



Современная концепция наследуемости витилиго

Е.В. Дворянкова, д.м.н., И.М. Корсунская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Корсунская И.М. Современная концепция наследуемости витилиго // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С. 32–35.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-9-32-35

Витилиго – аутоиммунный гипомеланоз со сложным механизмом наследования. На сегодняшний день определено 54 локуса генов, ответственных за его развитие. Согласно результатам современных исследований, наследуемость отмечается у 40% пациентов. Однако генетический фактор присутствует приблизительно в 80% случаев. Остальные 20% случаев предположительно обусловлены воздействием внешних факторов.

Дальнейшее исследование модели генетической обусловленности витилиго послужит инструментом для изучения других аутоиммунных заболеваний с полигенным риском наследования и развития персонализированной медицины.

Ключевые слова: витилиго, генетическая обусловленность, GWAS, дебют витилиго, MHC enhancer

Витилиго – одно из первых заболеваний кожи, описанное в «Трактате о цвете кожи человека» французским хирургом Клодом-Николя Ле Кат (1765 г.). Несмотря на столь давнее знакомство медицинского сообщества с данным дерматозом, причины и механизмы его развития остаются недостаточно изученными.

Генетическое подтверждение аутоиммунной теории развития

Одной из основных теорий развития витилиго является генетическая обусловленность. Впервые о наследовании витилиго было сообщено в 1950 г.: G. Stüttgen и H. Teindel одновременно описали случаи развития заболевания у нескольких близких родственников в нескольких семьях

[1, 2]. В частности, G. Stüttgen отметил, что помимо витилиго несколько членов наблюдаемых семей страдали аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Он также предположил, что наследование витилиго может зависеть как от доминантных, так и от рецессивных факторов.

Термин «аутоиммунный» применительно к витилиго впервые употребил R. de Mowbray (1965 г.) [3] в сообщении о пациенте, страдающем данным заболеванием, а также пернициозной анемией, аутоиммунной патологией щитовидной железы и сахарным диабетом 1-го типа.

В середине 1960-х гг. появились новые методы изучения генетической основы витилиго и выявления генов, обуславливающих его развитие.

На сегодняшний день с помощью метода полигеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association studies, GWA study – GWAS), позволяющего установить связь между геномными вариантами и фенотипическими признаками, определено 54 локуса генов, ответственных за развитие витилиго. В данном случае речь идет о методе поиска связи между однонуклеотидными полиморфизмами и заболеваниями человека. В ходе таких исследований помимо генетических факторов риска развития витилиго были определены биологические основы восприимчивости к болезни. Это в свою очередь позволило начать разработку новых методов лечения.

Установлено, что большинство выделенных локусов генов являются регулярными [4]. Так, варианты с наибольшим общим влиянием на риск развития витилиго в масштабах всего генома находятся на хромосоме 6, в областях основного комплекса гистосовместимости I и II классов [5, 6]. Около 85% идентифицированных генов кодируют белки, участвующие в иммунных реакциях и апоптозе [7]. Кроме того, в ходе независимых генетических исследований других аутоиммунных заболеваний было идентифицировано около половины генов, которые эпидемиологически связаны с витилиго, что также поддерживает концепцию общей аутоиммунной предрасположенности к развитию данного гипомеланоза [8].



Наследуемость

Необходимо отметить, что при применении разных аналитических подходов для оценки риска развития витилиго вследствие генетической изменчивости (наследуемости) учитывалось, что другим фактором может быть воздействие окружающей среды. Большинство аналитических подходов основаны на оценке наличия заболевания у членов семьи больного либо в парах близнецов. Эти данные сравнивали с генетическими маркерами, полученными от субъектов без витилиго [9]. Количество таких субъектов варьировалось от сотен тысяч до нескольких миллионов. Такой анализ позволяет получить реальные величины наследуемости конкретного заболевания. Установлено, что в европейской популяции общая наследуемость витилиго достигает практически 40% [10], среди близнецов – 75–84% [7], в зависимости от типа изучаемых родов. В других популяциях встречаемость данного дерматоза среди близнецов колебалась от 50 до 80% [10, 11].

Полученные результаты свидетельствуют, что различие по заболеваемости в разных популяциях невелико. Однако она выше среди близнецов. Аналогичный показатель для других заболеваний с полигенным наследованием в данной когорте составляет 30–50% [12].

Таким образом, в европейской популяции риск развития витилиго в 80% случаев связан с генетическими факторами. Остальные 20% случаев наследуемости, а также 23% общего риска развития витилиго приходятся на редкие варианты (частота микронных аллелей от 0,01 до 0,0001).

Согласно результатам последних исследований, общие генетические варианты (частота обнаружения аллелей риска – более 0,01) составляют около 71% общей наследуемости витилиго и около 53% общего риска развития витилиго, причем значительная доля приходится на 50 общегеномных значимых локусов, идентифицированных с помощью GWAS [6]. Полученные данные позволяют предположить, что генетическая архитектура витилиго может быть менее полигенной, чем у других генетически сложных заболеваний.

Оценка риска полигенного наследования витилиго имеет высокую прогностическую ценность. Относительный риск (ОР) составил 8,79, что существенно выше, чем при оценке полигенного риска других генетически сложных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ОР – 4,83), сахарный диабет 2-го типа (ОР – 3,30), воспалительные заболевания кишечника (ОР – 3,87), рак молочной железы (ОР – 3,36) [13].

Крупномасштабные эпидемиологические исследования наследуемости показали, что подавляющее большинство (91%) клинических случаев являются симплексными, то есть когда близкие родственники, страдающие витилиго, неизвестны, около 9% – мультиплексными семейными кластерами, когда известно несколько близких родственников с данной патологией [14]. Полигенный риск витилиго у пробандов таких мультиплексных семейств значительно выше, чем в симплексных случаях. Кроме того, в мультиплексных семьях общий полигенный риск развития заболевания наиболее часто передается от родственников с визуально неизменной кожей, без явных признаков депигментирующего заболевания.

Таким образом, полигенное наследование витилиго выявляется как в симплексных, так и в мультиплексных случаях, с участием одних и тех же локусов генов, которые были обнаружены с помощью GWAS преимущественно в симплексных случаях. Подавляющее большинство мультиплексных семейств несут и передают большое количество общих аллелей предрасположенности к заболеванию, но с относительно низким процентом случаев его клинического проявления.

Особенности дебюта

Витилиго считается заболеванием молодых, так как его дебют приходится преимущественно на возраст моложе 20 лет. Однако эпидемиологический анализ, проведенный в европейской популяции, свидетельствует о бимодальном распределении дебюта витилиго [6], так же как при некоторых других аутоиммунных

заболеваниях, например при сахарном диабете 1-го типа и ревматоидном артрите.

Согласно результатам эпидемиологического исследования возраста начала витилиго у европейцев, в последнее время наблюдается значимая тенденция к увеличению такового [15]. Ретроспективно были проанализированы данные 4406 больных с 1951 по 2013 г. Средний возраст дебюта за указанный период повысился в два раза. Изменение было наиболее выраженным с 1973 и 2000 г. Так, до 1970 г. начало заболевания приходилось на возраст $14,6 \pm 9,4$ года. С 1973 г. возраст дебюта витилиго увеличивался примерно на четыре месяца в год и стабилизировался только в 2004 г. Таковой составлял $30,2 \pm 17,3$ года. Аналогичная ситуация прослеживалась как в Европе, так и в Северной Америке. Поскольку генетика не изменилась, возрастной сдвиг дебюта заболевания свидетельствовал о том, что с 1973 и 2000 г. либо уменьшилось воздействие триггерных факторов, либо изменилась биологическая реакция на них. Наиболее очевидной причиной, по мнению авторов исследования, является увеличивающаяся из года в год частота применения солнцезащитных средств.

Последние данные указывают на то, что средний возраст дебюта витилиго составляет $25,9 \pm 16,6$ года и, видимо, включает две пересекающиеся возрастные группы: ранняя группа (около 38% случаев) – средний возраст начала заболевания $10,3 \pm 5,6$ года, поздняя группа (примерно 62% случаев) – $34,0 \pm 14,5$ года [6]. Отдельные генетические анализы в данных группах показали, что известные локусы, определенные с помощью GWAS, вносят одинаковый вклад в развитие заболевания. Тем не менее стратифицированный анализ, проведенный в ранней группе, позволил выявить новую, очень сильную специфическую ассоциацию с необычным инсерционно-делеционным полиморфизмом в области II класса МНС на хромосоме 6, так называемый гаплотип МНС enhancer. Гаплотип, который содержит два варианта МНС enhancer, специфически связан с очень высоким ри-



ском развития витилиго (ОР – 8,1) и ранним началом заболевания, преимущественно в возрасте от пяти до девяти лет.

Функциональные исследования доказали, что гаплотип раннего витилиго высокого риска ассоциируется с повышенной экспрессией как мРНК HLA-DQB1, так и общего белка HLA-DQ на моноцитах и дендритных клетках в периферической крови. Повышенная экспрессия HLA II класса может способствовать презентации триггерных антигенов на поверхности этих антигенпрезентирующих клеток, увеличивая вероятность аутореактивной активации Т-клеток. Расширенный гаплотип МНС enhancer с высоким риском раннего развития также несет классические аллели HLA: HLA-DRB1*13:01, HLA-DRB3*01:01, HLA-DQA1*01:03, HLA-DQB1*06:03. Генетический анализ свидетельствует, что сами по себе данные классические аллели HLA не обуславливают риск развития витилиго. Скорее всего, они являются некодирующей вариацией enhancer, которая и предрасполагает к возникновению витилиго. Это согласуется с повышенной экспрессией гена HLA-DQB1 при раннем дебюте заболевания. Тем не менее распространенность других ассоциированных аутоиммунных заболеваний в ранней группе была ниже, чем в поздней группе, – 17,0 против 22,4% случаев. При этом HLA-DRB1*13:01, который находится на гаплотипе МНС II класса, ассоциированном с очень высоким риском развития раннего витилиго, был связан с очень низким риском развития системной красной волчанки, ревматоидного артрита и сахарного диабета 1-го типа. Таким образом, рассматриваемый гаплотип может одновременно создавать высочайший риск для развития витилиго с ранним началом и обеспечивать относительную защиту от возникновения других аутоиммунных заболеваний, которые часто эпидемиологически связаны с данным гипомеланозом.

Факторы риска

Как было указано выше, в 80% случаев развитие витилиго обусловлено генетически. В 20% случаев оно яв-

ляется следствием воздействия негенетических факторов, среди которых наиболее распространенным и доказанным является феномен Кебнера. Предполагают, что повреждение кожи, возможно осложненное субклинической инфекцией, играет ключевую роль в инициации витилиго. Однако до сих пор неизвестно, индукция витилиго способна включать только один триггер или несколько. В последнем случае кумулятивный эффект с течением времени может привести к потере толерантности к аутоантигенам меланоцитов.

Обсуждение представленных данных

За последние пять лет достигнут значительный прогресс в понимании биологических основ витилиго. Это позволило с достаточной точностью оценить относительное влияние генов и факторов окружающей среды на риск развития заболевания. Генетический риск развития заболевания как на фоне общих, так и на фоне редких вариантов наследования, по видимому, является аддитивным и полигенным по своей природе, и риск от 50 общих вариантов, идентифицированных с помощью GWAS, может быть объединен в группу полигенного риска, которая в некоторой степени уже может предсказать возможность развития витилиго у конкретного индивида. Прогностическая эффективность оценки полигенного риска витилиго, несомненно, требует дальнейшей разработки и может существенно повыситься с открытием и включением в анализ дополнительных вариантов риска.

До настоящего времени не были точно определены генетически обусловленные подгруппы витилиго, которые имеют разную базовую полигенную патобиологию. Возможность правильно распределять конкретные клинические случаи витилиго в генетически определенные полигенные подгруппы способна улучшить определение специфичных для подгрупп показателей полигенного риска, которые включают локусы, соответствующие каждой подгруппе. Все локусы генов, ответственные за развитие витилиго, были выявлены путем сравнения биологического

материала, полученного от больных европейцев, с контрольными образцами, взятыми у лиц с визуально неизменной кожей либо у ближайших родственников больных без признаков данной патологии. Таким образом, все эти локусы ассоциированы со статусом «случай против контроля» или, для гаплотипа МНС высокого риска, с ранним началом витилиго. Однако до сих пор неизвестно, влияет ли какой-либо из этих локусов или все они на клиническое течение витилиго и прогноз заболевания.

Важно отметить, что оценка полигенного риска развития витилиго, основанная на результатах генетических исследований суперпопуляции европеоидной расы, может быть неприменима к другим суперпопуляциям, в которых могут преобладать иные этиологически значимые локусы и аллели.

В настоящее время витилиго рассценивается как заболевание с полигенным наследованием множественных аллелей риска, которые, однако, вызывают относительно небольшие клинические проявления. Поэтому рассматривать только вариант полигенного наследования не представляется верным. Редкие случаи развития витилиго могут быть результатом передачи только одного или нескольких редких локусов, которые еще не были обнаружены, как это имеет место при редких менделевских множественных аутоиммунных синдромах, к которым иногда относят витилиго. Соответственно геномный анализ мультиплексных семейств больных витилиго, которые передают низкий полигенный риск развития заболевания посредством известных локусов, может позволить обнаружить редкие либо частные варианты, которые имеют чрезвычайно высокий генетический риск. И наоборот, некоторые мультиплексные семьи с низким полигенным риском могут подвергаться воздействию необычного либо чрезвычайно сильного внешнего фактора. В любом случае исследование причин возникновения семейных кластеров с явно низким полигенным риском развития ви-



вителиго представляется многообещающим для установления новых генетических и негенетических причин развития заболевания.

На сегодняшний день получено недостаточно данных о факторах экологического риска или триггерах витилиго. Прежде всего это связано с трудностями в реализации надежных методов их выявления, регистрации и отслеживания. В то же время тенденция к повышению возраста дебюта витилиго при изменности генетических триггеров

свидетельствует о значимом влиянии потенциальных экологических триггеров.

Учитывая, что наследуемость витилиго довольно высока, риск витилиго в основном полигенный (54 локуса, выявленные с помощью GWAS), оценка полигенного риска, аддитивно сочетающая эти локусы, достаточно точна, данное заболевание можно считать идеальной моделью для проверки общих гипотез генетической архитектуры и наследования сложных заболеваний.

Оценка полигенного риска развития витилиго была использована для изучения природы наследования сложных заболеваний в мультиплексных семьях по сравнению с симплексными случаями. В обоих отмечен полигенный риск из одних и тех же локусов.

Таким образом, витилиго можно рассматривать как модель для исследования генетической архитектуры ряда болезней, а также для прогностических аспектов персонализированной медицины. ●

Литература

1. Stüttgen G. Die Vitiligo in erbbiologischer Betrachtung // Zeitschr Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 1950. Vol. 9. P. 451–457.
2. Teindel H. Familiäre Vitiligo // Zeitschr Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 1950. Vol. 9. P. 456–462.
3. De Mowbray R. Addison's disease with vitiligo, Addisonian anaemia, primary hypothyroidism and diabetes mellitus // Proc. Royal Soc. Med. 1965. Vol. 58. P. 78–79.
4. Jin Y, Andersen G, Yorgov D. et al. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants // Nat. Genet. 2016. Vol. 48. № 11. P. 1418–1424.
5. Cavalli G., Hayashi M., Jin Y. et al. MHC class II super-enhancer increases surface expression of HLA-DR and HLA-DQ and affects cytokine production in autoimmune vitiligo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. Vol. 113. № 5. P. 1363–1368.
6. Jin Y, Roberts G.H.L., Ferrara T.M. et al. Early-onset autoimmune vitiligo associated with an enhancer variant haplotype that upregulates class II HLA expression // Nat. Commun. 2019. Vol. 10. № 1. P. 391.
7. Roberts G.H.L., Santorico S.A., Spritz R.A. Deep genotype imputation captures virtually all heritability of autoimmune vitiligo // Hum. Mol. Genet. 2020. P. ddaa005.
8. Roberts G.H.L., Spritz R.A. Genetics of Vitiligo, 2018.
9. Lee S.H., Wray N.R., Goddard M.E., Visscher P.M. Estimating missing heritability for disease from genome-wide association studies // Am. J. Hum. Genet. 2011. Vol. 88. № 3. P. 294–305.
10. Zhang Y, Cai Y, Shi M. et al. The prevalence of vitiligo: a meta-analysis // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 9. P. e0163806.
11. Arcos-Burgos M., Parodi E., Salgar M. et al. Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA // Hum. Genet. 2002. Vol. 110. № 4. P. 334–342.
12. Polderman T.J., Benyamin B., de Leeuw C.A. et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies // Nat. Genet. 2015. Vol. 47. № 7. P. 702–709.
13. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations // Nat. Genet. 2018. Vol. 50. № 9. P. 1219–1224.
14. Roberts G.H.L., Paul S., Yorgov D. et al. Family clustering of autoimmune vitiligo results principally from polygenic inheritance of common risk alleles // Am. J. Hum. Genet. 2019. Vol. 105. № 2. P. 364–372.
15. Jin Y, Santorico S.A., Spritz R.A. Pediatric to adult shift in vitiligo onset suggests altered environmental triggering // J. Invest. Dermatol. 2020. Vol. 140. № 1. P. 241–243.

The Modern Concept of Heritability of Vitiligo

Ye.V. Dvoryankova, MD, PhD, I.M. Korsunskaya, MD, PhD, Prof.

Center for Physical and Chemical Pharmacology Theoretical Problems

Contact person: Irina M. Korsunskaya, marykor@bk.ru

Vitiligo is an autoimmune hypomelanosis with the complex inheritance mechanism. To date, there were identified 54 loci of genes responsible for its development. According to the results of modern research, vitiligo heritability is observed in 40% of patients. However, the genetic factor presents in about 80% of cases. The remaining 20% is assumed to be due to external factors.

Further research into the vitiligo genetic conditioning model will serve as a tool for studying other autoimmune diseases with the polygenic risk of inheritance and the development of personalized medicine.

Key words: vitiligo, genetic conditioning, GWAS, vitiligo debut, MHC enhancer