*Tạp chí Công nghệ Sinh học* **14**(2): 197-207, 2016

*BÀI TỔNG QUAN*

# CƠ SỞ DI TRUYỀN CỦA BỆNH VẢY NẾN

**Nguyễn Thị Kim Liên, Nguyễn Huy Hoàng**

*Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam*

Ngày nhận bài: 21.12.2015
Ngày nhận đăng: 15.4.2016

TÓM TẮT

Bệnh vảy nến là một bệnh viêm da mãn tính, tuy không nguy hiểm nhưng ảnh hưởng đến nhiều mặt trong đời sống của bệnh nhân và ảnh hưởng lên một số lượng lớn người trên thế giới. Bên cạnh đó, bệnh vảy nến còn liên quan đến nhiều bệnh khác như rối loạn trao đổi chất, tiểu đường, tim mạch, hoặc có thể phát triển thành viêm khớp vảy nến, viêm khớp nặng dẫn đến biến dạng khớp. Gen *HLAC* nằm trên nhiễm sắc thể số 6 (locus *PSORS1*) được biết đến là có vai trò quan trọng trong sự mẫn cảm với bệnh. Bên cạnh đó, các nghiên cứu bằng phương pháp truyền thống và phương pháp nghiên cứu hệ gen cho thấy bệnh vảy nến còn do nhiều locus gen và nhiều gen khác kiểm soát. Cho đến nay, đã xác định được 13 locus gen và hàng chục gen liên quan đến bệnh này. Tuy nhiên, vai trò ảnh hưởng của mỗi locus, mỗi gen lên sự mẫn cảm đối với bệnh, sự biểu hiện của bệnh cũng như thời gian phát bệnh, mối liên hệ với các bệnh khác chưa được xác định rõ ràng. Trong số các locus gen liên quan, locus gen *PSORS1* vẫn được coi là có ảnh hưởng chính lên sự mẫn cảm với bệnh. Đáng chú ý là các yếu tố tuổi, giới tính và chủng tộc cũng có sự tác động qua lại với biểu hiện bệnh của các locus gen khác nhau. Các nghiên cứu cũng đưa ra nhiều bằng chứng về mối liên quan của bệnh vảy nến và nguy cơ cao mắc các bệnh tim mạch, huyết áp, tiểu đường và nhiều bệnh khác. Chính vì vậy, hiểu rõ về sự di truyền của bệnh sẽ giúp cho bác sỹ và bệnh nhân có thể có được hướng phòng ngừa, điều trị, giảm thiểu các tác động của bệnh. Trong bài viết này, chúng tôi đưa ra một cái nhìn rõ nét hơn về cơ sở di truyền của bệnh vảy nến.

***Từ khóa:*** *Bệnh vảy nến, cơ sở di truyền, sự mẫn cảm đối với bệnh, mối liên hệ với các bệnh khác*

## MỞ ĐẦU

Bệnh vảy nến (psoriasis hay psoriasis vulgaris) là bệnh viêm da mãn tính, ảnh hưởng lên hàng triệu người trên thế giới. Bệnh thường đặc trưng bởi các đợt phát cấp tính sau đó thuyên giảm. Về lâm sàng, vảy nến là các mảng da màu đỏ, hoặc trắng do sự gia tăng nhanh chóng của tế bào keratine (keratinocyte). Chín mươi phần trăm bệnh nhân có bệnh cảnh phổ biến là vảy nến mảng bám (Nestle *et al*., 2009). Một phần ba những bệnh nhân ở thể nhẹ hơn có thể phát triển thành thể trung bình hoặc nặng lên (với 10% diện tích bề mặt da bị thương tổn) (Griffiths, Barker, 2007). Bên cạnh đó, các bệnh nhân bị bệnh vảy nến còn đi kèm với các bệnh bao gồm bệnh tim mạch, bệnh tiểu đường (chủ yếu là type II), bệnh rối loạn trao đổi chất, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ, rối loạn lipid máu, hội chứng trầm cảm, chất lượng cuộc sống kém và nguy cơ tử vong cao (Christophers, 2001; Gelfand *et al*., 2006; Azfar, Gelfand, 2008; Davidovici *et al*., 2010; Mehta *et al*., 2010; Prey *et al*., 2010; Nijsten Stern, 2012; Armstrong *et al*., 2013; Samarasekera *et al*., 2013). Một nghiên cứu trên 3 triệu bệnh nhân cho thấy các bệnh nhân này có nguy cơ mắc bệnh tiểu đường cao gấp 1,42 lần (Cheng *et al*., 2012). Bốn mươi phần trăm bệnh nhân vảy nến (psoriasis vulgaris) phát triển thành viêm khớp vảy nến (psoriatic arthritis) và 5% bệnh nhân viêm khớp nặng và biến dạng khớp (Gladman, 1994; Nestle *et al*., 2009; Mease *et al*., 2013).

Bệnh vảy nến và viêm khớp vảy nến là các bệnh rối loạn miễn dịch tự miễn có mối quan hệ di truyền phức tạp với nhau. Bằng chứng cho thấy, bệnh vảy nến không phải là một bệnh di truyền đồng nhất, đây là một bệnh có kiểu hình gắn liền với các biến đổi di truyền khác nhau. Alelle *HLA-Cw*0602* được biết đến là có liên quan đến bệnh ở nhiều quần thể người khác nhau và được cho là alelle nguyên nhân gây ra sự mẫn cảm với bệnh, nằm ở locus gen *PSORS1* (Capon *et al*., 2002; Nair *et al*., 2006). Tuy nhiên, alelle *HLA-Cw*0602* không đủ để là nguyên nhân tiên phát, giải thích cho tất cả các trường hợp, mà chỉ cho khoảng 10% sự di truyền ở bệnh vảy nến

(Roberson, Bowcock, 2010). Cho đến nay, nhiều locus gen *PSORS* đã được xác định có vai trò trong các bệnh lý ở da và hệ thống miễn dịch có liên quan đến bệnh vảy nến (Capon *et al*., 2012). Bài viết này nhằm đưa đến một cái nhìn rõ nét hơn về cơ sở di truyền của bệnh vảy nến.

## CÁC LOCUS GEN NHẠY CẢM VỚI BỆNH VẢY NẾN ĐƯỢC XÁC ĐỊNH BẰNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU TRUYỀN THỐNG

Ngay từ những năm 1990, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành nhằm nghiên cứu mối liên hệ di truyền của các gen với bệnh vảy nến. Cho đến nay đã xác định được 13 locus gen liên quan đến bệnh (Bảng 1).

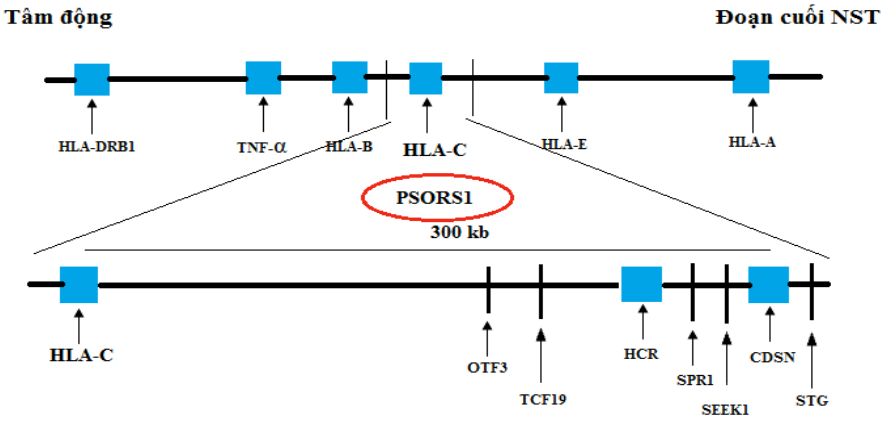
Tuy nhiên, hầu hết các locus gen này chỉ đóng góp một phần khiêm tốn đến nguy cơ mắc bệnh. Locus gen liên quan chính đến bệnh là locus *PSORS1* (Hình 1) nằm trên vùng nhiễm sắc thể 6p21 giải thích cho 30 đến 50% sự mẫn cảm về di truyền với bệnh, đặc biệt là alelle *HLA-Cw*0602* (Allen *et al*., 2005). Alelle *HLA-Cw*0602* có mặt trong 54 - 80% bệnh nhân vảy nến và 10 đến 20% ở người bình thường (Enerback *et al*., 1997; Mallon *et al*., 1997). Nguy cơ phát triển bệnh tăng lên 2,5 ở bệnh nhân đồng hợp tử alelle này so với các bệnh nhân mang kiểu gen dị hợp tử (Gudjonsson *et al*., 2003). Các bệnh nhân dương tính với alelle này có tuổi mắc bệnh sớm và thường có vảy nến thể mảng. Thêm vào đó, các bệnh nhân này cũng thường xuyên nhiễm liên cầu khuẩn gây viêm họng, mẫn cảm hơn với sự dị ứng ánh sáng mặt trời và là chỉ thị cho sự tăng nặng hơn của bệnh. Trái lại, các bệnh nhân âm tính với alelle này có tần xuất cao hơn với sự hỏng móng và viêm khớp vảy nến (Gudjonsson *et al*., 2002; Bowcock, Cookson, 2004).

Vùng *PSORS1* được xác định là có ít nhất 10 gen: *HLA-C, HCG27, PSORS1C3, OTF3, TCF19, HCR, SPR1, SEEK1, CDSN, STG, HCG22* (Horton *et al*., 2004), tuy nhiên vai trò của các gen này với sự mẫn cảm với bệnh vảy nến vẫn còn nhiều tranh cãi. Asumalahti *et al.,* (2000; 2002) đã xác định được một kiểu đa hình trên gen *HCR* có liên quan đến bệnh vảy nến ở Phần Lan. Nghiên cứu của O'Brien *et al.,* (2001) lại cho thấy gen *HCR* không có liên quan đến bệnh vảy nến. Tương tự như vậy, gen *SPR1* được cho là có liên quan ở quần thể người Thụy Sĩ (Holm *et al*., 2003), nhưng theo Chang *et al.,* (2003) lại cho thấy gen này không có liên quan đến bệnh. Với những nghiên cứu cho kết quả đối lập nhau như vậy, cần có thêm các nghiên cứu cụ thể và qui mô khác để xác định rõ hơn vai trò của các gen đối với sự mẫn cảm của bệnh vảy nến.

**Bảng 1.** Các locus liên quan với bệnh vảy nến (PSORS) và bệnh viêm khớp vảy nến (PSORSA).

| Locus gen | Vùng gen | OMIM | Gen/Chức năng |
|---|---|---|---|
| **PSORS1** | 6p21.3 | 612410 | *HLA-Cw6* |
| **PSORS2** | 17q25.5-qter | 607211 | *CARD14* |
| **PSORS3** | 4q34 | 601454 | *IRF-2* |
| **PSORS4** | 1q21 | 603935 | Loricrin, filaggrin, Pglyrp3,4; *S100, LCE* |
| **PSORS5** | 3q21 | 604316 | *SCL12A8* |
| **PSORS6** | 19p13 | 605364 | *JunB* |
| **PSORS7** | 1p | 605606 | *PTPN22* (1p13), *IL23R* (1p32.1-31.2) |
| **PSORS8/PSORSA1** | 16q | 610707 | *CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15* |
| **PSORS9** | 4q31 | 607857 | *IL15* |
| **PSORS10** | 18p11 | 612410 | |
| **PSORS11** | 5q31-q33 | 612599 | *IL12B* |
| **PSORS12** | 20q13 | 612950 | *ZNF313/RNF114* |
| **PSORS13** | 6q21 | 614070 | *TRAF3IP2* |

Theo Puig *et al*., 2014.




**Hình 1.** Một số gen trên vùng *PSORS1* liên quan đến bệnh vảy nến.

**Bảng 2.** Các gen liên quan với bệnh vảy nến và bệnh viêm khớp vảy nến được xác định bằng GWAS.

| Gen | Vùng gen | OMIM | Chức năng |
|---|---|---|---|
| *IL23R* | 1p31.3 (PSORS7) | 607562 | Mã hóa IL23 receptor |
| *IL12B* | 5q33.3 | 161561 | Mã hóa tiểu đơn vị p40 của IL12 và IL23 |
| *IL13* | 5q31.1 | 147683 | Mã hóa IL13, gần IL4, IL5, và phức hợp RAD50 |
| *IL23A* | 12q13.3 | 605580 | Mã hóa tiểu đơn vị p19 của IL23 |
| *TNFAIP3* | 6q23.3 | 191163 | Mã hóa protein A20 |
| *TNIP1* | 5q33.1 | 607714 | Mã hóa protein ABIN-1 |
| *TRAF3IP2* | 6q21 | 607043 | Mã hóa protein làm ngừng tín hiệu IL17 |
| *ZNF313/RNF114* | 20q13 (PSORS12) | 612451 | Mã hóa ubiquitin ligase |
| *ADAM33* | 20p13 | 607114 | Disintegrin and metalloprotease 33 |
| *PTPN22* | 1p13.2 (PSORS7) | 600716 | Tyrosine phosphatase |
| *CDKAL1* | 6p22 | 611259 | Mã hóa protein kinase |
| *KIR2DS1, KIR2DL1* | 19q13.4 | 604952, 604936 | Mã hóa các receptor tương tự như immunoglobin gắn vào HLA-C |
| *LCE3D/LCE3A* | 1q21 (PSORS4) | 612616, | Mã hóa LCE protein |
| *LCE3C-LCE3B-del* | | 612613 | |
| *DEFB4* | 8p23.1 | 602215 | Mã hóa β-defensin |
| *IL15* | 4q31.2-q32.1 (PSORS9) | | Mã hóa interleukin ảnh hưởng đến việc kích hoạt và gia tăng các tế bào lympho T |
| *IL2, IL21* | 4q27 | 147680, 605384 | Mã hóa interleukin tham gia vào việc phổ biến các tế bào lympho T |
| *IL28RA* | 1p36.11 | 607404 | Mã hóa các tiểu đơn vị α của receptor IL23 |
| *REL* | 2p16.1 | 164910 | Mã hóa các thành viên oncogen của họ các yếu tố sao chép Rel/NFkB |
| *IFIH1* | 2q24.2 | 606951 | Mã hóa interferon-induced helicase |
| *ERAP1* | 5q15 | 606832 | Mã hóa aminopeptidase |
| *NFKBIA* | 14q13.2 | 604495 | Mã hóa protein làm giảm hoạt tính NFkB |
| *TYK2* | 19p13.2 | 176941 | Mã hóa protein tham gia truyền tín hiệu của receptor interferon 1 |
| *PTTG1* | 5q33.3 | 604147 | Tham gia vào sự phổ biến và sự biến đổi tế bào |
| *CSMD1* | 8p23.2 | 608397 | Sản phẩm tham gia kích hoạt bổ sung |
| *GJB2* | 13q12.11 | 121011 | Connexin 26 |
| *SERPINB8* | 18q22.1 | 601697 | Protease inhibitor 8 |
| *ZNF816A* | 19q13.41 | | Mã hóa protein tương tự ZNF313 |
| *NOS2* | 17q11.2 | 163730 | Nitric oxide synthetase |
| *FBXL19* | 16p11.2 | 609085 | Ubiquitin ligase |
| *PSMA6* | 14q13.2 | 602855 | Tiểu đơn vị của proteasome |
| *CARD14* | 17q25.3-qter | 607211 | Kích hoạt NFkB, tham gia vào quá trình apoptosis |

Theo Puig *et al*., 2014.

## CÁC LOCUS GEN NHẠY CẢM VỚI BỆNH VẢY NẾN ĐƯỢC XÁC ĐỊNH BẰNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU HỆ GEN

Các nghiên cứu di truyền gần đây được phát triển dựa trên sự phân tích hàng triệu SNP như các chỉ thị (marker) di truyền, lập bản đồ hệ thống các haplotype ở người và phát triển các nền tảng kiểu gen kích hoạt trong nghiên cứu hệ gen (genome-wide association studies - GWAS). Trong GWAS, hàng ngàn hoặc thậm chí hàng triệu chỉ thị SNP được phân tích ở mỗi cá thể, vì vậy chúng có thể giải thích cho hơn 90% sự thay đổi phổ biến có mặt trong hệ gen người. Với một số lượng lớn chỉ thị được phân tích và với sự ảnh hưởng di truyền ở mức trung bình (tỷ lệ chênh lệch – odds ratio, OR<2), những nghiên cứu di tuyền này đòi hỏi số lượng lớn bệnh nhân và đối chứng.

Trong những năm qua, nhiều gen mới đã được xác định bằng GWAS (Capon *et al*., 2008; Liu *et al*., 2008; de Cid *et al*., 2009; Nair *et al*., 2009; Ellinghaus *et al*., 2010; Huffmeier *et al*., 2010; Strange *et al*., 2010; Stuart *et al*., 2010; Tsoi *et al*., 2012) (Bảng 2).

Tuy nhiên, các gen không hoạt động riêng rẽ mà thông qua mạng lưới phân tử phức tạp và có sự tham gia của nhiều con đường tế bào khác nhau. Tương tự như vậy, sự tương quan của các biến đổi di truyền nhất định với nguy cơ phát triển bệnh có thể được tạo điều kiện bởi nhiều biến đổi khác trong hệ gen. Sự tương tác gen hay sự áp chế gen là các cơ chế di truyền phức tạp, cho đến nay vẫn chưa có nhiều minh chứng về sự hoạt động của các quá trình này ở người. Sự tương tác áp chế gen đã được xác định giữa *MHC* và hai gen có nguy cơ cao là *LCE* và *IL12B* trong quần thể người Trung Quốc (Zheng *et al*., 2011). Khả năng mắc bệnh đã tăng lên 26 lần khi có tương tác giữa alelle nguy cơ *MHC* và *LCE*, trong khi đó khả năng này tăng lên 36 lần khi có tương tác giữa *MHC* và *IL12B* so với những người không mang các alelle nguy cơ.

Cargill *et al*., (2007), nghiên cứu trên một quy mô lớn với hơn 25 nghìn SNP trên hàng ngàn bệnh nhân vảy nến và đối chứng đã xác định được một locus mẫn cảm với bệnh vảy nến trên vùng 5q31.1-q33.1 (*IL12B*) và một locus trên vùng 1p31.3 (*IL23R*). Một số nghiên cứu sau đó cho thấy mối liên hệ của các biến đổi trên hai gen này với bệnh viêm khớp vảy nến (Filer *et al.,* 2008; Ho *et al.,* 2008; Huffmeier *et al.,* 2009). Điều này được khẳng định thêm bởi các nghiên cứu của Duffin *et al.,* (2009) và Bowes *et al.,* (2011) chỉ ra rằng các biến đổi trên gen *IL23R* không chỉ liên quan đến bệnh vảy nến (psoriasis vulgaris) mà còn liên quan đến bệnh viêm khớp vảy nến (psoriasis arthritis).

Các biến đổi trên gen *LCE* được báo cáo là liên quan đến bệnh vảy nến trên quần thể người Đức (Huffmeier *et al.,* 2010). Bowes *et al.,* (2011) xác nhận hai locus trên gen *IL23A* và *TNIP1* có liên quan với bệnh vảy nến ở nhiều quần thể người khác nhau. Nghiên cứu này cũng đưa ra những dẫn chứng về mối liên hệ giữa các gen *TNFAIP3*, *TSC1* và *RF114* với sự mẫn cảm với bệnh vảy nến và viêm khớp vảy nến.

Nghiên cứu GWAS cũng cho thấy sự thay đổi số lượng bản copy (copy number variants – CNV) ở cùng một locus trên nhiễm sắc thể cũng có liên quan đến bệnh vảy nến. CNV này là sự mất đoạn DNA có liên quan chặt với SNP rs4112788 đã được Liu *et al.,* công bố năm 2008. Sự giảm số lượng bản copy của vùng gen *LCE3C* trên bệnh nhân vảy nến so với đối chứng một cách có ý nghĩa thống kê cũng được de Cid *et al.,* (2009) ghi nhận ở bệnh nhân người Tây Ban Nha.

Như vậy, có thể thấy rằng bệnh vảy nến là một bệnh có cơ sở di truyền rất phức tạp. Sự phức tạp này không chỉ là do có nhiều locus gen liên quan mà còn do sự tác động rất đa dạng của các locus này lên sự mẫn cảm cũng như sự biểu hiện của bệnh. Sự phức tạp trong di truyền còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như môi trường, tuổi, giới tính và chủng tộc.

## MỐI QUAN HỆ CỦA CÁC LOCUS GEN NHẠY CẢM VỚI BỆNH VẢY NẾN VÀ CÁC YẾU TỐ KHÁC

### Mối quan hệ của các locus gen với tuổi mắc bệnh và giới tính

Henseler và Christophers (1985) đã chia bệnh vảy nến thành hai loại: loại I, xuất hiện bệnh trước 40 tuổi thường từ 16 đến 22 tuổi, và loại II, xuất hiện bệnh sau 40 tuổi thường từ 57 đến 60 tuổi. Loại I và II có sự biểu hiện lâm sàng với mức độ nghiêm trọng, tần xuất lặp lại, lịch sử gia đình khác nhau (Henseler, Christophers, 1985; Ferrandiz *et al.,* 2002). Biểu hiện lâm sàng khác nhau của loại I và II (loại I biểu hiện bệnh nghiêm trọng hơn loại II) là do sự khác biệt về di truyền. Loại I có số lượng lớn bệnh nhân (chiếm 75% trường hợp mắc bệnh), có lịch sử gia đình và có liên hệ chặt chẽ với alelle *HLA-Cw*0602* trong khi, loại II không có lịch sử gia

đình và không có liên hệ với alelle *HLA-Cw*0602* (Henseler, Christophers, 1985; Guojonsson *et al.,* 2002; Allen *et al.,* 2005). Khi cả bố và mẹ mắc bệnh vảy nến thì 50% con cái của họ có nguy cơ mắc bệnh, nguy cơ này giảm còn 16% khi chỉ có bố hoặc mẹ mắc bệnh. Nghiên cứu của Allen và đồng tác giả (2005) cho thấy alelle *HLA-Cw*0602* có liên quan đến sự mẫn cảm với bệnh ở bệnh nhân có tuổi mắc bệnh sớm nhưng lại không có liên quan ở các bệnh nhân có tuổi mắc bệnh muộn.

Bằng mô hình hồi quy tuyến tính, Lu và đồng tác giả (2013) cho thấy các bệnh nhân vảy nến với hai bản copy của alelle *HLA-Cw*0602* có tuổi mắc bệnh trung bình là 15 tuổi, các bệnh nhân có một bản copy có tuổi mắc bệnh là 21 và các bệnh nhân không mang alelle này có tuổi mắc bệnh là 27. Như vậy, tuổi mắc bệnh của bệnh nhân sẽ giảm đi 6 năm với mỗi bản copy của alelle *HLA-Cw*0602* trong hệ gen.

Bằng phương pháp GWAS, nhiều nghiên cứu trong những năm qua đã xác định được nhiều locus gen mới (Bảng 2). Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng của các locus này lên tuổi mắc bệnh của bệnh nhân chưa được xác định. Theo một số tác giả gen *RNF114* có mối liên hệ với sự mẫn cảm với bệnh vảy nến ở những bệnh nhân có tuổi mắc bệnh dưới 40 tuổi (Capon *et al.,* 2008; Nair *et al.,* 2009; Strange *et al.,* 2010; Stuart *et al.,* 2010; Onoufriadis *et al.,* 2012). Nghiên cứu của Xu và đồng tác giả (2011) trên bệnh nhân người Trung Quốc ở phía Bắc đã cho thấy mối tương quan của alelle *LCE3C-LCE3B-del* phụ thuộc vào tuổi mắc bệnh của bệnh nhân. Nghiên cứu của Lysell và đồng tác giả (2013) về mối liên quan giữa gen *ERAP1* với tuổi mắc bệnh trên bệnh nhân người Thụy Điển cũng chỉ ra rằng mối liên hệ này quan sát được ở những bệnh nhân có tuổi mắc bệnh từ 10 đến 20 tuổi mà không có ở lứa tuổi dưới 10 tuổi.

Nghiên cứu của Lu và đồng tác giả (2013) cho thấy mối liên hệ của 39 biến đổi di truyền với tuổi mắc bệnh của bệnh nhân. Các SNP *rs10484554* và *rs12191877* gần *HLA-C* và SNP *rs17716942* gần *IFIH1* liên quan đến tuổi mắc bệnh với tỷ lệ phát hiện sai <0,05.

Nghiên cứu của Cargill và đồng tác giả (2007) cho thấy bệnh vảy nến ảnh hưởng đến nam và nữ bằng nhau. Tuy nhiên, theo AlShobaili *et al*. (2004) ở Saudi Arabia tỷ lệ mắc bệnh trên nam giới so với nữ giới là khoảng 1,4 : 1 và tuổi mắc bệnh ở nam là 26,9 còn ở nữ là 22,3. Nghiên cứu của Rahman (2005) cho thấy nam giới lại có nguy cơ truyền bệnh rất cao cho con cái so với phụ nữ do khả năng in dấu gen cao.

**Mối quan hệ của các locus gen với chủng tộc**

Bệnh vảy nến ảnh hưởng đến hàng triệu người trên thế giới và được tìm thấy ở tất cả các quần thể người, tuy nhiên tần xuất thấp hơn ở người Châu Á, Châu Phi, người Mỹ gốc Phi, người Úc, người Lapp Na Uy, người Alaska (Christophers, 2001; Raychaudhuri, Farber, 2001; Lebwohl, 2003; Gelfand *et al.,* 2005). Bệnh xảy ra trên khoảng 125 triệu người Châu Âu, Mỹ và Nhật Bản (Langley *et al.,* 2005).

Các chủng tộc người khác nhau có tần xuất mắc bệnh khác nhau và mang các yếu tố nguy cơ di truyền cũng khác nhau. Nhiều locus liên quan đến bệnh vảy nến và viêm khớp vảy nến ở quần thể người Châu Á và Châu Âu đã được xác định bằng GWAS (Nair *et al.,* 2009; Ellinghaus *et al.,* 2010; Strange *et al.,* 2010; Stuart *et al.,* 2010; Sun *et al.,* 2010). Tuy nhiên, ở một số locus gen lại cho sự khác nhau như nghiên cứu của Orru *et al.,* (2002) chỉ ra mối liên hệ của gen *CDSN* với bệnh vảy nến và nghiên cứu của Ameen *et al.,* (2003) cho thấy sự liên quan của gen *CDSN* với bệnh vảy nến ở bệnh nhân người da trắng nhưng không có mối liên quan với các bệnh nhân người Nhật Bản. Nghiên cứu khác cho thấy không có mối liên quan của gen *CDSN* với các bệnh nhân người Nhật Bản (Hui *et al.,* 2002), Thái Lan (Romphruk *et al.,* 2003), Trung Quốc (Chang *et al.,* 2003).

Tương tự như vậy, mối tương quan của SNP *LCE3C-LCE3B-del* đã được chứng minh ở nhóm bệnh nhân viêm khớp vảy nến người Tây Ban Nha, Mỹ, Ý, Netherland (de Cid *et al.,* 2009), người Anh (Bowes *et al*., 2010), nhưng lại không có tương quan ở bệnh nhân người Đức (Huffmeier *et al.,* 2010). Trong trường hợp này, kiểu hình dị hợp tử trong mỗi quần thể và số lượng nhỏ bệnh nhân có thể giải thích cho sự khác biệt này.

## MỐI QUAN HỆ CỦA BỆNH VẢY NẾN VÀ CÁC BỆNH KHÁC

Bệnh nhân mắc bệnh vảy nến có nguy cơ cao mắc các bệnh khác do có chung các con đường di truyền, có chung cơ chế miễn dịch, các độc tính trong quá trình điều trị và gánh nặng tâm lý của bệnh. Bệnh nhân vảy nến có tần xuất cao mắc các bệnh viêm đường ruột, đặc biệt là bệnh Crohn (Karason *et al.,* 2003). Nguyên nhân có thể là do hai bệnh này có chung locus gen *PRORS8* trên NST16q và có điều kiện trung gian là Th-1, được đặc trưng

bởi nồng độ cao của các cytokine tiền viêm TNF-α. Sự viêm Th-1 cũng liên quan đến sinh bệnh học của một nhóm các bệnh như kháng insuline, xơ vữa động mạch, huyết khối, với tần xuất bắt gặp nhiều hơn ở các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến (Gottlieb *et al.,* 2008). Bệnh nhân vảy nến cũng có nguy cơ cao mắc các bệnh rối loạn trao đổi chất đặc biệt là bệnh tiểu đường (Mallbris *et al.,* 2006; Sommer *et al.,* 2006; Chen *et al.,* 2008; Cohen *et al.,* 2008). Nguyên nhân là do cơ chế sinh lý bệnh chung của viêm thấp cấp mãn tính. Nghiên cứu trên bệnh nhân vảy nến người Ý cho thấy các bệnh nhân có cân nặng cao, tuổi mắc bệnh dưới 30 tuổi có nguy cơ cao mắc bệnh béo phì hơn 1,6 đến 1,9 lần (Naldi *et al.,* 2005). Các sản phẩm trung gian gây viêm là adiponectin, leptin, resistin, TNF-α, interleukin 6, monocyte chemoattractant protein 1. Đây là các sản phẩm được cho là cung cấp một liên kết quan trọng giữa bệnh béo phì, kháng insuline và bệnh vảy nến. Tần xuất các bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường và rối loạn trao đổi chất cũng tăng lên ở các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến (Neimann *et al.,* 2006; Sommer *et al.,* 2006; Chen *et al.,* 2008; Cohen *et al.,* 2008; Armesto *et al.,* 2012). Các bệnh nhân không có tiểu sử gia đình và có tuổi mắc bệnh vảy nến muộn có nguy cơ cao hơn mắc các bệnh tiểu đường (Armesto *et al.,* 2012). Trái lại, trong nghiên cứu của Gelfand *et al.,* (2006) lại cho thấy rằng các bệnh nhân có biểu hiện bệnh nặng thường không có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường type 2. Khả năng liên hệ giữa bệnh vảy nến và tiểu đường type 2 không được xác định nhưng có những số liệu cho thấy sự viêm mãn tính trong bệnh vảy nến có thể mở đường cho sự phát triển của bệnh kháng insuline và bệnh tiểu đường. Gisondi *et al.,* (2007) cũng cho thấy các bệnh nhân vảy nến có nguy cơ cao với bệnh rối loạn trao đổi chất.

Bệnh vảy nến cũng làm tăng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch, tăng huyết áp. Homocysteine máu của bệnh nhân mắc bệnh vảy nến có thể trực tiếp liên quan đến việc thiếu folat và homocysteine là yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh tim mạch, nó giải thích cho việc bệnh nhân mắc bệnh vảy nến có thể tăng nguy cơ mắc bệnh tim. Nghiên cứu trên bệnh nhân người Anh cho thấy các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch có liên hệ chặt chẽ với bệnh nhân vảy nến thể nặng hơn so với thể nhẹ (Neimann *et al.,* 2006). Ludwig *et al.,* (2006) cũng chứng minh rằng tần xuất và mức độ nghiêm trọng của bệnh động mạch vành tăng cao ở bệnh nhân mắc bệnh vảy nến thể nặng. Gelfand *et al.,* (2006) cũng chứng minh sự liên hệ của bệnh vảy nến và bệnh nhồi máu cơ tim. Nguy cơ này tăng lên ở những bệnh nhân trẻ tuổi mắc bệnh vảy nến thể nặng. Những dẫn liệu này cũng cho thấy, vảy nến có thể là chỉ thị cho việc tăng nguy cơ bệnh nhồi máu cơ tim đặc biệt ở bệnh nhân trẻ tuổi. Nghiên cứu của Fernandez–Torres *et al.,* (2013) không cho thấy mối liên hệ giữa mức độ và thời gian mắc bệnh vảy nến với nguy cơ mắc bệnh tim, tuy nhiên lại cho thấy sự phức tạp của mối quan hệ này.

Bên cạnh đó, bệnh vảy nến còn có liên quan đến bệnh rối loạn giấc ngủ. Báo cáo của Gupta *et al.,* (2016) đã tổng hợp kết quả của 33 nghiên cứu về mối liên hệ giữa bệnh vảy nến và bệnh rối loạn giấc ngủ. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng tỷ lệ người mắc hiện tượng khó thở khi ngủ lên 36 – 81,8% ở các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến so với tỷ lệ 2 – 4% ở người bình thường. Báo cáo cũng cho thấy có sự gia tăng tỷ lệ người mắc hội chứng chân bồn chồn lên 15,1 – 18% ở các bệnh nhân mắc bệnh vảy nến so với 5 – 10% ở các bệnh nhân người Châu Âu và Nam Mỹ. Đánh giá chung với nhiều tiêu chí nghiên cứu dẫn đến sự mất ngủ được sử dụng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh vảy nến bị mất ngủ là 5,9 – 44,8%. Tỷ lệ này là khá cao so với tỷ lệ mắc chứng bệnh mất ngủ kinh niên là 10% và người mắc chứng mất ngủ thoáng qua là 30 – 35% ở người bình thường.

## KẾT LUẬN

Cho đến nay, bằng phương pháp nghiên cứu truyền thống và GWAS đã xác định được 13 locus gen và rất nhiều gen liên quan đến bệnh vảy nến. Trong số các locus gen liên quan, locus gen *PSORS1* vẫn được coi là có ảnh hưởng chính lên sự mẫn cảm với bệnh. Vai trò của các locus gen khác cũng được xác định nhưng còn nhiều điểm chưa được sáng tỏ. Các locus gen này ảnh hưởng lên thời gian phát bệnh, mức độ biểu hiện bệnh, cũng như nguy cơ mắc các bệnh khác là rất khác nhau và thay đổi ở các chủng tộc người khác nhau. Vì vậy, vẫn cần có những nghiên cứu kỹ hơn về vai trò của từng gen đối với bệnh vảy nến.

**Lời cảm ơn:** *Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp cơ sở Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.*

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, Burden AD, Griffiths CE, Trembath RC, Barker JN (2005) The major psoriasis susceptibility

locus *PSORS1* is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol* 124(1): 103–106.

AlShobaili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, Khalil A, Settin A, Barrimah I (2010) Genetic background of psoriasis. *Int J Health Sci* 4(1): 23–29.

Ameen M, Allen MH, Fisher SA, Lewis CM, Cuthbert A, Kondeatis E, Vaughan RW, Murakami H, Nakagawa H, Barker JN (2005) Corneodesmosin (CDSN) gene association with psoriasis vulgaris in Caucasian but not in Japanese populations. *Clin Exp Dermatol* 30: 414–418.

Armesto S, Santos-Juanes J, Galache-Osuna C, Martinez-Camblor P, Coto E, Coto-Segura P (2012) Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population. *Australas J Dermatol* 53: 128–130.

Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ (2013) Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 68: 654–662.

Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R, Lokki M, Suomela S, Snellman E, Saarialho-Kere U, Kere J (2000) A candidate gene for psoriasis near *HLA-C, HCR* (*Pg8*) is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet* 9: 1533–1542.

Asumalahti K, Veal C, Laitinen T, Suomela S, AllenM, Elomaa O, Moser M, de Cid R, Ripatti S, Vorechovsky I, Marcusson JA, Nakagawa H, Lazaro C, Estivill X, Capon F, Novelli G, Saarialho-Kere U, Barker J, Trembath R, Kere J (2002) Coding haplotype analysis supports HCR as the putative susceptibility gene for psoriasis at the MHC PSORS1 locus. *Hum Mol Genet* 11: 589–597.

Azfar RS and Gelfand JM (2008) Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 20: 416–422.

Bowcock AM, Cookson WO (2004) The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 13(1): 43–55.

Bowes J, Flynn E, Ho P, Aly B, Morgan AW, Mazo-Ortega H, Coates L, McManus R, Ryan AW, Kane D, Korendowych E, McHugh N, FitzGerald O, Packham J, Bruce IN, Barton A (2010) Variants in linkage disequilibrium with the late cornified envelope gene cluster deletion are associated with susceptibility to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 69: 2199–2203.

Bowes J, Eyre S, Flynn E, Ho P, Salah S, Warren RB, Marzo-Ortega H, Coates L, McManus R, Ryan AW, Kane D, Korendowych E, McHugh N, FitzGerald O, Packham J, Morgan AW, Griffiths CEM, Bruce IN, Worthington J, Barton A (2011) Evidence to support *IL-13* as a risk locus for psoriatic arthritis but not psoriasis vulgaris. *Ann Rheum Dis* 70: 1016–1019.

Bowes J, Orozco G, Flynn E, Ho P, Brier R, Marzo-Ortega H, Coates L, McManus R, W Ryan A, Kane D, Korendowych E, McHugh N, FitzGerald O, Packham J, Morgan AW, Bruce IN, Barton A (2011) Confirmation of *TNIP1* and *IL23A* as susceptibility loci for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 70: 1641–1644.

Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R (2002) Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 118: 745–751.

Capon F, Bijlmakers MJ, Wolf N, Quaranta M, Huffmeier U, Allen M, Timms K, Abkevich V, Gutin A, Smith R, Warren RB, Young HS, Worthington J, Burden AD, Griffiths CE, Hayday A, Nestle FO, Reis A, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC (2008) Identification of *ZNF313/RNF114* as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 17(13): 1938–1945.

Capon F, Burden AD, Trembath RC, Barker JN (2012) Psoriasis and other complex trait dermatoses: from Loci to functional pathways. *J Invest Dermatol* 132: 915–922.

Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, Matsunami N, Ardlie KG, Civello D, Catanese JJ, Leong DU, Panko JM, McAllister LB, Hansen CB, Papenfuss J, Prescott SM, White TJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB (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: 273–390.

Chang YT, Tsai SF, Lee DD, Shiao YM, Huang CY, Liu HN,Wang WJ, Wong CK (2003) A study of candidate genes for psoriasis near HLA-C in Chinese patients with psoriasis. Br *J Dermatol* 148: 418–423.

Chang YT, Tsai SF, Lin MW, Liu HN, Lee DD, Shiao YM, Chin PJ, Wang WJ (2003) SPR1 gene near HLA-C is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene. *Exp Dermatol* 12: 307–314.

Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, Chen CM (2008) Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 144: 1571–1575.

Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B (2012) Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 304: 119–125.

Christophers E (2001) Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 26: 314–320.

de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PLJM, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, Giardina E, Stuart PE, Nair R, Helms C, Escaramis G, Ballana E, Martin-Ezquerra G, den Heijer M, Kamsteeg M, Joosten I, Eichler EE, Lazaro C, Pujol RM, Armengol L, Abecasis G, Elder JT, Novelli G, Armour JAL, Kwok P, Bowcock A, Schalkwijk J, Estivill X (2009) Deletion of the late cornified envelope *LCE3B* and *LCE3C* genes as a susceptibility factor for psoriasis.

*Nature Genetics* 41(2): 211–215.

Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J (2008) Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 216: 152–155.

Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof P, Stahle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG (2010) Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 130: 1785–1796.

Duffin KC, Freeny IC, Schrodi SJ, Wong B, Feng BJ, Soltani-Arabshahi R, Rakkhit T, Goldgar DE, Krueger GG (2009) Association between *IL13* polymorphisms and psoriatic arthritis is modified by smoking. *J Invest Dermatol* 129: 2777–2783.

Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, Nair RP, Debrus S, Raelson JV, Belouchi M, Fournier H, Reinhard C, Ding J, Li Y, Tejasvi T, Gudjonsson J, Stoll SW, Voorhees JJ, Lambert S, Weidinger S, Eberlein B, Kunz M, Rahman P, Gladman DD, Gieger C, Wichmann HE, Karlsen TH, Mayr G, Albrecht M, Kabelitz D, Mrowietz U, Abecasis GR, Elder JT, Schreiber S, Weichenthal M, Franke A (2010) Genome-wide asociation study identifies a psoriasis susceptibility locus at *TRAF3IP2*. *Nature Genetics* 42(11): 991–995.

Enerback C, Martinsson T, Inerot A, Wahlstrom J, Eulund F, Yhr M, Swanbeck G (1997) Evidence that *HLA-Cw6* determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venereol* 77: 273–276.

Fernandez-Torres, Pita-Fernandez, Fonseca E (2013) Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27(12): 1566-1570.

Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V, Bordas X, Smandıa JA (2002) Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study fromSpain. *J Am Acad Dermatol* 46(6): 867–873.

Filer C, Ho P, Smith RL, Griffiths C, Young HS, Worthington J, Bruce IN, Barton A (2008) Investigation of association of the *IL12B* and *IL23R* genes with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 58: 3705–3709.

Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J, Rolstad T, Margolis DJ (2005) The prevalellece of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 52(1): 23–26.

Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB (2006) Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 296: 1735–1741.

Gladman DD (1994) Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 8: 379–394.

Gisondi P, Tessari A, Conti S, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G (2007) Prevalellece of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 157: 68–73.

Gottlieb AB, Chao C, Dann F (2008) Psoriasis comorbidities. *J Dermatol Treat* 19: 5–21.

Griffiths CE and Barker JN (2007) Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 370: 263–271.

Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, Runarsdottir EH, Gulcher JR, Stefansson K, Valdimarsson H (2002) HLACw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 118(2): 362–365.

Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, Gulcher J, Stefansson K, Valdimarsson H (2003) Psoriasis patients who are homozygous for the *HLA-Cw*0602* allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 148: 233–235.

Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK (2016) Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 29: 63–75.

Henseler T and Christophers E (1985) Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 13(3): 450–456.

Ho PY, Barton A, Worthington J, Plant D, Griffiths CE, Young HS, Bradburn P, Thomson W, Silman AJ, Bruce IN (2008) Investigating the role of the *HLACw*06* and *HLA-DRB1* genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 67: 677–682.

Holm SJ, Carlen LM, Mallbris L, Stahle-Backdahl M, O'Brien KP (2003) Polymorphisms in the *SEEK1* and *SPR1* genes on 6p21.3 associate with psoriasis in the Swedish population. *Exp Dermatol* 12: 435–444.

Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, Khodiyar VK, Lush MJ, Povey S, Talbot CC, Jr, Wright MW, Wain HM, Trowsdale J, Ziegler A, Beck S (2004) Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* 5: 889–899.

Huffmeier U, Lascorz J, Bohm B, Lohmann J, Wendler J, Mossner R, Reich K, Traupe H, Kurrat W, Burkhardt H, Reis A (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.

Huffmeier U, Estivill X, Riveira-Munoz E, Traupe H, Wendler J, Lohmann J, Bohm B, Burkhardt H, Reis A (2010) Deletion of *LCE3C* and *LCE3B* genes at *PSORS4* does not contribute to susceptibility to psoriatic arthritis in German patients. *Ann Rheum Dis* 69: 876–878.

Huffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Korendowych E, Juneblad K, Apel M, McManus R, Ho P, Bruce IN, Ryan AW, Behrens F, Lascorz J, Bohm B, Traupe H, Lohmann J, Gieger C, Wichmann HE, Herold C, Steffens M, Klareskog L, Wienker TF, Fitzgerald O, Alelleius GM, McHugh NJ, Novelli G, Burkhardt H, Barton A, Reis A (2010) Common variants at *TRAF3IP2* are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. Nat Genet 42(11): 996–999.

Hui J, Oka A, Tamiya G, Tomizawa M, Kulski JK, Penhale WJ, Tay GK, Iizuka M, Ozawa A, Inoko H (2002) Corneodesmosin DNA polymorphisms in MHC haplotypes and Japanese patients with psoriasis. *Tissue Antigens* 60: 77–83.

Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH, Jonsson HH, Gudbjartsson DF, Frigge ML, Kong A, Stefansson K, Valdimarsson H, Gulcher JR (2003) A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting. *Am J Hum Genet* 72(1): 125–131.

Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE (2005) Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 64(2) doi: 10.1136/ard.2004.033217.

Lebwohl M (2003) Psoriasis. *Lancet* 361: 1197–1204.

Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, Wise C, Miner A, Malloy MJ, Pullinger CR, Kane JP, Saccone S, Worthington J, Bruce I, Kwok PY, Menter A, Krueger J, Barton A, Saccone NL, Bowcock AM (2008) A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* 4(3) Article ID e1000041

Lu Y, Kane S, Chen H, Leon A, Levin E, Nguyen T, Debbaneh M, Millsop JW, Gupta R, Huynh M, Butler D, Cordoro K, Liao W (2013) The role of 39 psoriasis risk variants on age of psoriasis onset. *ISRN Dermatology*. http://dx.doi.org/10.1155/2013/203941

Ludwig RHC, Rostock A, Ochsendorf F (2006) Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 156(2): 271–276.

Lysell J, Padyukov L, Kockum I, Nikamo P, Stahle M (2013) Genetic association with *ERAP1* in psoriasis is confined to disease onset after puberty and not dependent on *HLA-C*06*. *J Invest Dermatol* 133: 411–417.

Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M (2006) Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 54: 614–621.

Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh W (1997) *HLA-CW*0602* is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriasis. *J Invest Dermatol* 109: 183–186.

Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM (2010). Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 31: 1000–1006.

Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, Northington R, Fuiman J, Bananis E, Boggs R, Alvarez D (2013) Prevalellece of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol* 69: 729–735.

Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, Weichenthal M, Abecasis GR, Lim HW, Christophers E, Voorhees JJ, Elder JT (2006) Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 78: 827–851.

Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, Gudjonsson JE, Li Y, Tejasvi T, Feng BJ, Ruether A, Schreiber S, Weichenthal M, Gladman D, Rahman P, Schrodi SJ, Prahalad S, Guthery SL, Fischer J, Liao W, Kwok PY, Menter A, Lathrop GM, Wise CA, Begovich AB, Voorhees JJ, Elder JT, Krueger GG, Bowcock AM, Abecasis GR (2009) Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 41(2): 199–204.

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J (2009) Psoriasis. *N Engl J Med* 361: 496–509.

Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, Bruni PL, Ingordo V, Lo Scocco G, Solaroli C, Schena D, Barba A, Di Landro A, Pezzarossa E, Arcangeli F, Gianni C, Betti R, Carli P, Farris A, Barabino GF, La Vecchia C (2005) Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 125: 61–67.

Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB (2006) Prevalellece of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 55(5): 829–835.

Nijsten T, Stern RS (2012) How epidemiology has contributed to a better understanding of skin disease. *J Invest Dermatol* 132: 994–1002.

O'Brien KP, Holm SJ, Nilsson S, Carlen L, Rosenmuller T, Enerback C, Inerot A, Stahle-Backdahl M (2001) The *HCR* gene on 6p21 is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 116: 750–754.

Onoufriadis A, Simpson MA, Burden AD, Barker JN, Trembath RC, Capon F (2012) Identification of rare, disease-associated variants in the promoter region of the *RNF114* psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 132: 1297–1299.

Orru S, Giuressi E, CasulaM, Loizedda A, Murru R, Mulargia M, Masala MV, Cerimele D, Zucca M, Aste N, Biggio P, Carcassi C, Contu L (2002) Psoriasis is associated with a SNP haplotype of the corneodesmosin gene (*CDSN*). *Tissue Antigens* 60: 292–298.

Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, Aubin F, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP (2010) Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24: 23–30.

Puig L, Julia A, Marsal S (2014) The Pathogenesis and Genetics of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 105(6): 535–545.

Rahman PEJ (2005) Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2): ii37–ii39.

Raychaudhuri SP, Farber EM (2001) The prevalellece of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 16–17.

Roberson ED, Bowcock AM (2010) Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet* 26: 415–423.

Romphruk AV, Oka A, Romphruk A, Tomizawa M, Choonhakarn C, Naruse TK, Puapairoj C, Tamiya G, Leelayuwat C, Inoko H (2003) Corneodesmosin gene: no evidence for *PSORS 1* gene in North-eastern Thai psoriasis patients. *Tissue Antigens* 62: 217–224.

Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH (2013) Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 133: 2340–2346.

Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M (2006) Increased prevalellece of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 298: 321–328.

Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, Barton A, Band G, Bellenguez C, Bergboer JG, Blackwell JM, Bramon E, Bumpstead SJ, Casas JP, Cork MJ, Corvin A, Deloukas P, Dilthey A, Duncanson A, Edkins S, Estivill X, Fitzgerald O, Freeman C, Giardina E, Gray E, Hofer A, Hüffmeier U, Hunt SE, Irvine AD, Jankowski J, Kirby B, Langford C, Lascorz J, Leman J, Leslie S, Mallbris L, Markus HS, Mathew CG, McLean WH, McManus R, Mössner R, Moutsianas L, Naluai AT, Nestle FO, Novelli G, Onoufriadis A, Palmer CN, Perricone C, Pirinen M, Plomin R, Potter SC, Pujol RM, Rautanen A, Riveira-Munoz E, Ryan AW, Salmhofer W, Samuelsson L, Sawcer SJ, Schalkwijk J, Smith CH, Stahle M, Su Z, Tazi-Ahnini R, Traupe H, Viswanathan AC, Warren RB, Weger W, Wolk K, Wood N, Worthington J, Young HS, Zeeuwen PL, Hayday A, Burden AD, Griffiths CE, Kere J, Reis A, McVean G, Evans DM, Brown MA, Barker JN, Peltonen L, Donnelly P, Trembath RC. (2010) A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between *HLA-C* and *ERAP1*. *Nat Genet* 42(11): 985–990.

Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, Ding J, Tejasvi T, Gudjonsson JE, Li Y, Weidinger S, Eberlein B, Gieger C, Wichmann HE, Kunz M, Ike R, Krueger GG, Bowcock AM, Mrowietz U, Lim HW, Voorhees JJ, Abecasis GR, Weichenthal M, Franke A, Rahman P, Gladman DD, Elder JT (2010) Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 42(11): 1000–1004.

Sun LD, Cheng H, Wang ZX, Zhang AP, Wang PG, Xu JH, Zhu QX, Zhou HS, Ellinghaus E, Zhang FR, Pu XM, Yang XQ, Zhang JZ, Xu AE, Wu RN, Xu LM, Peng L, Helms CA, Ren YQ, Zhang C, Zhang SM, Nair RP, Wang HY, Lin GS, Stuart PE, Fan X, Chen G, Tejasvi T, Li P, Zhu J, Li ZM, Ge HM, Weichenthal M, Ye WZ, Zhang C, Shen SK, Yang BQ, Sun YY, Li SS, Lin Y, Jiang JH, Li CT, Chen RX, Cheng J, Jiang X, Zhang P, Song WM, Tang J, Zhang HQ, Sun L, Cui J, Zhang LJ, Tang B, Huang F, Qin Q, Pei XP, Zhou AM, Shao LM, Liu JL, Zhang FY, Du WD, Franke A, Bowcock AM, Elder JT, Liu JJ, Yang S, Zhang XJ (2010) A ssociation analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet* 42: 1005–1009.

Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, Ding J, Li Y, Tejasvi T, Gudjonsson JE, Kang HM, Allen MH, McManus R, Novelli G, Samuelsson L, Schalkwijk J, Stahle M, Burden AD, Smith CH, Cork MJ, Estivill X, Bowcock AM, Krueger GG, Weger W, Worthington J, Tazi-Ahnini R, Nestle FO, Hayday A, Hoffmann P, Winkelmann J, Wijmenga C, Langford C, Edkins S, Andrews R, Blackburn H, Strange A, Band G, Pearson RD, Vukcevic D, Spencer CC, Deloukas P, Mrowietz U, Schreiber S, Weidinger S, Koks S, Kingo K, Esko T, Metspalu A, Lim HW, Voorhees JJ, Weichenthal M, Wichmann HE, Chandran V, Rosen CF, Rahman P, Gladman DD, Griffiths CE, Reis A, Kere J, Nair RP, Franke A, Barker JN, Abecasis GR, Elder JT, Trembath RC (2012) Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Na Genet* 44(12): 1341–1348.

Xu L, Li Y, Zhang X, Sun H, Sun D, Jia X, Shen C, Zhou J, Ji G, Liu P, Guan R, Yu Y, Jin Y, Bai J, Sun D, Yu J, Fu S (2011) Deletion of *LCE3C* and *LCE3B* genes is associated with psoriasis in a northern Chinese population. *Br J Dermatol* 165: 882–887.

Zheng HF, Zuo XB, Lu WS, Li Y, Cheng H, Zhu KJ, Yin XY, Zhang C, Ren YQ, Wang WJ, Sun LD, Cui Y, Yang S, Zhang FY, Zhang XJ (2011) Variants in *MHC*, *LCE* and *IL12B* have epistatic effects on psoriasis risk in Chinese population. *J Dermatol Sci* 61: 124–128.

*Tạp chí Công nghệ Sinh học* **14**(2): 197-207, 2016

# THE GENETIC BASIS OF PSORIASIS

**Nguyen Thi Kim Lien, Nguyen Huy Hoang**✉

*Insititute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology*

SUMMARY

Psoriasis is a chronic dermatitis disease. Although the disease is not dangerous but it affects patients's life in many aspects and involving a large number of people in the world. Besides that, psoriasis related to many other diseases such as metabolic disorder, diabetes, cardiovascular disease or can develop into servere arthritis and psoriasis arthritis leading to joint deformities. *HLAC* gene located on chromosome 6 (locus *PSORS1*) is known to have an important role in the susceptibility of disease. Besides, investigations showed that psoriasis is controlled by many loci and genes. By using traditional methods and genome wide association studies (GWAS) have been identified 13 loci and many genes involved of disease. However, the role of each locus and gene influence to the susceptibility of disease, presentation of disease, time onset and the links with other diseases have not yet been defined clearly. Among the relevant loci, the *PSORS1* locus still considered the main influence on the susceptibility of disease. Noteworthy, the factors of age, gender and race have influences to the disease manifestation of different loci. The studies also provides evidences of the relation of proriasis and increasing risk cardiovascular, hypertension, diabetes and other diseases. So that, by understanding the genetic basis of the disease, the doctors and patients can get orientation in prevention, treatment and minimizing the impact of the disease. In this article, we give a clearer view of the genetic basis of psoriasis.

***Keywords*****:** *Psoriasis, genetic basic, susceptibility, the links with other disease*

✉ *Author for correspondence:* E-mail*:* nhhoang@igr.ac.vn