782886 的分层分析显示,当与健康对照和斑块型 PV 比较时,点滴型 PV 患者的等位基因和基因型频率具有显著差异。

因此,SNP rs3782886 可能通过影响 BRAP 蛋白的自动泛素化,降低 RAS 信号的下调功能,导致角质形成细胞增殖和皮肤炎症反应。这可能部分解释 SNP rs3782886 与 PV 的发病类型存在显著相关性的原因,但还需要进一步研究探索其在 PV 发病机制中确切的作用。

综上所述,本研究显示 BRAP 基因 SNP rs3782886 与点滴型 PV 存在显著的相关性。这表明 BRAP 基因 SNP rs3782886 不仅是银屑病基因易感性的提示位点,还与银屑病不同临床亚型相关。了解银屑病基因型和临床表型之间的关系,有助于对银屑病的发病机制有更深入地了解,为进一步的疾病预防和靶向治疗提供可能。

参考文献

- Raychaudhuri S K, Maverakis E, Raychaudhuri S P. Diagnosis and classification of psoriasis [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4-5): 490-5.
- 张建中. 银屑病的流行病学与危险因素 [J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(1): 4-6.
- Zuo X, Sun L, Yin X, et al. Whole-exome SNP array identifies 15 new susceptibility loci for psoriasis [J]. Nature Commun,

- 2015,6:6793.
- [4] Liu Q P, Wu L S, Li F F, et al. The association between GJB2 gene polymorphism and psoriasis: a verification study [J]. *Arch Dermatol Res*, 2012, 304(9):769-72.
- [5] Yazici C, Kose K, Utas S, et al. A novel approach in psoriasis: first usage of known protein oxidation markers to prove oxidative stress [J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(3):207-12.
- [6] 房灵,吴延延,刘龙丹,等. PRKAG2 多态性与特应性皮炎的相关性研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(6):804-8.
- [7] Yao F, Yue M, Zhang C, et al. A genetic coding variant rs72474224 in GJB2 is associated with clinical features of psoriasis vulgaris in a Chinese Han population [J]. *Tissue Antigens*, 2015, 86(2):134-8.
- [8] Zhang C, Zhu K J, Liu H, et al. The TNFAIP3 polymorphism rs610604 both associates with the risk of psoriasis vulgaris and affects the clinical severity [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2015, 40(4):426-30.
- [9] Zheng H F, Zhang C, Sun L D, et al. A single nucleotide polymorphism of MHC region is associated with subphenotypes of Psoriasis in Chinese population [J]. *J Dermatol Sci*, 2010, 59(1):50-2.
- [10] Munz O H, Sela S, Baker B S, et al. Evidence for the presence of bacteriain the blood of psoriasis patients [J]. *Arch Dermatol Res*, 2010, 302(7):495-8.
- [11] Matheny S A, Chen C, Kortum R L, et al. Ras regulates assembly of mitogenic signaling complexes through the effector protein IMP [J]. *Nature*, 2004, 427(6971):256-60.
- [12] Sebolt-Leopold J S, Herrera R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to treat cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(12):937-47.
- [13] Yu X J, Li C Y, Dai H Y, et al. Expression and localization of the activated mitogen-activated protein kinase in lesional psoriatic skin [J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83(3):413-8.
- [14] Tarutani M, Imai Y, Yasuda K, et al. Neutrophil-dominant psoriasis-like skin inflammation induced by epidermal-specific expression of Raf in mice [J]. *J Dermatol Sci*, 2010, 58(1):28-35.
- [15] Fournier C, Tisman G. Sorafenib-associated remission of psoriasis in hypernephroma: case report [J]. *Dermatol Online J*, 2010, 16(2):17.

Association study of BRAP gene polymorphism and clinical features of psoriasis vulgaris

Xu Yu, Li Feng, Wu Longmao, et al

(Dept of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To analyze the relationship between BRAP gene rs3782886 polymorphism and Chinese patients with psoriasis vulgaris in Chinese Han population of the clinical phenotype. **Methods** A total of 16 876 cases of psoriasis and 22 920 cases of healthy controls were derived from our previous whole exome array analysis in the Chinese Han population using Illumina Human 610 chips. SPSS 20.0 software was used to analyze the difference between the genotype and clinical phenotype of patients with different clinical phenotypes between case group and control group. **Results** Analysis of the genetic pattern revealed that the most suitable model describing the association of BRAP gene rs3782886 polymorphism with psoriasis vulgaris was dominant model ($P < 0.05$). The results of stratified analysis showed that BRAP gene rs3782886 polymorphism was related to the type of psoriasis vulgaris ($P < 0.05$). However, we failed to observe any significant association of rs3782886 polymorphism with other sub-phenotype in psoriasis vulgaris. **Conclusion** This study suggests that BRAP gene rs3782886 polymorphism might not only play important roles in the development of psoriasis vulgaris, but also contributing to the type of psoriasis vulgaris.

Key words psoriasis vulgaris; single nucleotide polymorphism; genotype-phenotypes