

# Učestalost haplotipskih sveza HLA-DRB1-DQA1-DQB1 u psorijatičara s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom psorijaze

## Frequency of HLA-DRB1-DQA1-DQB1 haplotypes in psoriatics with positive and negative family history

Marija Kaštelan<sup>1\*</sup>, Larisa Prpić Massari<sup>1</sup>, Ines Brajac<sup>1</sup>, Sandra Peternel<sup>1</sup>, Esmā Čečuk Jeličić<sup>2</sup>, Zorana Grubić<sup>2</sup>, Andrija Kaštelan<sup>2</sup>

**Sažetak. Cilj:** Istražiti učestalost haplotipskih sveza HLA-DRB1-DQA1-DQB1 te produženog haplotipa Cw\*0602-B57-DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 u pacijenata s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom psorijaze. **Ispitanici i metode:** Istraživanje povezanosti gena sustava HLA razreda I i II sa psorijazom obuhvatilo je 118 nesrodnih pacijenata s vulgarnom psorijazom. Učestalost haplotipskih sveza ispitana je serološki i metodom hibridizacije specifičnim probama. **Rezultati:** Utvrđena je povišena učestalost haplotipa DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 i DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0303 u psorijatičara s pozitivnom obiteljskom anamnezom te također produženog haplotipa Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0201 ( $P = 0,004$ ). U psorijatičara s negativnom obiteljskom anamnezom učestalost produženog haplotipa gotovo je ista kao u kontrolnoj skupini. **Zaključak:** Rezultati istraživanja ukazuju na jaču i značajniju povezanost s podložnim haplotipovima HLA za pacijente s pozitivnom obiteljskom anamnezom psorijaze, stoga upućuju na značajnu ulogu gena sustava HLA u nasljeđivanju psorijaze.

**Ključne riječi:** HLA geni; HLA haplotip; psorijaza

**Abstract. Aim:** To analyze the distribution of HLA-DRB1-DQA1-DQB1 haplotypes as well as the extended haplotype Cw\*0602-B57-DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 in patients with positive and negative family history of psoriasis. **Patients and methods:** The association of HLA genes classes I and II with psoriasis has been studied in 118 patients with chronic stable psoriasis. The frequency of HLA haplotypes was analyzed by means of serology and hybridization with specific oligonucleotide probes. **Results:** The group with positive family history showed a significant association with DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 and DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0303 as well as with the extended haplotype Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0201 ( $P = 0,004$ ). The frequency of extended haplotype in the group with negative family history was similar to the control group. **Conclusion:** Psoriatics with positive family history show stronger association with susceptible HLA haplotypes, thus stressing the role of HLA genes in psoriasis inheritance.

**Key words:** HLA genes; HLA haplotype; psoriasis

<sup>1</sup>Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

<sup>2</sup>Centar za tipizaciju tkiva, Klinički bolnički centar Zagreb

Primljeno: 16. 1. 2015.

Prihvaćeno: 11. 2. 2015.

\*Dopisni autor:

Prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.,  
Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,  
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka,  
e-mail: marijakastelan@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest obilježena ubrzanom proliferacijom epidermisa posredovanom T-stanicama<sup>1</sup>. Etiopatogeneza bolesti nije u cijelosti poznata, međutim, pretpostavlja se da psorijaza nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika<sup>2</sup>. Nasljeđivanje psorijaze je poligeno, a sustav HLA (engl. *human leukocyte antigen*) nedvojbeno je jedan od važnijih, ako ne i najvažniji genetski čimbenik u razvoju

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest obilježena ubrzanom proliferacijom epidermisa posredovanom T-stanicama. Etiopatogeneza bolesti nije u cijelosti poznata, no pretpostavlja se da psorijaza nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika. Nasljeđivanje psorijaze je poligeno, a sustav HLA nedvojbeno je jedan od važnijih, ako ne i najvažniji genetski čimbenik u razvoju psorijaze.

psorijaze<sup>3</sup>. Na temelju ispitivanja haplotipova HLA u obiteljima s više bolesnih osoba pretpostavljeno je da su najmanje jedan, a možda i više HLA-udruženih gena uključeni u nastanak psorijaze<sup>4</sup>. Danas važeća teorija predmnijeva primarnu ulogu alela HLA-Cw\*0602 u nastanku psorijaze, što smo u ranijim radovima utvrdili i u hrvatskoj populaciji<sup>5-7</sup>. Uslijed neravnoteže udruživanja unutar MHC-a (od engl. *Major histocompatibility complex* – MHC) regije, alel HLA-Cw\*0602 se udružuje s B57, DRB1\*0701, DQA1\*0201 i DQB1\*0201 ili DQB1\*0303 alelom, čineći produženi haplotip podložnosti psorijazi u bijeloj rasi EH-57,1 (Cw\*0602-B57-DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0303)<sup>8</sup>. Nova istraživanja upućuju na ključnu ulogu EH-57,1 haplotipa u nasljeđivanju psorijaze, napose tipa I bolesti koji se javlja u ranijoj životnoj dobi uz pozitivnu obiteljsku anamnezu<sup>9</sup>. Budući da je poznato da se psorijaza češće javlja u pojedinim obiteljima, cilj je ovog istraživanja bio utvrditi učestalost haplotipskih sveza HLA-DRB1-DQA1-DQB1 te produženog haplotipa Cw\*0602-B57-DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 u pacijenata s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom psorijaze.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje povezanosti gena sustava HLA razreda I i II sa psorijazom obuhvatilo je 118 nesrodnih pacijenata s vulgarnom psorijazom liječenih na Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Rijeka od 1997. do 1999. godine. Među pacijentima su bile 42 žene i 76 muškaraca, srednje životne dobi od 45,08 godina (raspon: od 16 do 76 godina). Dijagnoza je u svih pacijenata postavljena na temelju anamneze, kliničke slike, a u nekim slučajevima i histološkom pretragom bioptata promijenjene kože. Na temelju anamnestičkih podataka pacijenti su podijeljeni u dvije skupine: 58 psorijatičara s anamnestičkim podatkom o nazočnosti bolesti kod bližeg člana obitelji (otac, majka, braća, prvi rođaci) čine skupinu s pozitivnom obiteljskom anamnezom psorijaze (u daljnjem tekstu Psorijaza+ ili P+), a 60 psorijatičara bez anamnestičkih podataka o bolesti u obitelji čine skupinu s negativnom obiteljskom anamnezom psorijaze (u daljnjem tekstu Psorijaza– ili P–). U kontrolnoj skupini bilo je 139 nesrodnih zdravih osoba<sup>10,11</sup>.

Antigeni HLA-B određeni su testom mikrolimfocitotoksičnosti (MLCT)<sup>12</sup>. Geni sustava HLA razreda I lokusa C određeni su metodom ARMS-PCR (engl. *Amplification Refractory Mutation System – Polymerase Chain reaction*)<sup>13</sup>. Geni HLA razreda II određeni su metodom PCR-SSOP (engl. *Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotide Probe*)<sup>14</sup>. Za svaki od ispitivanih lokusa HLA razreda II korišteni su različiti setovi proba prema protokolu XI. međunarodnog radnog sastanka (XI International Histocompatibility Workshop)<sup>15</sup>. Tipizacija gena razreda I i II sustava HLA provedena je u Centru za tipizaciju tkiva KBC-a Zagreb. Istraživanje je odobri- lo Povjerenstvo za etička pitanja Medicinskog fakulteta i Povjerenstvo za etička pitanja KBC-a Rijeka.

### Statistika

Učestalost pojavljivanja pojedinih alela (haplotipova) u ispitivanim skupinama izračunata je iz omjera broja otkrivenih alela i ukupnog broja ispitivanih alela. Uspoređivanje učestalosti alela i statistička značajnost otkrivenih razlika između skupine pacijenata i zdrave kontrole određena je  $\chi^2$  testom Fisherovim egzaktnim testom. *P* vrijednost korigirana je po Yatesu ukupnim brojem alela nađenim na pojedinom lokusu. Razina statističke značajnosti određena je vrijednošću  $P < 0,05$ .

## REZULTATI

**Učestalost haplotipskih sveza HLA-DRB1-DQA1-DQB1 u psorijatičara s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom psorijaze**

Učestalost trilokusnih haplotipskih sveza DRB1-DQA1-DQB1 u psorijatičara s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom prikazana je u tablici 1. U pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom otkrivena su 23 različita haplotipa,

od kojih 5 samo jedanput. U psorijatičara s negativnom obiteljskom anamnezom nađena je 31 različita haplotipska sveza, od čega ih je 16 otkriveno samo jedanput. U obje je skupine najčešći haplotip DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0201 nazočan u oko 19 % pacijenata. Odstupanje nije statistički značajno.

U skupini s pozitivnom obiteljskom anamnezom po zastupljenosti slijedi sveza DRB1\*0101-DQA1\*0101-DQB1\*0501 (11,32 %), a potom

**Tablica 1.** Učestalost haplotipskih sveza DRB1-DQA1-DQB1 u psorijatičara s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom psorijaze

Haplotipska sveza DRB1-DQA1-DQB1	PSORIJAZA + (N = 106) n %		PSORIJAZA – (N = 110) n %		KONTROLA (N = 236) n %		p	p*
	n	%	n	%	n	%		
0101-0101-0501	12	11,32	10	9,09	21	8,90	NS	NS
1501-0102-0502	2	1,89	1	0,91	2	0,85	NS	NS
1501-0102-0602	7	6,60	9	8,18	21	8,90	NS	NS
1502-0102-0502	1	0,94	0	0,0	2	0,85	NS	NS
1502-0102-0504	0	0,0	1	0,91	0	0,0	NS	NS
1601-0101-0502	0	0,0	1	0,91	0	0,0	NS	NS
1601-0102-0502	4	3,77	7	6,36	22	9,32	NS	NS
1601-0102-0602	0	0,0	1	0,91	0	0,0	NS	NS
1602-0102-0502	1	0,94	2	1,82	2	0,85	NS	NS
0301-0501-0201	6	5,66	12	10,91	18	7,63	NS	NS
0301-0501-0303	1	0,94	0	0,0	0	0,0	NS	NS
0401-0301-0302	0	0,0	1	0,91	3	1,27	NS	NS
0402-0301-0301	1	0,94	0	0,0	0	0,0	NS	NS
0402-0301-0302	2	1,89	1	0,91	4	1,70	NS	NS
0403-0301-0302	3	2,83	2	1,82	3	1,27	NS	NS
0405-0301-0302	2	1,89	0	0,0	0	0,0	NS	NS
0406-0301-0302	0	0,0	2	1,82	0	0,0	NS	NS
0407-0301-0302	0	0,0	1	0,91	1	0,42	NS	NS
1101-0501-0301	8	7,55	10	9,09	16	6,78	NS	NS
1102-0501-0301	1	0,94	0	0,0	5	2,12	NS	NS
1104-0501-0301	8	7,55	5	4,55	18	7,63	NS	NS
1201-0501-0301	0	0,0	2	1,82	3	1,27	NS	NS
1301-0102-0602	0	0,0	1	0,91	1	1,42	NS	NS
1301-0102-0603	2	1,89	1	0,91	0	0,0	NS	NS
1301-0102-0604	0	0,0	1	0,91	2	0,85	NS	NS
1301-0102-0605	0	0,0	1	0,91	0	0,0	NS	NS
1301-0103-0603	5	4,72	5	4,55	13	5,51	NS	NS
1301-0401-0401	0	0,0	1	0,91	0	0,0	NS	NS
1302-0102-0604	0	0,0	4	3,64	7	2,97	NS	NS
1303-0501-0301	2	1,89	1	0,91	3	1,27	NS	NS
1401-0101-0503	0	0,0	2	1,82	8	3,40	NS	NS
1403-0101-0503	0	0,0	1	0,91	0	0,0	NS	NS
1406-0101-0503	0	0,0	1	0,91	0	0,0	NS	NS
0701-0201-0201	21	19,81	20	18,18	17	7,20	0,001	0,003
0701-0201-0303	8	7,55	2	1,82	3	1,27	0,006	NS
0801-0401-0401	2	1,89	0	0,0	2	0,85	NS	NS
0802-0401-0401	2	1,89	0	0,0	0	0,0	NS	NS
1001-0101-0501	5	4,72	1	0,91	5	2,12	NS	NS

N – ukupan broj istraživanih haplotipskih sveza; n – broj otkrivenih haplotipskih sveza; p – P+ vs. kontrola; p\* – P– vs. kontrola

vrijednost p korigirana je brojem haplotipskih sveza DRB1-DQA1-DQB1 u populaciji (53); u tablici je navedena nekorigirana vrijednost p; NS – bez statističke značajnosti

haplotipovi DRB1\*1101-DQA1\*0501-DQB1\*0301, DRB1\*1104-DQA1\*0501-DQB1\*0301 i DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303 s učestalošću 7,55 %. Bez korekcije vrijednosti  $p$ , statistički je značajno veća učestalost haplotipske sveze DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303 u psorijatičara s pozitivnom obiteljskom anamnezom psorijaze nego u kontroli. U psorijatičara s negativnom obiteljskom anamnezom drugi po zastupljenosti je haplotip DRB1\*0301-DQA1\*0501-DQB1\*0201 (10,91 %), slijede DRB1\*1101-DQA1\*0501-DQB1\*0301 i DRB1\*0101-DQA1\*0101-DQB1\*0501 s učestalošću 9,09 %, a potom DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602 (8,18 %) i DRB1\*1601-DQA1\*0102-DQB1\*0502 (6,36 %). Učestalost svih ostalih haplotipova manja je od 5 %.

#### Učestalost haplotipskih sveza HLA-DRB1-DQA1-DQB1 u psorijatičara s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom koji nose alel DRB1\*0701

Budući da je alel DRB1\*0701 prepoznat kao važan nositelj podločnosti za psorijazu, istražili smo učestalost haplotipskih sveza DRB1-DQA1-DQB1 u psorijatičara s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom koji nose alel DRB1\*0701 (tablica 2). U psorijatičara s pozitivnom obiteljskom anamnezom istraženo je 29, a u psorijatičara s negativnom obiteljskom anamnezom 22 haplotipa. U skupini s pozitivnom obiteljskom anamnezom 72,41 % pacijenata nosi haplotip DRB1\*0701-DAQ1\*0201-DQB1\*0201, dok njih 27,59 % ima haplotip DRB1\*0701-DAQ1\*0201-DQB1\*0303. U

pacijenata s negativnom obiteljskom anamnezom, u njih 90,91 %, otkriven je haplotip DRB1\*0701-DAQ1\*0201-DQB1\*0201, a u 9,1 % haplotip DRB1\*0701-DAQ1\*0201-DQB1\*0303. Razlike u učestalosti haplotipskih sveza između istraživanih skupina pacijenata, te u usporedbi s kontrolom, nisu statistički značajne.

#### Učestalost produženog haplotipa Cw\*0602-B57-DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 u pacijenata s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom psorijaze

U psorijatičara s pozitivnom obiteljskom anamnezom učestalost produženog haplotipa Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0201 statistički je značajno povišena u usporedbi s kontrolom (21,05 % vs. 4,95 %;  $P = 0,004$ ) (tablica 3), no statistički značajno povišena učestalost kraja razreda II produženog haplotipa, tj. DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 gubi se nakon korekcije vrijednosti  $p$  (19,81 % vs. 7,20 %). Svi aleli razreda I i II unutar produženog haplotipa, osim alela DQB1\*0201, imaju statistički značajno višu učestalost u usporedbi s kontrolom<sup>16</sup>.

U psorijatičara s negativnom obiteljskom anamnezom učestalost produženog haplotipa gotovo je ista kao u kontrolnoj skupini (3,44 % vs. 4,95 %; tablica 3). Povišena učestalost pojedinih alela razreda II (DRB1\*07 i DQA1\*0201) u produženom haplotipu nije statistički značajna, no povišena učestalost alela DQB1\*0201 u istih pacijenata (28,07 % vs. 13,44 %) statistički je značajna i nakon korekcije vri-

**Tablica 2.** Učestalost haplotipskih sveza DRB1-DQA1-DQB1 u psorijatičara s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom koji nose alel DRB1\*07

Haplotipska sveza DRB1-DQA1-DQB1	Psorijaza + (N = 29) n %		Psorijaza – (N = 22) n %		Kontrola (N = 20) n %		$p$	$p^*$
	0701-0201-0201	21	72,41	20	17	85		
0701-0201-0303	8	27,59	2	3	15	9,1	NS	NS

N – ukupan broj istraživanih haplotipskih sveza; n – broj otkrivenih haplotipskih sveza; NS – bez statističke značajnosti

**Tablica 3.** Učestalost produženog haplotipa Cw\*0602-B17-DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 u psorijatičara s pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom psorijaze

Produženi haplotip	Psorijaza + (N = 29) %	Psorijaza – (N = 22) %	Kontrola (N = 236) %	$P$	$p^*$
Cw*0602-B17-DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*0201	21,05	3,44	4,95	0,004	NS

N – ukupan broj istraživanih haplotipskih sveza; n – broj otkrivenih haplotipskih sveza; NS – bez statističke značajnosti;  $p$  –  $P$  vs. kontrola;  $p^*$  –  $P$  vs. kontrola

jednosti  $p$  ( $P = 0,001$ )<sup>16</sup>. Među alelima razreda I produženog haplotipa, u istih pacijenata, statistički je značajno povišen jedino alel Cw\*0602 (20,34 % vs. 9,72 %), i to samo bez korekcije vrijednosti  $p$ . Učestalost antigena B57 istovjetna je u pacijenata kao i u kontrolnih ispitanika (5,26 % vs. 5,04 %) <sup>16</sup>.

## RASPRAVA

Populacijska istraživanja o pojavljivanju psorijaze u pojedinim obiteljima ukazuju na važnu ulogu genetskih čimbenika u nastanku psorijaze<sup>2-9</sup>. Stoga smo u naših psorijatičara istražili učestalost haplotipskih sveza HLA-DRB1-DQA1-DQB1 i produženog haplotipa Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0201 u pacijenata s pozitivnom, odnosno negativnom obiteljskom anamnezom psorijaze. Rezultati istraživanja ukazuju na povišenu učestalost haplotipa DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 i DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0303 u psorijatičara s pozitivnom obiteljskom anamnezom, no bez statističke značajnosti. U psorijatičara s negativnom obiteljskom anamnezom otkrivena je povišena učestalost jedino haplotipa DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201, ali također bez statističke značajnosti. U obje skupine pacijenata na lokusu DQB1 produženog haplotipa otkriven je mnogo češće alel \*0201 nego alel \*0303. Upravo je haplotip DRB1\*07-DQA1\*0201-DQB1\*0201 visoko konzervirani haplotip psorijatičara bijele rase<sup>15</sup>. Analiza učestalosti haplotipskih sveza u hrvatskih psorijatičara pokazala je da je taj haplotip značajno češći u pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom psorijaze nego u zdravih osoba. Na lokusu DQB1 produženog haplotipa, u naših je P+ pacijenata mnogo češće alel \*0201 nego alel \*0303 (80 % vs. 20 %). Ovaj rezultat moguće je objasniti nakon analize rezultata kontrolne skupine<sup>10,11</sup>.

Naime, i u zdravih ispitanika, njih 85 % nosi na lokusu DQB1 produženog haplotipa alel \*0201, a njih samo 15 % alel \*0303. To je u skladu s istraživanjem Yunisa i sur. koji su u bijeloj rasi otkrili dva haplotipa DRB1-DQB1, DRB1\*0701-DQB1\*0303 i DRB1\*0701-DQB1\*0201, od kojih je potonji mnogo češći<sup>17</sup>. Suprotno tome Schmidt-Egenolf i sur. su u njemačkih psorijatičara otkrili značajno povišenu učestalost rjeđeg haplotipa DRB1\*0701-DQB1\*0303<sup>8</sup>. U finskih su psorijatičara otkrivena dva visoko podložna haplotipa, A1-B17-Cw6-DR7-

-DQA1\*0201 i A2-B13-Cw6-DR7-DQA1\*0201, od kojih potonji ima mnogo veći relativni rizik. U toj studiji, međutim, nije nađena povezanost s alelima DQB1<sup>18</sup>, stoga se čini da su upravo aleli DQB1, koji se nalaze u neravnoteži udruživanja s alelima DRB1\*0701 i DQA1\*0201 glavni genetski čimbenici razreda II HLA u podložnosti psorijazi. Produženi haplotip koji sadrži DQB1\*0201 pokazuje povezanost i s nekim drugim autoimunim bolestima, primjerice Addisonovom bolesti i dijabetesom<sup>19,20</sup>. Prema nekim autorima, haplotipska sve-

Obiteljske studije povezanosti psorijaze s genima HLA ukazale su na povišenu učestalost visoko konzerviranog haplotipa EH-57.1 (Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303) u psorijatičara, što upućuje na ulogu gena HLA razreda I, kao i razreda II u patogenezi bolesti. Pretpostavlja se da konzervirani haplotipovi predstavljaju selektivnu prednost u borbi protiv različitih uzročnika bolesti tijekom evolucije. Povezanost psorijaze s konzerviranim haplotipovima ukazuje na ulogu gena HLA razreda I i II u patogenezi bolesti.

za DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303 nastala je kao rezultat rekombinacije između dviju klasičnih sveza DR53, DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0201 i DRB1\*0901-DQA1\*0301-DQB1\*0303, i to između lokusa DQA1 i DQB1<sup>21</sup>.

Obiteljske studije povezanosti psorijaze s genima HLA ukazale su na povišenu učestalost visoko konzerviranog haplotipa EH-57,1 (Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303) u psorijatičara, što upućuje na ulogu gena HLA razreda I, kao i razreda II u patogenezi bolesti<sup>22</sup>. Pretpostavlja se da konzervirani haplotipovi predstavljaju selektivnu prednost u borbi protiv različitih uzročnika bolesti tijekom evolucije.

Schmidt-Egenolf i sur. su među prvima pronašli povišenu učestalost visoko konzerviranog haplotipa EH-57.1, tj. Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303, u psorijatičara tipa I<sup>22</sup>. Rizik razvoja tipa I bolesti bio je 26 puta veći u nosilaca rizičnog haplotipa EH57,1. Nadalje, utvrdili su da je podložnost za bolest jače povezana s krajem razreda I (Cw6-B57) nego s krajem razreda II (DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303) produženog haplotipa. Povišena učestalost kraja razreda II na produženom haplotipu vjerojatno je re-

zultat neravnoteže udruživanja s HLA-Cw6-B57. Već je raniji rad Jenišča i sur. pokazao da haplotip razreda II DRB1\*0701 i DQB1\*0303 povećava podložnost za bolest samo uz nazočnost Cw6<sup>23</sup>. Također je pokazano da alel Cw6 nosi jaču povezanost sa psorijazom nego cijeli haplotip Cw6, DR7 i DQA1\*0201<sup>24</sup>. Stoga ovi rezultati ukazuju da se podložni gen za psorijazu nalazi telomerično od regije gena razreda II sustava MHC, dakle u središnjoj regiji ili unutar gena razreda I HLA. U hrvatskih psorijatičara tipa I također je otkrivena statistički značajno viša učestalost produženog haplotipa Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0201 u usporedbi s kontrolom (RR = 3,61)<sup>7</sup>. Isto je tako statistički značajno viša učestalost svih alela koji čine taj produženi haplotip. Zaključno, povezanost s podložnim alelima HLA jača je i značajnija u pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom psorijaze, stoga nazočnost psorijaze u obitelji višestruko povećava rizik od oboljenja.

#### ZAHVALA

Rad je financiran sredstvima potpore Sveučilišta u Rijeci br. 822-10-1222.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

#### LITERATURA

1. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014;32:227-55.
2. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* 2015;33:1-11.
3. Chandran V. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;44:149-56.
4. Okada Y, Han B, Tsoi LC, Stuart PE, Ellinghaus E, Tejasvi T et al. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes. *Am J Hum Genet* 2014;95:162-72.
5. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk E, Kerhin-Brkljačić V, Brkljačić-Šurkalović LJ, Kaštelan A. Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2000;suppl 211:12-3.
6. Grubić Z, Žunec R, Kaštelan M, Čečuk-Jeličić E, Gruber F, Kaštelan A. HLA class II haplotypic association and DQCAR microsatellite polymorphisms in Croatian patients with psoriasis. *Coll Antropol* 2002;26:61-7.
7. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk-Jeličić E, Grubić Z, Kaštelan A. A new extended haplotype Cw\*0602-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0201 associated with psoriasis in the Croatian population. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:200-2.
8. Schmitt-Egenolf M, Boehncke WH, Ständer M, Eiermann TH. Oligonucleotide typing reveals association of type I psoriasis with the HLA-DRB1\*0701/2, -DQA1\*0201, -DQB1\*0303 extended haplotype. *J Invest Dermatol* 1993;100:749-52.
9. Gudjonson JE, Karason A, Antonsdóttir AA, Rúnarsdóttir EH, Gulcher JR, Stefánsson K et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002;118:362-5.
10. Grubić Z, Žunec A, Naipal A, Kaštelan A, Giphart MJ. Molecular analysis of HLA class II polymorphism in Croats. *Tissue Antigens* 1995;46:293-8.
11. Grubić Z, Žunec A, Čečuk Jeličić E, Kerhin-Brkljačić V, Kaštelan A. Polymorphism of HLA-A, -B, -DRB1, -DQA1 and -DQB1 haplotypes in a Croatian population. *Eur J Immunogenet* 2000; 27:47-51.
12. Thorsby E, Kirby KE, Brettle A. Cross-reactive HL antibodies. Absorption and immunization studies. *Vox Saug* 1970; 18: 373-378.
13. Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N et al. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acid Res* 1989;17:2503-16.
14. Verduyn W, Doxiadis IN, Anholts J, Drabels JJ, Naipal A, D'Amaro J et al. Biotinylated DRB sequence specific oligonucleotides: comparison to serological HLA-DR typing of organ donors in Eurotransplant. *Hum Immunol* 1993;37:59-67.
15. Cuccia M, Astolfi P, Gyodi E, Aizawa M. HLA in five populations of southern Europe. In: Tsuju K, Aizawa M, Sasazuki T (eds). HLA 1991. Proceedings of Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference, Vol 1. Oxford: Oxford University Press 1992:655-6.
16. Kaštelan M, Prpić Massari L, Gruber F, Čečuk Jeličić E, Grubić Z, Kaštelan A. Polimorfizam gena HLA razreda I I II u psorijatičara s obiteljskom anamnezom psorijaze. *Medicina* 2006; 42:192-196.
17. Yunis JJ, Salazar M, Delgado MB, Alper CA, Bing DH, Yunis EJ. HLA-DQ and DPB1 alleles on HLA-DQW2 and HLA-DQW9 extended haplotypes. *Hum Immunol* 1992;34(suppl 1):36.
18. Ikaheimo I, Tiilikainen A, Karvonen J, Silvennoinen-Kassinene S. HLA risk haplotype Cw6, DR7, DQA1\*0201 and HLA-Cw6 with reference to the clinical picture of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1996;288:363-5.
19. Ross I, Boule A, Soule S, Lewitt N, Pirie F, Karlsson A et al. Autoimmunity predominates in a large South African cohort with Addison's disease of mainly European descent despite long-standing disease and is associated with HLA DQB\*0201. *Clin Endocrinol* 2010;73:291-8.
20. Baschal EE, Aly TA, Babu SR, Fernando MS, Yu L, Miao D et al. HLA-DPB1\*0402 protects against type 1A diabetes autoimmunity in the highest risk DR3-DQB1\*0201/DR4-DQB1\*0302 DAISY population. *Diabetes* 2007;56: 2405-9.
21. Kagnoff MF, Harwood JI, Bugawan TL, Erlich HA. Structural analysis of the HLA-DR, -DQ and -DP alleles on the celiac disease associated HLA-DR3 (Drw17) haplotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6274-8.
22. Schmidt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, Ständer M, Sterry W. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigens (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303: a population and family based study. *J Invest Dermatol* 1996;106:711-4.
23. Jenisch S, Henseler T, Wetphal E, Elder JT, Nair RP, Voorhes JJ et al. HLA DQ9 (DQB1\*0303) increases susceptibility to type I psoriasis in multiplex families, but only in the presence of HLA-Cw6. *J Invest Dermatol* 1995;104:629.
24. Ikaheimo I, Tiilikainen A, Karvonen J, Silvennoinen-Kassinene S. HLA risk haplotype Cw6, DR7, DQA1\*0201 and HLA-Cw6 with reference to the clinical picture of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1996;288:363-5.